

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1573

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Estelle VAUCAN GITTO

le 21 Septembre 2018

**Suivi à 4 ans de la cohorte d'enfants atteints d'un syndrome de
Prader-Willi traités par Ocytocine en période néonatale**

Directeur de thèse : Professeur Maithé TAUBER

JURY

Monsieur le Professeur Jean-Pierre SALLES	Président
Madame le Professeur Maithé TAUBER	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-Philippe RAYNAUD	Assesseur
Madame le Docteur Gwenaëlle DIENE	Assesseur
Madame le Docteur Nathalie MONTJAUX	Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÔWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologique	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention		
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	P.U. Médecine générale	
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie		
M. KAMAR Nassim	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.

M.C.U. - P.H

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoît	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Médecine Générale
Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan
Dr LATROUS Leila

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre Salles : Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. J'ai beaucoup apprécié d'apprendre l'endocrinologie à vos côtés. Merci de votre acharnement à essayer de me faire comprendre le métabolisme phosphocalcique, maintes et maintes fois mais je crois que je suis un cas désespéré !

A Madame le Professeur Maithé Tauber : Merci de m'avoir proposé ce travail qui m'a vraiment passionné et appris énormément de choses. Merci de m'avoir tant appris que ce soit dans le service d'endocrinologie ou au centre ASEI de Paul Dottin. J'ai une profonde admiration pour vous et l'énergie que vous vous efforcez de mettre dans la prise en charge des enfants SPW.

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe Raynaud : Merci de me faire l'honneur de juger mon travail. Nos chemins professionnels ne se sont pas croisés, mais votre discipline reste pour moi une des plus attrayantes de notre profession, j'ai d'ailleurs hésité à la choisir le jour des choix officiels.

A Madame le Docteur Gwenaëlle Diene : Merci d'avoir accepté de participer à ce travail. Merci de m'avoir tant appris pendant ces 6 mois d'endoc mais surtout merci pour tout ton soutien pendant cet internat ! Je retiendrai nos gardes au POSU ensemble, j'aurais toujours une pensée émue pour tous ces déchocages, ces moments d'entraide où tu as toujours été présente en faisant du mieux que tu pouvais pour nous soutenir et nous apprendre. Merci pour ta gentillesse !

A Madame le Docteur Nathalie Montjaux : Merci d'avoir accepté de participer à ce jury, je sais que l'ocytocine est une petite passion pour toi ! Mais surtout merci Nathalie pour ce semestre à tes côtés et toutes ces gardes éprouvantes ! J'ai vraiment découvert la néonatalogie grâce à vous toutes et ma passion pour la salle de naissance ! Merci pour ta patience pour la pose de mon premier KTVO (un peu long j'avoue) et merci pour m'avoir fait confiance tout au long de ces gestes, je n'oublierai jamais l'intubation d'une petite de 600g à tes côtés !

A la famille

A Alexandre, mon mari, mon âme sœur, mon meilleur ami. Ces années passées à tes côtés ont été tellement merveilleuses, tu es toujours là dans les bons moments comme dans les mauvais. Tu me permets d'avancer, de croire en moi, je ne t'en remercierai jamais assez. A toutes nos années à venir, toutes les nouvelles aventures que nous allons vivre ensemble et tous nos fous rires. A notre famille qui va bientôt s'agrandir, la plus belle des aventures ! Je sais qu'on va encore plus rigoler tous les 3 (enfin tous les 4 n'oublions pas notre Rocket !), merci pour tout. Je t'aime et je t'aimerai.

A la plus courageuse des mamans, titre largement mérité pour avoir surmonté, depuis déjà 29 ans, mon sale caractère ! Tu as toujours été la plus merveilleuse des mères, tu nous as tout donné. Toutes ces années d'études n'auraient jamais été possible sans ton soutien sans faille, tu y as toujours cru, à chaque examen, à chaque diplôme, à chaque étape de la vie. J'espère devenir une aussi bonne maman que toi, ça sera ma plus belle réussite. C'est avec toi que j'ai franchi pour la première fois la porte de l'hôpital des enfants et c'est grâce à toi que j'en ressors Docteur. Merci pour tout.

A ma mamie, merci pour ton soutien, merci de m'avoir permis de réaliser le métier de mes rêves. Vous nous avez tout donné, même la recette de la meilleure mique du monde (et ça c'est un vrai trésor !). Merci pour ton sourire bienveillant à chaque regard, merci de nous avoir appris tant de choses importantes sur la vie, comme les meilleurs coins à champignon de Dordogne !

A toi mon papi, j'aurais tellement été fier de te prouver que j'ai réussi, en tout cas toi tu n'en as jamais douté. Merci pour cette vie.

A mon grand frère, qui m'a appris la vie, faire du vélo sans roulettes, tomber à roller, finir dans une haie de laurier à scooter... Merci pour tous ses hématomes qui forgent le caractère ! Merci pour ton soutien depuis le début, merci pour tous ces moments en famille.

A sa merveilleuse Julie, la plus géniale des belles sœurs ! Merci de le rendre si heureux, merci de ta gentillesse et de toujours nous accueillir aussi chaleureusement !

A mon trésor Eden, « notre Eden », notre rayon de soleil, la plus formidable des nièces, merci pour tous ces fous rires, tous nos jeux, toutes nos histoires, toute cette complicité. Merci d'illuminer notre vie, « d'un seul regard, c'est le paradis ».

A Sonia, Santo, Jean-Phi et Guillaume, c'est quand même cool le mariage, ça permet d'agrandir la famille, et quelle extension : 1 belle-mère, 1 beau-père, et 2 beaux-frères d'un coup ! Merci de m'avoir accueilli à bras ouvert, merci pour ces week ends arrosés à la bière !

Merci à tous, je vous aime tant.

A la « presque » famille

A Mimi, et au clan de Gindou, pour m'avoir fait découvrir les fêtes de village et les férias, vous êtes un petit peu responsable de mon alcoolisme ...

A Jacquouille et Dame Isa, merci de m'avoir trimbalé partout, pour ces soirées qui resteront historiques, pour nous avoir appris à croquer la vie à pleines dents !

A Lulu, Diane, Nico, Nathalie, Chloé, Toto, Ambre, Arthur et Ana, parce que vous êtes comme ma famille, merci pour toutes ces années de franche rigolade, toutes ces répliques de films apprises par cœur, toutes ces soirées mémorables, ces férias et mes trous de mémoires, ces bassines de punch et à la jacqueline ! Par contre pas merci pour ce surnom qui me colle à la peau

Ô Toulouse

A Camille, mon acolyte depuis la P2, quelle rencontre incroyable ! Ma partenaire de sous colles, ma partenaire de fous rires, ma partenaire de ragots, et surtout ma partenaire de cuites ! Merci d'avoir toujours été à mes côtés, d'avoir été la meilleure témoin du monde, d'avoir toujours cru en notre amitié ! Il me faudrait plus qu'un discours de mariage ou d'une thèse pour te remercier de toutes ces années... Merci d'être celle que tu es, d'être vraie, d'être toujours joyeuse, d'être aussi parfois râleuse (on parle de moi là ?) Merci d'être toujours là. A toutes ces années, à toutes nos années à venir, à toutes ces bouteilles, ces PLS, ces BDM, ces protos, ces mucho, ces bars, ces caïpis, ces voyages, ces gin-to, ces montagnes russes, cet EVJF, ce mariage, à l'amitié ! AAAAAAAA 🎵 🎵 🎵 🎵 🎵

A Maylan, le plus ancien des copains, 26 ans ! Depuis notre rencontre à la maternelle, on en a vécu des bons moments ! A notre nouvelle vie toulousaine qui nous a tant rapproché, à toutes ces férias et ces litres d'alcool ingurgités, à toutes ces ordonnances que je t'ai faite... ! Merci d'être aussi drôle, d'être toujours là et toujours dispo pour un verre ou plusieurs !

