



Syndrome de Prader-Willi

Investigateur principal

Glenn B. Berall, B. Sc., MD, FRCPC

Chef de pédiatrie, *North York General Hospital*, 4100, rue Leslie, Toronto (Ontario) M2K 1E1; tél. : (416) 756-6222; téléc. : (416) 756-6853; courriel : gberall@nygh.on.ca

Co-investigatrices

Judith Allanson, MD, FRCP, FCCMG, DABMG, chef du département de génétique, Hôpital pour enfants de l'est de l'Ontario

Maria Virginia Desantadina, MD, pédiatre, associée de recherche, département de sciences nutritionnelles, université de Toronto, *The Hospital for Sick Children*

Conseillère

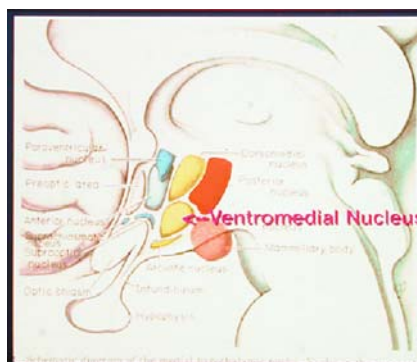
Nita Goldband, directrice générale, *Ontario Prader-Willi Syndrome Association*

Historique

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est un trouble génétique rare accompagné d'une dysfonction hypothalamique qui entraîne une hyperphagie et une obésité et qui comporte des conséquences secondaires de diabète, de maladies cardiaques, d'accidents cérébrovasculaires et d'apnée du sommeil, ainsi qu'une comorbidité comportementale et psychiatrique. Puisque l'information sur la fréquence de SPW n'est pas bien documentée au Canada, l'incidence se situe entre un cas pour 10 000 naissances et un cas pour 15 000 naissances, ou entre 21 et 31 nouveaux cas par année. La prévalence de SPW, avec son obésité et ses séquelles connexes, s'associe à un fardeau beaucoup plus lourd pour le système de santé.

Ce trouble génétique est causé par une anomalie du chromosome 15. Environ 70 % des cas affichent une suppression d'une partie du chromosome 15 transmis par le père, tandis que 30 % présentent une disomie uniparentale, un trouble selon lequel les deux chromosomes 15 sont transmis par la mère. Des tests d'empreinte génétique (ADN) sont désormais monnaie courante pour repérer cette anomalie et confirmer le diagnostic clinique de SPW.

Des études ont démontré une forte prévalence de déficit de l'hormone de croissance chez les personnes atteintes du SPW de petite taille, ce qui incite certains spécialistes à avancer qu'un traitement aux hormones de croissance devrait être accepté dans le traitement de ce syndrome, sans examens préliminaires. Ce point de vue est





soutenu par les études d'issues du SPW qui démontrent des améliorations marquées de la taille, du poids par rapport à la taille et même du comportement, sans effets secondaires importants du traitement par substitution de l'hormone de croissance.

Le fait de connaître l'incidence de SPW et l'état clinique au diagnostic permettra de mieux comprendre les défis à relever et contribuera à la future planification des services de santé, à la fois d'un point de vue individuel (stratégies de prévention) et démographique (planification des effectifs), compte tenu du soutien socioéconomique, de la conception et de la programmation des stratégies de prévention de l'obésité.

Malgré l'existence de critères diagnostiques cliniques et d'épreuves génétiques, de nombreux diagnostics de SPW ont été retardés, même bien après l'atteinte de l'âge adulte. Une prise en charge rapide, consécutive à un diagnostic précoce et pertinent, peut avoir des répercussions positives sur la santé et la qualité de vie du patient, notamment en ce qui concerne la prévention et le traitement de l'obésité morbide et ses conséquences pouvant être traitées (la cause courante de décès en cas de SPW). Puisque de nombreuses manifestations peuvent être prises en charge, réduites en intensité ou prévenues, les données préliminaires laissent supposer que plus le diagnostic et l'intervention médicale sont effectués rapidement, plus l'évolution est positive.

Méthodologie

Les pédiatres qui participent au rapport mensuel du PCSP seront invités à déclarer tous les nouveaux cas de SPW (établis par la définition de cas) confirmés par un diagnostic clinique ou une épreuve génétique. Les médecins déclarants seront invités à remplir un rapport détaillé à chaque nouveau cas dépisté.