A Luce, Laurent et Mathieu, et au semestre d'hiver à Rodez ! J'espère vous avoir fait un petit peu aimer la pédiatrie... A toutes ces soirées à la Bibliothèque, à toutes nos girafes de vodka-jet, à nos playlists improbables, à nos lendemains difficiles, et nos visites en lunettes ! A Zézé et Bernie ! Sacrées rencontres merci !

A Marie, Claire, Charlene, Sophie, Floflo et Lucile, merci pour ces années d'internat, votre amitié a été un réel soutien dans des moments qui ont pu être difficiles. Merci pour nos goûters, nos apéros, nos relèves et nos debriefing. Merci d'avoir été des co-internes mais surtout des amis géniaux !

A Amandine, « co-interne mais néanmoins amie » merci pour notre semestre, merci de m'avoir fait aimer la néphro (ce n'était pas gagné !), merci de m'avoir expliqué l'anatomie masculine (je n'assume toujours pas ce moment de solitude).

A mes autres co-internes, Thomas, Adéla (merci d'être notre représentante, ce n'est pas toujours facile !), Manon, Marine, Héloïse, Naïa et à ceux avec qui je n'ai pas eu chance de bosser.

A Margaux, Etienne et à tous les autres infirmiers de l'hôpital des enfants ! Merci de m'avoir appris mon métier au moins autant (voir plus) que tous les médecins de l'hôpital ! Merci pour tous ces réveils en catastrophe, tous ces déchocages et ces réa, merci pour votre soutien et les réconforts, merci pour tous les ptits dej, les apéros et les fous rires ! Je sais que nos chemins professionnels se croiseront encore. Margaux, quand je pense qu'on était à deux doigts de devenir belles-sœurs, à Martin, nos faluches et sa combi jaune et rouge !

A Cougar, Perfect et aux velours rouges de Toulouse, merci de m'avoir accueilli dans la ville rose et dans ~~votre~~ notre colloc ! J'ai adopté et été adopté par cette ville et c'est aussi grâce à vous ! A nos réconcil', à nos gala, à nos intro, à nos croix de GC (qui reste la meilleure croix du monde), au QG, au vomis-balcon, au mots des voisins mécontents, à la Grand'Pizz et bien-sûr au BDM !

A Benoit, Rémi, Franck ... et Jonhny merci pour les chupitos, les gin-to, les danses bras-croisés, les lendemains difficiles, merci d'ouvrir toujours plus d'endroits pour qu'on ne puisse jamais s'ennuyer !

A Limoges et à ces limougeauds, à mes co-croix Charlotte, Potuc et Chauvette et nos baptêmes qui resteront les meilleurs, à Da Chef, Jean-Charles Charioux, Ariane, et à tous ces pharmas adorés. A Tomtom et Chloé des témoins adorés et à Sysy et Olivier ! Pour toutes nos soirées au Taber....

A la FPC et à Roubaix

A Rex, merci pour tous ces Vernets, ces BU, ces baptêmes, ces soirées qui sont devenues des années! Merci pour ton soutien depuis le début. Merci aux C3, aux salles de bain, aux Chadeyras party et ces souvenirs que tu n'as plus ... Merci d'être un ami, un témoin, un chéri, un chouchou si exceptionnel !

A Ptit Rond.... 2009, si on m'avait dit que tu aurais droit à des remerciements dans ma thèse j'aurais explosé de rire ! Quand je pense à comment tout cela a commencé.... Ptit con ! 2018, merci d'être devenu un ami si cher, merci pour tous les appels réconforts, pour tous ces événements Roubaix, merci pour tous ces sourires qui nous ont valu des cuites, merci pour tous ces moments ensemble, je sais que notre amitié traverse les kilomètres (de larmes au champ de Juillet à Limoges, aux déclarations sur une plage de sable blanc en Martinique) et je suis certaine qu'elle traversera aussi le temps.

A DeeJay, ces quelques lignes ne suffiront pas à te remercier pour toutes ces années à mes côtés ! Merci de ta gentillesse, de ton soutien à travers les années, merci d'avoir toujours été là... Merci aux tentes Quechua, au Vernet, merci aux 1ères fois, merci à Nancaï et vos tee-shirt, merci à la Féclaz et ses lits en kit, merci à Lille ses bières et sa braderie, merci à toi d'être un ami si indispensable.

A Marien, merci pour tes messages de soutien hebdomadaires, merci d'avoir su toujours trouver les mots, merci pour ta gentillesse et ton amitié, pensée pour tes parents qui aurait tellement aimé m'avoir en belle fille Manque de chance je sais que mon mari t'aime autant voire plus que moi !

A Ju, ma femme, mon premier mariage et il y avait déjà du gros level ! Merci d'être si spontanée, si pétillante, si souriante, si drôle, si gentille, si présente ! Merci pour toutes ces soirées clermontoises, pour les chadeyras party qu'il faudrait essayer d'oublier, merci pour ce mariage si alcoolisé (mais duquel on parle du coup ?), merci aux BN (enfin non pas merci enfaite !). Je t'aime ma poule !

A Viiiirg, Bonie, Bussal , Lucie, Bertille, Gazou et à toute l'ODP. Merci d'être toujours dispo pour m'accompagner se casser la voix sur du Céline, merci d'être toujours présentes pour un verre ou plusieurs, merci pour ces jacuzzi, pour les câlins, pour les cuites entre filles, pour Romane et les puces à venir, ça y est on va bientôt être en majorité féminine dans ce groupe, girls power !!!

A Mike, Prez et l'école clermontoise qui m'a beaucoup apprise.

A Pedro, mon partenaire de chants devant l'éternel, hey si on le fait pas maintenant...on le fera jamais !

A Zozo avec qui j'adore critiquer les gens ! Encore une merveilleuse rencontre au détour d'un crit !

A Terence, Touille et Pcpoc, mes enfants chéris, maman est fière de ce que vous êtes devenus, continuez à avancer dans la vie en explosant des nez sur des bars c'est ça le succès... la preuve ! A tiens c'est l'heure de la tétée !!!

A Jugie qui prévient toujours au dernier moment quand il vient et à Nono pour ces crêpes ! Vous êtes partis trop loin les copains !

A Junior qu'on ne voit pas souvent mais qui se rattrape tellement quand il revient !

A Alexis pour tout son soutien et merci pour l'aide dans l'écriture du mémoire !

A Cedro et Loulou qu'on ne voit plus assez...

Table des matières

ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION.....	13
DONNEES DE LA LITTERATURE	15
1.1- LE SYNDROME DE PRADER- WILLI	15
1.1.1- Historique et prévalence	15
1.1.2- Génétique	15
1.1.3- Diagnostic clinique.....	17
1.1.4- Evolution de la maladie : les différentes phases nutritionnelles	20
1.1.5- Evolution sur le plan endocrinien.....	21
1.1.6- Evolution cognitive et neurodéveloppementale	22
1.1.7- Evolution comportementale et psychiatrique	24
1.1.8- Evolution orthopédique	25
1.1.9- Evolution ORL et troubles respiratoires du sommeil.....	27
1.2- Traitement par Hormone de Croissance (GH)	28
1.3- Ocytocine (OT)	32
1.3.1- Physiopathologie	32
1.3.2- OT et satiété.....	33
1.3.3- OT, succion, allaitement et relation mère-enfant.....	33
1.3.4 – OT et troubles du spectre autistique.....	34
1.3.5- Autres hormones impliquées dans la régulation de l'appétit : la ghréline et le polypeptide pancréatique	35
1.4- Etude OTBB2	38
1.4.1- Caractéristiques générales	39
1.4.2- Etude de l'efficacité de l'OT sur la succion-déglutition et la prise alimentaire	39
1.4.3- Etude de l'efficacité de l'OT sur le comportement social	41
1.4.4- Evolution des taux de ghréline acylée (AG) et non acylée (UAG) après OT.....	43

1.4.5- OT et modification cérébrale	43
1.4.6- Intérêt de notre travail.....	45
MATERIEL ET METHODES	46
2.1- Objectif de l'étude	46
2.2- Population étudiée	46
2.3 – Déroulement de l'étude	47
2.4 –Critères étudiés et méthodes d'évaluation	48
2.4.1 – Etude longitudinale	48
2.4.2- Etude OT2suite	50
RESULTATS DU SUIVI LONGITUDINAL.....	53
3.1. Caractéristiques générales, évolution staturo-pondérale	53
3.1.1 Caractéristiques générales.....	53
3.1.2 Evolution staturo pondérale	53
3.1.3 Soutien nutritionnel par sonde naso-gastrique	55
3.1.4 Diversification alimentaire et reflux gastro-œsophagien.....	55
3.1.5 Evolution masse grasse / masse maigre	56
3.2- Développement psychomoteur	56
3.4- Evolution des fonctions endocriniennes.....	57
3.4.1- Evolution de la croissance et traitement par GH	57
3.4.2- Evolution thyroïdienne	58
3.4.3- Evolution gonadotrope	58
3.4.4- Evolution du métabolisme glucidique et lipidique	59
3.5- Surveillance de l'apparition de comorbidités (hors endocriniennes)	61
3.5.1-Evolution orthopédique	61
3.5.2- Evolution ORL et polysomnographique	62
3.5.3-Evolution comportementale et psychiatrique	63
3.6 Réorganisation familiale.....	63

3.7 Prises en charge rééducatives	64
RESULTATS PRELIMINAIRES D'OT2 SUITE : GROUPE TRAITE.....	66
4.1- grille de comportement alimentaire.....	66
4.2. Evaluation du développement global : échelle de Bayley-III.....	67
4.3. Echelle de comportement CBCL.....	69
4.4 Evolution sur le plan cognitif : échelle d'évaluation Vineland-II	70
4.5. Evolution des taux circulants de ghréline acylée (AG) et non acylée (UAG).....	72
Les taux de ghréline acylée sont constants et n'ont pas significativement changé entre l'inclusion et le dosage a 3 ans 9 mois. Cependant les taux de ghréline non acylés ont significativement diminué par rapport aux taux de base et à ceux observés à J30.....	73
DISCUSSION ET PERSPECTIVES D'AVENIR.....	74
REFERENCES	78
ANNEXES	82

ABBREVIATIONS

SPW : Syndrome de Prader-Willi

OT : Ocytocine

EMA : Agence européenne des médicaments

AMM : Autorisation de mise sur le marché

GH : Hormone de croissance (Growth Hormone)

QI : Quotient intellectuel

TSA : Troubles du spectre autistique

IMC : Indice de masse corporelle

PC : Périmètre crânien

DS : Déviation standard

SAOS : Syndrome d'apnée du sommeil

IGF-1 : insulin-like growth factor-1

IGFBP 3 : Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3

AG : Ghreline acylée

UAG : Ghreline non acylée

HGPO : Hyperglycémie provoquée orale

HOMA IR : Homeostasis model assessment of insulin resistance

NOMAS : Neonatal oral motor assessment scale

CIB : Coding interactive behaviour

CBCL : Child Behavior Checklist d'Achenbach

IAH : Index apnée hypopnée

IAO : Index apnée obstructive

IAC : Index apnée centrale

VNI : Ventilation non invasive

INTRODUCTION

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique rare dont la prévalence est d'environ 1/20 000 naissances. Elle est caractérisée par une hypotonie néonatale majeure et des troubles de la succion-déglutition avec une anorexie transitoire qui évolue secondairement vers l'apparition progressive d'une obésité avec hyperphagie associée à des déficits endocriniens multiples, des troubles du comportement et un retard global de développement en l'absence de prise en charge spécifique multidisciplinaire et de prévention. Nous savons aujourd'hui que le SPW est caractérisé par une dysfonction hypothalamique avec en particulier une anomalie des neurones sécrétant l'ocytocine (OT) au niveau du noyau paraventriculaire hypothalamique retrouvée à la fois chez les patients et chez 2 modèles de souris génétiquement modifiées. S'appuyant sur des données obtenues sur un modèle de souris, une étude clinique preuve de concept, réalisée récemment dans le centre de référence du SPW à Toulouse, a analysé l'effet de l'administration d'OT, chez des nourrissons présentant un SPW, sur les troubles de la succion- déglutition et les interactions mère-enfant. Les explorations ont permis de mettre en évidence que, sur les 18 bébés inclus, 88% ont une succion- déglutition normalisée après 7 jours de traitement, et une amélioration significative des compétences sociales avec une fixation du regard augmentée, moins de retrait et une amélioration significative des interactions mère-enfant. Les résultats ont aussi permis de mettre en évidence une augmentation des taux de ghréline acylée et des modifications de connectivité cérébrale. Cette étude ouvre des perspectives thérapeutiques pour les nourrissons présentant un SPW et impose de documenter le devenir à long terme de ces enfants. Cette thèse est une étude de suivi longitudinal sur 4 ans de 17 de ces 18 enfants traités par OT en période néonatale, étude attendue par l'agence Européenne des médicaments (EMA) en vue de poursuivre le développement de ce médicament pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'OT dans l'indication SPW. Nous avons pour cela recherché l'apparition éventuelle d'effets indésirables à moyen terme chez les enfants ayant reçu un traitement précoce par OT avec une médiane de suivi de 3 ans 9 mois. Nous avons également analysé l'évolution de ces enfants sur le plan staturopondéral et de la composition corporelle, l'apparition éventuelle de comorbidités orthopédiques, ORL, respiratoires et endocriniennes, ainsi que l'évolution développementale et comportementale de ces enfants. Nous avons également étudié l'évolution de l'environnement familial de ces enfants. Cette étude est une partie d'une autre étude comparative, menée dans le centre de référence SPW qui compare la

population étudiée à un groupe contrôle d'enfants du même âge n'ayant pas reçu de traitement par OT.

DONNEES DE LA LITTERATURE

1.1- LE SYNDROME DE PRADER- WILLI

1.1.1- Historique et prévalence

La première description du syndrome de Prader-Willi (SPW) remonte à 1956 par les pédiatres Prader, Willi et Labbhart. C'est une maladie génétique rare. La prévalence varie selon les séries de 1/10 000 à 1/ 25 000 naissances^{1,2,3}. En France une étude récente menée par Bar et al. a confirmé la prévalence à la naissance à 1/20 000⁴³. Ce n'est qu'en 1981 que le Dr Ledbetter montre que la délétion du bras long du chromosome 15 est une des anomalies génétiques retrouvées dans le SPW⁴. Les notions de disomie maternelle et d'empreinte génétique viendront plus tard, en 1989.

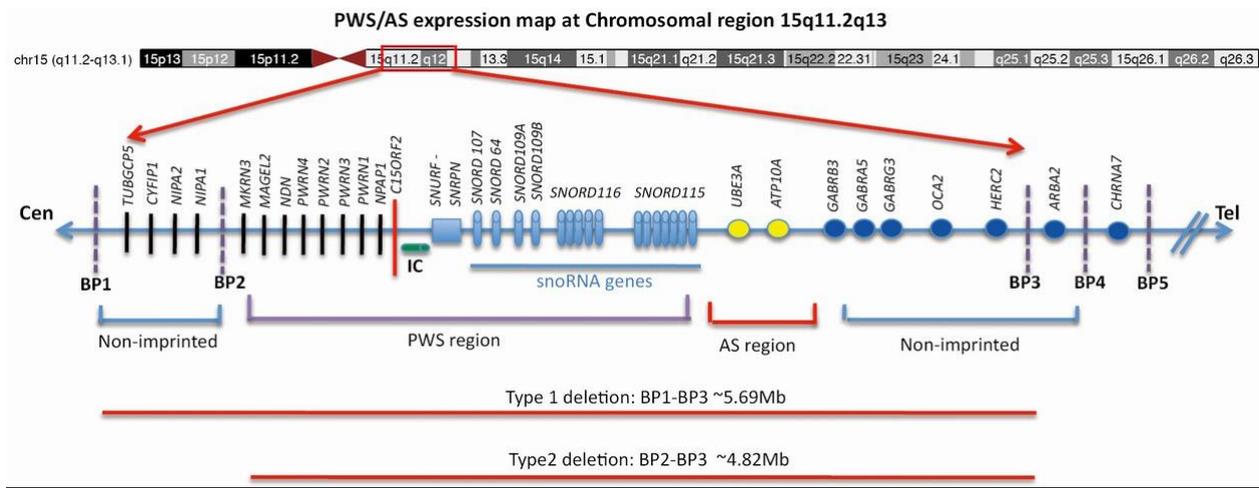
1.1.2- Génétique

Le SPW est une maladie génétique liée au défaut d'empreinte génomique parentale sur le chromosome 15, dans sa région 15q11-q13.