Objectifs

1. Établir l'incidence de SPW et l'âge moyen du diagnostic au Canada.
2. Vérifier le mode de diagnostic de SPW : clinique ou génétique.
3. Sensibiliser la collectivité scientifique au SPW.

Définition de cas

Déclarer tout enfant de 18 ans et moins recevant un nouveau diagnostic de SPW confirmé cliniquement ou par des épreuves génétiques (méthylation ou épreuve FISH [hybridation *in situ* fluorescente]).

Un diagnostic de SPW devrait être fortement présumé chez les enfants de moins de trois ans dont l'indice est de cinq (dont quatre critères majeurs) ou chez ceux de plus de trois ans dont l'indice est de huit (dont cinq critères majeurs).

Indice clinique de SPW :

- moins de trois ans : 5 (dont quatre critères majeurs)
- plus de trois ans : 8 (dont cinq critères majeurs)



Syndrome Prader-Willi (suite)

Un diagnostic clinique de SPW dépend d'un indice dérivé des critères majeurs et mineurs suivants :

Critères majeurs (1 point chacun)

- Hypotonie centrale infantile
- Troubles infantiles de l'alimentation ou retard staturopondéral
- Gain de poids rapide entre l'âge de un et six ans
- Traits faciaux caractéristiques
- Hypogonadisme : hypoplasie génitale, développement sexuel anormal
- Retard de développement
- Hyperphagie et obsession des aliments
- Anomalie cytogénétique et moléculaire de la région chromosomique de Prader-Willi

Critères mineurs (1/2 point chacun)

- Mouvements fœtaux limités et léthargie infantile
- Troubles de comportement classiques (crises de colère, entêtement, vol ou quémante de nourriture, anxiété relative à la nourriture, recherche de nourriture, persévérance face à la nourriture)
- Troubles du sommeil ou apnée du sommeil
- Petite taille par rapport au reste de la famille à l'âge de 15 ans
- Hypopigmentation par rapport au reste de la famille
- Petites mains et petits pieds pour la taille relative à l'âge
- Mains étroites avec bordure cubitale droite
- Strabisme convergent, myopie
- Salive épaisse et visqueuse
- Anomalies d'articulation
- Arrachage de la peau

Critères auxiliaires (aucun point)

- Seuil de douleur élevé
- Vomissements peu fréquents
- Troubles de contrôle de la température
- Scoliose ou cyphose
- Ostéoporose
- Habileté inhabituelle à faire des casse-tête
- Études neuromusculaires normales



Durée

De janvier 2003 à décembre 2004

Nombre de cas prévu

D'après le taux de natalité annuel au Canada, qui s'établit à 400 000 nourrissons, et l'évaluation courante de l'incidence de SPW, qui oscille entre un cas pour 10 000 naissances et un cas pour 15 000 naissances, le nombre prévu de cas confirmés de SPW s'établirait entre 21 et 31 nouveaux cas par année.



Approbation déontologique

Conseil de déontologie de la recherche, *North York General Hospital*

Analyse et publication

Les données seront analysées régulièrement par l'investigateur principal en vue d'être incluses dans des mises à jour trimestrielles et des rapports annuels qui seront distribués à tous les participants.

Les résultats de l'étude seront présentés à des congrès et conférences et, à la fin de l'étude, ils seront publiés dans un journal révisé par des pairs.

Bibliographie

Body composition in Prader Willi Syndrome: Assessment and effects on growth hormone administration. Davies PS. *Acta Paediatr* 1999 suppl; 88(433):105-8.

Hyperlipidemia, insulin-dependent diabetes mellitus, and rapidly progressive diabetic retinopathy and nephropathy in Prader Willi Syndrome with del (15) (q11.2q13). Bassali R, Hoffman WH, Chen H, Tuck-Muller CM. *Am J Med Genet* 1997;71(3):267-70.

Prader-Willi syndrome: Consensus diagnostic criteria. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag BY, Whitman BY, Greenberg F. *Pediatrics* 1993; 91(2):398-402.

Premature coronary artery disease and the Prader Willi Syndrome. Page SR, Nussey SS, Haywood GA, Jenkins JS. *Postgrad Med J* 1990;66(773):232-4.

Sustained Benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader Willi Syndrome. Myers SE, Carrel AI, Whitman BY, Allen DB. *J Pediatr* 2000;137(1):42-9.

The upper airway and sleep apnoea in the Prader Willi Syndrome. Richards A, Quaghebeur G, Clift S, Holland A, Dahlitz M, Parkes D. *Clin Otolaryngol* 1994; Jun(3):193-7.