L'absence des gènes paternels ou leur absence d'expression est responsable du SPW. En effet les gènes maternels de cette région chromosomique sont génétiquement programmés pour ne pas s'exprimer⁵, on parle d'empreinte génomique maternelle.

La région 15q11-q13 du chromosome 15 comprend 4 sous régions^{6,42} :

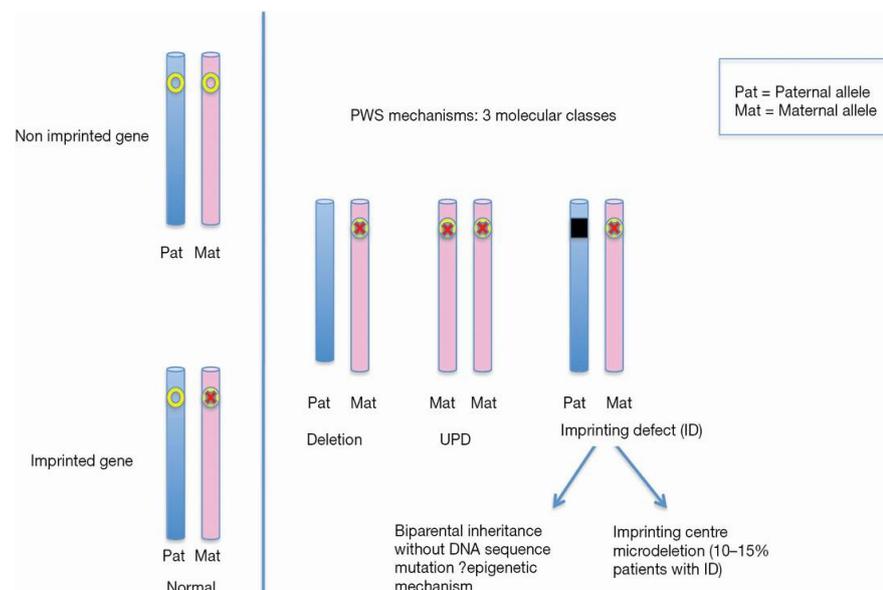
- les régions proximale et distale ne sont pas soumises au mécanisme d'empreinte génétique.
- la région responsable du syndrome d'Angelman contenant les gènes soumis à empreinte paternelle UBE3A et ATP10A
- la région centrale responsable du SPW contenant les gènes soumis à empreinte maternelle MKRN3, MAGEL-2 que nous reverrons dans la deuxième partie, NECDIN, NPAP1, SNURF-SNRPN, contenant le centre d'empreinte, et de nombreux ARN nucléolaires.



Source⁴²: Arabella Smith et al.: The dilemma of diagnostic testing for Prader –Willi syndrome translational. 2017. The critical region for PWS on chromosome 15, with the main genes indicated. MKRN3 (or ZNF127) is a zinc finger protein, expressed only from the paternal chromosome; MAGEL2 is expressed only from the paternal chromosome mainly in the brain; NECDIN encodes a DNA binding protein; C15ORF2 is the open reading frame of the SNURF/SNRPN gene; MAGEL2, NDN and MKRN3 are all small intronless genes. Black lines and light blue ovals between BP2 and BP3 indicate imprinted genes in PWS, Black lines between BP1 and BP2 indicate non-imprinted genes and the 2 yellow circles are the maternally imprinted genes in Angelman syndrome. Exons 1-10 are within SNRPN; snoRNAs are here depicted pictorially. IPW, an RNA transcript lies within the snoRNA region, does not encode a protein but is paternally expressed only; SNORD116 also lies within the snoRNA region and is paternally expressed only. BP, breakpoint; Cen, centromere; tel, telomere

Plusieurs mécanismes peuvent contribuer à la perte d'expression paternelle de ces gènes et donc être responsables du SPW :

- Le plus fréquent (65%) étant la délétion ou micro-délétion dans la région 15q11-q13, d'origine paternelle, il existe deux types de délétions représentées sur le schéma ci-dessus (T1D et T2D)
- Disomie uniparentale d'origine maternelle (25 à 30%)
- Translocations déséquilibrées touchant la région 15q11-q13 du chromosome paternel : rares (5%) et survenant de novo
- Dans de très rares cas (< 1%) on peut retrouver des déficits du centre d'empreinte (délétion ou mutation) touchant la région centrale du chromosome 15.



Source⁴²: Arabella Smith et al.: The dilemma of diagnostic testing for Prader –Willi syndrome translational. 2017. The three molecular classes of PWS. Blue chromosome is paternal, pink is maternal. The yellow circle represents the 4–6 Mb critical region for PWS. The open circles indicate an active gene, the red cross an inactive (imprinted) gene. The black box indicates an IC defect. PWS, Prader-Willi syndrome; CI, imprinting centre.

Les cas familiaux de SPW sont rares, ces mécanismes étant pour la plupart du temps sporadiques et accidentels. Seules certaines formes avec déficit d'empreinte sont transmissibles (50% de risque de récurrence) et certaines translocations (10 à 25% de risque de récurrence).

Actuellement la proportion des génotypes chez les nouveau-nés SPW a changé et est composée de 50% de délétion et 50% de non délétion en lien avec un âge maternel plus avancé.

1.1.3- Diagnostic clinique

1.1.3.1- En anténatal

Le diagnostic anténatal est possible mais rarement fait. En effet nous retrouvons dans la période anténatale⁷ selon une étude rétrospective de 2015 :

- Une diminution des mouvements actifs fœtaux dans 88% des cas
- Des petits poids pour l'âge gestationnel dans 65% des cas
- Des croissances intra utérine asymétriques (périmètre crânien > croissance abdomen) dans 43 % des cas
- Un hydramnios dans 34 % des cas

Une recherche anténatale du SPW par amniocentèse est théoriquement réalisée quand les obstétriciens retrouvent une association de diminution des mouvements actifs fœtaux, et/ou de retard de croissance intra utérin, notamment s'il est disharmonieux, et d'un hydramnios au dernier trimestre de grossesse. Dans de rares cas il existe aussi des signes échographiques évocateurs d'arthrogrypose avec une position anormale des pouces^{61,62,63}.

Cependant, en 2013⁴³, dans l'étude menée par le centre de référence du SPW avec la société française de néonatalogie trente-huit nourrissons atteints de SPW sont nés en France en 2013. L'âge médian au diagnostic était de 18 jours. L'incidence de la naissance calculée pour 2013 était 1/21 000 naissances. La diminution des mouvements actifs fœtaux n'était retrouvée que

dans 27% des cas et la présence d'un hydramnios dans 23% des cas. Aucun cas n'a été diagnostiqué avant la naissance, malgré 9 amniocentèses réalisées, dont 4 pour hydramnios (tableau ci- dessous). Cinq nourrissons avaient un retard de diagnostic, après 3 mois de vie. Pour 2 d'entre eux, le diagnostic n'était pas évoqué à la naissance alors que les signes évocateurs étaient pourtant présents et pour 3, l'analyse FISH de la région SPW dans la période néonatale était normale sans qu'une analyse complémentaire à la recherche d'une forme sans délétion soit demandée.

Indications et résultats des neuf amniocentèses

Cas	Sexe	Indication	Résultat	Génotype postnatal
2	F	Âge maternel, pied bot, anomalie osseuse nasale	Caryotype normal	Profil de méthylation anormal
6	F	Hydramnios, IUGR	Caryotype normal, pas de suppression de PW	Disomie
15	F	Hydramnios, RCIU, hypomobilité	Caryotype normal	Délétion
43	F	Hydramnios	Caryotype normal	Disomie
45	F	Hygroma cervical	Caryotype normal	Délétion
46	M	RCIU, VSD, hypospadias	Caryotype normal, 22q11 négatif	Disomie
47	M	Test combiné anormal	Caryotype normal	Délétion
50	F	Test combiné anormal	Caryotype normal	Disomie
52	F	Hydramnios	Caryotype normal	Délétion

Source : Bar C, Diene G, Molinas C (and al.) - Early diagnosis and care is achieved but should be improves in infants with Prader-Willi syndrome. [Orphanet J Rare Dis](#). 2017; 12: 118.

Des améliorations sont donc à mettre en place pour que le diagnostic anténatal puisse être fait plus souvent.

1.1.3.2- En postnatal

En post natal, le diagnostic du SPW est clinique et repose sur l'existence d'une hypotonie néonatale sévère. Ce signe est non spécifique mais doit faire rechercher en priorité un SPW sur l'existence d'une dysmorphie faciale évocatrice, d'une acromicrie et chez le garçon, la présence d'une ectopie testiculaire.

Les critères cliniques de diagnostic du SPW, proposés par Holm en 1981, furent développés par consensus et publiés en 1993 pour le diagnostic à tout âge de la vie. La présence ou l'absence des différents critères retenus en 1993 a été étudiée sur une population de 90 patients attestés porteurs de la maladie (68 délétions, 21 disomies, 1 probable anomalie d'empreinte) et cette étude a permis d'établir une nouvelle liste de critères cliniques suffisants pour justifier une demande de recherche génétique du SPW. Ces critères sont une nouvelle fois revus et publiés en 2001 puis en 2008 dans le *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*⁹.

Age	Critères suffisants pour justifier un examen
de la naissance à 2 ans	Hypotonie (diminution importante du tonus musculaire) Difficulté à s'alimenter
2 ans – 6 ans	Hypotonie (difficulté à s'alimenter attestée à la naissance) Retard global du développement
6 ans – 12 ans	Hypotonie et difficulté à s'alimenter attestées à la naissance < L'hypotonie s'est améliorée mais persiste souvent. Retard global du développement. Appétit excessif (hyperphagie ; recherche constante de la nourriture) entraînant une obésité centrale si aucune mesure n'est prise.
13 ans jusqu'à l'âge adulte	Difficulté d'apprentissage ou retard mental léger à modéré. Appétit excessif (hyperphagie ; recherche constante de la nourriture) entraînant une obésité centrale si aucune mesure n'est prise. Hypogonadisme (développement pubertaire incomplet) et/ou trouble du comportement (incluant des crises de colère et un comportement obsessionnel).

1.1.4- Evolution de la maladie : les différentes phases nutritionnelles

Miller et al. ont décrit en 2011, 7 phases nutritionnelles dans le SPW qui reprennent l'évolution naturelle de la maladie ¹⁰:

- Phase 0 : en anténatal : hypotonie sévère responsable d'une diminution des mouvements actifs fœtaux, hydramnios dû à des troubles de la succion/déglutition du fœtus
- Phase 1a (0-9 mois) : Hypotonie néonatale sévère et troubles de la succion responsables de trouble de l'alimentation et nécessité d'alimentation par sonde naso gastrique.
- Phase 1b (9-25 mois) : Alimentation normale et prise pondérale adaptée et régulière.

- Phase 2a (2.1-4.5 ans) : Prise de poids excessive sans augmentation de l'appétit et sans augmentation de l'apport calorique.
- Phase 2b (4.5-8 ans) : Prise de poids importante avec augmentation de l'appétit mais en gardant une sensation de satiété.
- Phase 3 (8 ans- âge adulte) : Prise de poids importante avec hyperphagie, pas de sensation de satiété
- Phase 4 (âge adulte-) : La préoccupation par rapport à la nourriture est diminuée, la satiété semble en partie retrouvée.

1.1.5- Evolution sur le plan endocrinien

Les différentes atteintes endocriniennes du SPW résultent d'une dysfonction hypothalamique responsable d'atteintes des différentes lignées antéhypophysaires :

- La lignée somatotrope responsable d'un déficit en hormone de croissance =growth hormone (GH) pour les anglosaxons.
Celui-ci est très fréquent chez les enfants atteints d'un SPW (plus de 80%) ¹¹. L'IGF1 est quant à elle toujours basse à - 1DS en moyenne.
Le traitement par hormone de croissance diminue significativement la durée de la phase 1a s'il est instauré précocement²².
- La lignée gonadotrope responsable d'un hypogonadisme hypogonadotrope associant une cryptorchidie, parfois des anomalies du développement génital notamment un défaut de développement de la verge (25%). L'aménorrhée primaire est fréquente (56%).¹²
- Puberté précoce plus rare mais non exceptionnelle 15 à 20% (données non publiées du centre de référence) et souvent précédée d'une prématurité adrénarcho ou adrénarcho agressive (environ 30%).
- Une atteinte gonadique peut également exister Ainsi l'hypogonadisme observé va de l'hypogonadisme central pur à l'hypogonadisme périphérique pur. De très rares cas de

grossesses ont été décrites chez des femmes présentant un SPW.^{64,65} et aucun cas de paternité n'a été rapporté chez les hommes

- La lignée thyroïdienne responsable d'hypothyroïdie retrouvée dans certaines études jusqu'à plus de 80%
- Le déficit corticotrope est quant-à lui est plus difficile à diagnostiquer mais semble rester faible, de l'ordre de 10-20%.

Les patients SPW sont également à risque de développer un syndrome métabolique et un diabète de type 2 : peu fréquent chez l'enfant, de l'ordre de 4% seulement d'insulinorésistance mais jusqu'à 25 à 30 % chez les SPW adultes lorsqu'ils sont obèses.¹³

Le traitement par hormone de croissance chez l'enfant, en diminuant la masse grasse et augmentant la masse maigre, permet de diminuer la prévalence de l'obésité et donc du diabète.

1.1.6- Evolution cognitive et neurodéveloppementale

1.1.6.1- Données sur le Quotient Intellectuel (QI)

L'évaluation du QI d'enfants atteints d'un SPW a fait l'objet de nombreuses publications, les résultats indiquent des résultats de QI aux alentours de 60 avec une distribution normale.

Une étude de 1992 menée par Curfs et Fryens¹⁵, à l'âge adulte sur 575 patients SPW, témoigne de la répartition suivante :

- 5% de QI normal
- 28 % avec un QI limite (70)
- 34 % avec un retard léger (50-55 à 70)
- 27% avec un retard moyen (35-40 à 50-55)
- 5% avec un retard grave à profond (QI < 35-40) dans un contexte d'anomalie neurologique associée au SPW

Dans la thèse de Mélanie GLATTARD (2012), psychologue dans le centre de référence du syndrome de Prader Willi, une étude transversale sur 27 enfants SPW¹⁴, retrouve un QI total moyen de 62.6 avec un QI verbal moyen à 68.8 et un QI performance moyen de 68.8.

1.1.6.2- Evolution de l'hypotonie

Comme nous l'avons vu plus haut, les enfants SPW présentent une hypotonie axiale et périphérique d'origine centrale existant dès la période anténatale et très sévère à la naissance. La prise en charge précoce de cette faiblesse musculaire par psychomotricité et kinésithérapie est déterminante et potentialisée par le traitement par GH. L'hypotonie s'améliore mais persiste tout au long de la vie

1.1.6.3- Développement psycho moteur

Les enfants atteints d'un SPW présentent un retard global des acquisitions. La station assise est en moyenne acquise vers 12 mois et la marche vers 24 mois. Le plus souvent les enfants SPW ne se déplacent pas à 4 pattes. Un retard de langage est dans la majorité des cas associé.¹⁶

1.1.7- Evolution comportementale et psychiatrique

Les troubles comportementaux sont très fréquents dans le SPW et peuvent être au premier plan surtout à l'adolescence ou chez les adultes^{17,44}.

On retrouve des comportements compulsifs avec au premier plan une hyperphagie, des répétitions verbales, des ritualisations importantes avec intolérance aux changements et à la frustration. Il existe une labilité émotionnelle importante avec une difficulté à gérer leurs émotions. Ils présentent, dans la majorité des cas, des difficultés de socialisation. Ils présentent également des grattages parfois importants.

Il existe des traits comportementaux communs entre le SPW et les troubles du spectre autistique (TSA)⁵⁰. Les données préliminaires du 2^{ème} congrès d'expert en 2006 suggèrent qu'il y a davantage de signes du spectre autistique chez les patients avec une disomie uniparentale que chez les patients avec une délétion.

Table 5 Hypothesized similarities and differences in core symptoms and associated features of ASD and PWS

	PWS	ASD
Repetitive behaviors	+	+
Symmetry/exactness	+	+
Narrow interests (not food)	±	±
Skin picking	+	Limited data
Hoarding	+	Limited data
Need for sameness	+	+
Verbal perseveration	+	+
Stereotypies	–	±
Self-injury (not skin picking)	–	±
Poor peer relations	+	+
Impaired theory of mind	Limited data	±
Poor emotional recognition	Limited data	±
Aberrant face processing	Limited data	+
Problems reading social cues	Limited data	+
Psychosis	±	Limited data
Positive symptoms	±	Limited data
Negative symptoms	+	Limited data
Anxiety disorders	+	+
Depressive disorders	±	±
Excessive daytime sleepiness	+	–
Sleep-onset insomnia	–	±
Nocturnal awakening	±	±
Obstructive sleep apnea	±	–
Obesity	±	±
Hyperphagia	+	–
Food preoccupations	±	–
Limited food selectivity	–	±
Eating/food rituals	±	±
Cognitive deficits	+	±
Facility w/jigsaw puzzles	±	Limited data

(+) indicates a consistently seen feature, (–) indicates a feature that is not generally present, (±) indicates a feature that is variably present or more inconsistently found

Source⁵⁰ : Dykens E. M. et al. Prader Willi syndrome and autism spectrum disorders: an evolving story.

Plus récemment, en 2017, Thuilleaux D. et al⁴⁴ décrivent chez les adultes présentant un SPW un modèle comprenant quatre profils psychopathologiques : Basique, Impulsif, Compulsif et Psychotique. Le profil de base est défini par les traits et les symptômes qui sont présents à des degrés divers chez toutes les personnes atteintes de SPW. Dans leur cohorte de 150 patients, ce profil de base correspond à 55% des patients. Pour les autres s'ajoutent, des caractéristiques saillantes de l'impulsivité (profil impulsif, 19%), compulsivité (profil compulsif, 7%), ou psychose (profil psychotique, 19%). L'analyse des facteurs associés aux différents profils révèle un effet du génotype sur les profils basiques et psychotiques (chez les

patients avec délétion : 70% basique, 9% psychotique, et chez les sujets sans délétion : 23% basique, 43% psychotique) et une corrélation positive entre sexe masculin et impulsivité.

Une étude de 2013⁴⁰ a montré que des mutations tronquées de l'allèle paternel MAGEL 2, présent dans la région responsable du SPW, ont été retrouvées chez des patients présentant des troubles du spectre autistique. Les quatre sujets étudiés étaient atteints d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA), d'une déficience intellectuelle et d'un degré variable de troubles comportementaux. Ces résultats suggèrent que MAGEL2 est un gène causant des TSA complexes et que la perte de fonction de MAGEL2 peut contribuer à plusieurs aspects du phénotype du SPW.

1.1.8- Evolution orthopédique

La complication orthopédique la plus fréquente chez les SPW reste la scoliose dont l'étiologie n'est pas encore bien comprise. Une étude française de 2008 menée par Odent et al.²⁰ montre que le taux de prévalence de la scoliose est de 40 – 50 % dans les deux sexes. L'âge moyen des 145 patients étudiés était de 10,2 +/-6,2 ans. 63 (43,4%) patients ont été atteints de scoliose. La moyenne d'âge d'apparition de la scoliose était de 7 ans avec 20% de formes infantiles avant 5 ans. La prévalence de la scoliose ne semble pas être affectée par le génotype ou par le traitement par hormone de croissance. Les patients présentant des valeurs d'IMC plus élevées présentent un risque accru de développer une cyphose en association avec la scoliose mais cette dernière n'est pas corrélée directement avec un IMC élevé. Le corset et la chirurgie sont les traitements les plus employés. Une évaluation annuelle et précoce de la statique rachidienne est indispensable chez les SPW.

Les SPW présentent également plus de pieds plats que la moyenne des enfants⁵¹ ainsi qu'une tendance aux torticolis congénitaux.

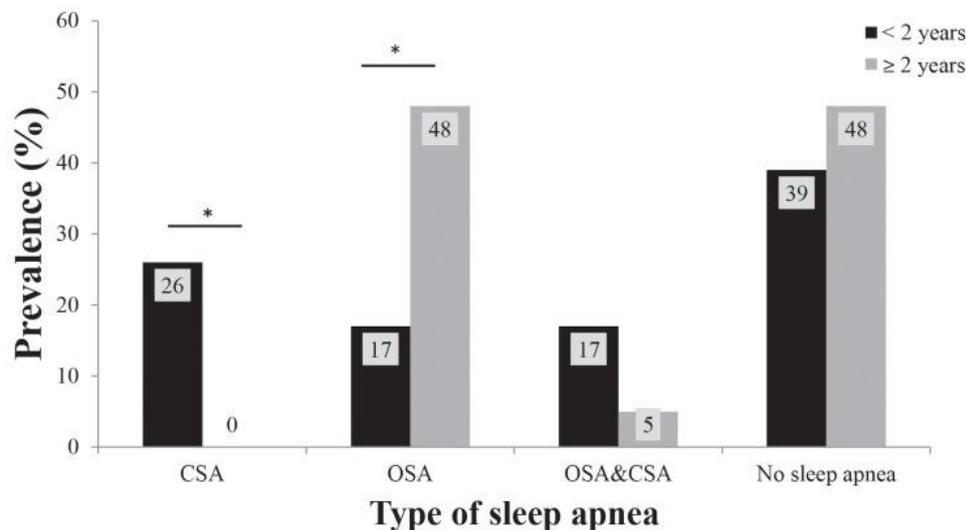
Les dysplasies de hanche sont plus fréquentes que la population générale. Une étude, réalisée dans le centre de référence en 2015⁵⁸, a montré qu'elle concerne surtout l'enfant de moins de 3 ans avec une prévalence de 28,5%. L'évolution était favorable sans traitement chirurgical, le traitement par GH précoce pourrait favoriser l'évolution favorable de ces dysplasies de hanche. Les patients SPW développent également des malformations des pieds a type de pieds bots varus équins.

Très récemment une équipe Française (Mejlachowicz D et al. en 2015) a retrouvé une mutation tronquée du gène MAGEL 2, dans une cohorte de fœtus présentant une arthrogrypose sévère. Ce gène est aujourd'hui étudié dans le cadre de ce phénotype et son rôle dans le tissu osseux est actuellement démontré.

1.1.9- Evolution ORL et troubles respiratoires du sommeil

Les patients avec un SPW présentent dans leur grande majorité des troubles du sommeil avec au premier plan un syndrome d'apnée du sommeil. B. Schlüter en 1997¹⁹ a comparé un groupe d'enfant SPW à un groupe d'enfants contrôles, les enfants SPW présentaient une augmentation du nombre d'apnées par heure de sommeil, une diminution de la saturation en oxygène, une augmentation maximale de la fréquence cardiaque instantanée et une diminution des réponses respiratoires à l'hypercapnie. Ces résultats indiquent une perturbation primaire du contrôle respiratoire central chez les patients SPW qui peut être aggravée par le développement d'une obésité précoce.⁵²

Une étude menée par Cohen et son équipe en 2014⁵³ étudie l'apparition de syndrome d'apnées du sommeil (SAOS) chez les enfants SPW avant et après 2 ans. Le graphique ci-dessous montre que 61% des enfants développent un SAOS avant l'âge de 2 ans et que ces apnées sont majoritairement d'origine centrale. 52% des enfants développent un SAOS après 2 ans mais celui-ci est en large majorité d'origine obstructive. L'oxygénothérapie a entraîné une diminution significative de l'indice médian d'apnées centrale de 14 (5, 68) à 1 (0,6; p = 0,008) événements/heure et une amélioration du nadir de saturation en oxygène de 70% (52, 92) à 81% (64, 95; p = 0,080).



Source⁵³: Cohen M, Hamilton J, Narang I. Clinically important age-related differences in sleep related disordered breathing in infants and children with Prader- Willi syndrome. *PLoS One*. 2014 Jun 30;9(6):e101012. CSA- apnée centrale du sommeil ; OSA: apnée obstructive du sommeil - p <0,05.

Une étude rétrospective de 2015⁶⁷ multicentrique a analysé l'apparition de troubles du sommeil chez 88 enfants SPW dont l'âge médian était de 5,1 ans (1 ; 14,5 ans), L'indice médian de masse corporelle moyen était de 20 kg/m². Un SAOS défini par un IAH > 5 évènements/h a été observé chez 53% des enfants. Aucune corrélation n'a été observée entre intensité du SAOS et IMC.

D'autres études ont été publiées plus récemment, et en 2018 une équipe canadienne⁶⁶ a étudié de manière rétrospective le développement d'un SAOS chez 28 enfants SPW âgés de maintenant 4 ans. 53% des enfants ont eu un SAOS diagnostiqué avec un IAH moyen de 6,6 évènements/h. L'âge médian d'apparition était de 2,1 ans (1,5 ; 2,6 ans).

Les enfants SPW présentent également une hypertrophie amygdalienne et adénoïdienne fréquentes explorées et opérées si nécessaire avant la polysomnographie et avant l'initiation du traitement par GH.

1.2- Traitement par Hormone de Croissance (GH)

Après une conférence de consensus organisée en 2011, Deal et al en 2013⁴⁵ publient des recommandations sur le traitement par GH dans le SPW. Ainsi, un traitement par GH doit être envisagé chez les enfants atteints de SPW dès que le diagnostic est génétiquement confirmé conjointement avec une prise en charge diététique, environnementale et familiale. Les critères d'exclusion sont rares et transitoires : obésité sévère incontrôlée, diabète sucré incontrôlé, apnée obstructive du sommeil sévère non traitée, cancer actif ou psychose décompensée. Le traitement devrait être poursuivi aussi longtemps que les avantages démontrés l'emportent sur les risques.

Comme nous l'avons vu précédemment le SPW est caractérisé par un déficit somatotrope avec des taux d'IGF1 toujours bas. Les différentes études menées ont montré une augmentation de la vitesse de croissance sous traitement par GH, majeure la première année, moins importante par la suite et surtout une amélioration de la composition corporelle avec augmentation de la masse musculaire et diminution de la masse grasse²².

Les données du KIGS²¹ rapportent que plus de 2/3 des enfants traités par GH ont atteint une taille adulte normale. Il montre également que plus le traitement est débuté tôt et le retard statural important, plus les résultats sont bons.

Une étude récente de 2017⁶⁰ a prouvé que l'effet du traitement par GH n'était pas dépendant de la dose utilisée, en effet l'initiation du traitement par GH chez 31 nourrissons âgés de 2 à 12 mois avec un dosage de 4,5 mg/m²/semaine était bénéfique et comparable en termes de réponse auxologique à une dose de 7 mg/m²/semaine. Les niveaux d'IGF-I ont augmenté avec la dose la plus faible mais pas de manière excessive, ce qui peut réduire les risques potentiels à long terme.

De Lind en 2009²³ a suivi une cohorte de 55 enfants pendant 4 ans traités par GH. Cette étude a montré une amélioration de la taille de -2.27 DS à -0.24 DS après 4 ans, accompagné d'une normalisation du périmètre crânien (-0.79 DS à -0.07 DS après 4 ans). Il notait également une diminution de l'Indice de Masse Corporelle (IMC), associé à une diminution de la masse grasse, la première année notamment, pour rester par la suite significativement plus bas qu'au départ mais toujours supérieur à +2 DS, ceci associé à une augmentation de la masse maigre la première année pour ensuite rediminuer.

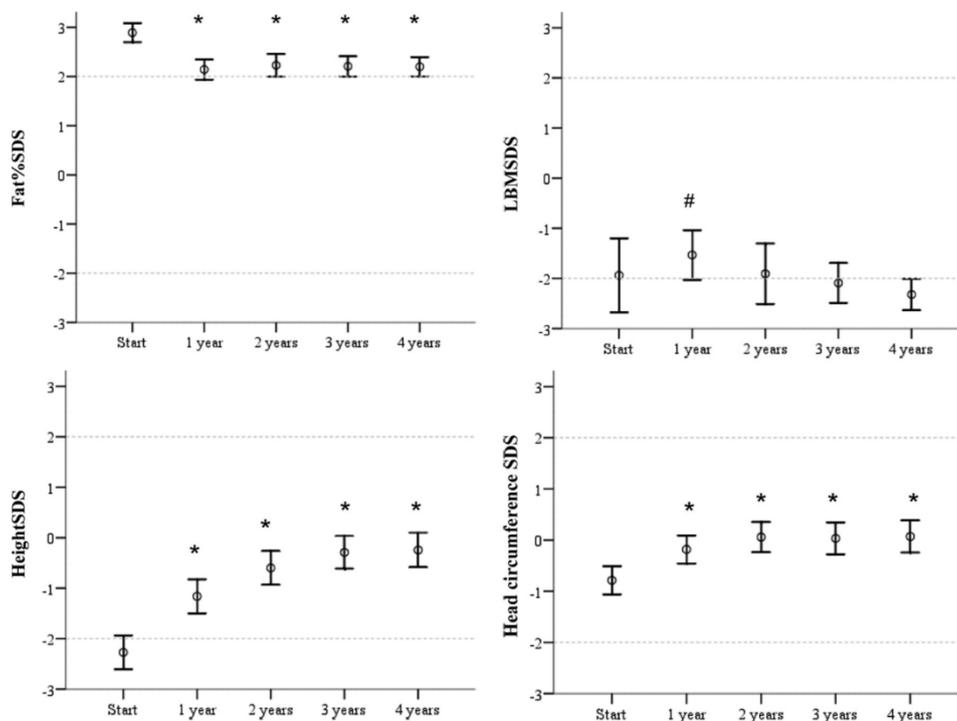
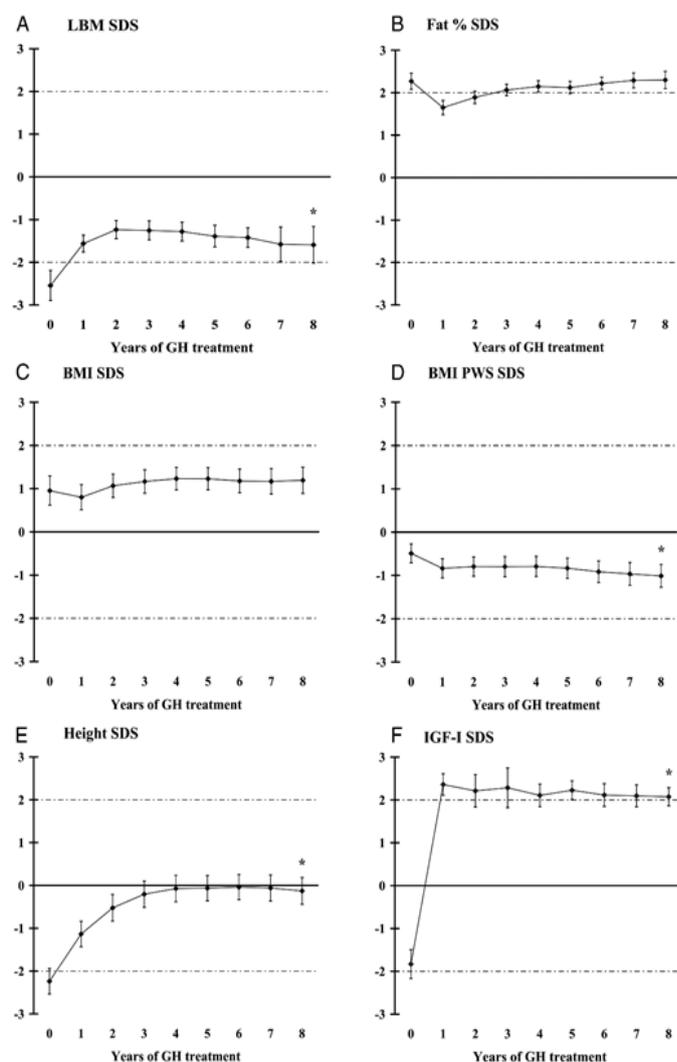


Fig. 1 Body composition and growth in the total group of children with PWS during 4 yr of continuous GH treatment. Fat%SDS and LBMSDS were calculated sex- and height-matched reference values from the Dutch population (37, 38). HeightSDS and head circumference SDS were according to sex- and age-matched reference values from the Dutch population (40, 41). Error bars represent means with 95% CI. *, P < 0.0001; #, P < 0.05, compared with baseline.

Source: De Lind van Wijngaarden RF and al. - Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader Willi

Plus récemment, en 2013, la même équipe hollandaise Bakker et al ⁵⁴, publie une étude où est analysé l'effet à long terme (8 ans) du traitement par GH. Après une augmentation significative au cours de la première année de traitement par GH ($p < 0.0001$), la masse maigre est restée stable pendant 7 ans à un niveau supérieur à la ligne de base ($p < .0001$). Après une diminution significative au cours de la première année, le pourcentage de masse grasse et l'indice de masse corporelle sont demeurés stables à un niveau qui n'était pas significativement plus élevé qu'au départ ($p = 0.06$, $p = 0.14$, resp.). Cependant, l'indice de masse corporelle était significativement plus faible après 8 ans de traitement par GH qu'au départ ($P < .0001$). Après 8 ans de traitement, la SDS de taille et la SDS de périmètre crânien étaient complètement normalisées. La SDS de l'IGF-1 a augmenté à + 2,36 SDS au cours de la première année de traitement ($P < .0001$) et est restée stable par la suite.



Source: Eight Years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects

Un article récent à partir des données de la base KIGS²⁸ rapporte, sur 274 enfants prépubères traités, un gain statural moyen la première année de 0,88 DS et une variation de l'IMC de 0,35 DS.

Myers et al ont étudié une population de 25 ans enfants et ont montré une amélioration de la croissance staturale après un an de traitement, normalisation du périmètre crânien, diminution de la masse grasse et augmentation de la masse maigre.

Sur le plan développemental et cognitif, peu d'études ont été publiées. Une d'elles en 2006²⁴ a montré que le développement psycho moteur est amélioré par un traitement précoce par GH,

TABLE I. Anthropometric and Body Composition Data in GH-Treated and Untreated (Control) Prader-Willi Syndrome (PWS) Subjects

	GH-treated PWS subjects			Untreated (control) PWS subjects	
	Baseline	1 year	2 years	Baseline	1 year
Length/height SDS	-1.6 ± 1.2	-0.2 ± 1.5*	0.6 ± 1.2	-1.3 ± 1.1	-1.5 ± 0.7
Head circumference SDS	-0.9 ± 0.8	-0.1 ± 0.9**	0.4 ± 1.2	-0.5 ± 0.7	-0.2 ± 0.7
Body fat, %	28 ± 7	23 ± 9*	27 ± 10	29 ± 12	33 ± 8
Lean mass, kg	5.8 ± 1.9	9.8 ± 2.0*	12.4 ± 1.9	6.9 ± 2.0	8.5 ± 1.9
Bone mineral density, g/cm ²	0.60 ± 0.08	0.67 ± 0.05	0.73 ± 0.04	0.64 ± 0.09	0.69 ± 0.06

**P* < 0.005.

***P* < 0.01 compared with 12-month changes in the PWS control group.

TABLE II. Psychomotor Data in GH-Treated and Untreated (Control) Prader-Willi Syndrome (PWS) Subjects

	GH-treated PWS subjects				Untreated (control) PWS subjects		
	N	Baseline	1 year	2 years	N	Baseline	1 year
Mobility, percentile	14	2.6 ± 7.9	16.4 ± 23.6	13.9 ± 24.0	11	4.7 ± 10.0	1.6 ± 2.3
Stability, percentile	14	6.4 ± 13.3	10.6 ± 17.2	22.9 ± 31.6	11	8.5 ± 10.3	2.8 ± 3.2
Language quotient z-score	7	-2.4 ± 1.0	-1.6 ± 0.6*	-1.7 ± 0.7	5	-2.1 ± 0.8	-1.6 ± 1.2
Cognitive quotient z-score	7	-2.7 ± 1.1	-1.0 ± 0.4**	-1.4 ± 0.6	5	-2.4 ± 0.8	-1.1 ± 0.7

**P* = 0.05 compared with 12-month change in the control PWS group.

***P* = 0.02 compared with 12-month change in the control PWS group.

Source: Myers SE, Whitman BY, Carrel AL (and al.) - Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi Syndrome: physical and neurodevelopmental

Sur le plan moteur, dans l'étude de Meyers et al les enfants traités marchaient à 23.5 mois contre 24.3 mois pour les non traités (différence non significative). Sur le plan du langage, la différence est significative, les premiers mots sont prononcés à 14 +/- 2.7 mois dans le groupe traités contre 21 – 23 mois dans le groupe contrôle.

En 2016, Dykens et al publient une étude⁵⁵, incluant 96 enfants SPW âgés de 4 à 21 ans, sur l'effet du traitement par GH sur le développement cognitif et adaptatif. Les enfants étaient appariés sur l'âge et leur statut traité par GH ou non. L'étude a également évalué si l'âge d'initiation ou la durée du traitement était associé à un meilleur développement cognitif. Par rapport au groupe non traité, les enfants traités possédaient une meilleure moyenne de QI verbal et composite. Les enfants qui ont commencé le traitement avant l'âge de 12 mois

avaient également un QI plus élevé non verbal et composite que les enfants qui ont commencé le traitement entre 1 et 5 ans.

Sur le plan orthopédique, quelques études ont été publiées sur l'éventuelle apparition et/ou aggravation d'une scoliose chez les patients traités par GH. L'apparition ou l'aggravation d'une éventuelle scoliose n'est pas un effet direct du traitement par GH (ni une contre-indication au traitement) mais est liée à l'accélération de la vitesse de croissance sous traitement.²⁵

Sur le plan ORL, un examen attentif des végétations adénoïdes et des amygdales doit être effectué avant le démarrage du traitement. Les apnées les plus fréquentes sont d'origine centrale. Pour les enfants présentant une obésité, on retrouve dans 50 % des cas des apnées obstructives. Aujourd'hui les données récentes semblent montrer qu'il n'y a pas d'aggravation des apnées sous traitement par GH et qu'au contraire le nombre d'apnées-hypopnées diminue sous GH²⁶. En 2004, du fait des premiers cas de mort subite rapportés chez des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi traités par GH²⁷, des modifications de l'AMM ont été rajoutées qui ont été par la suite retirées. Cependant, s'il existe des signes évoquant de possibles apnées du sommeil (ronflements, mauvais sommeil) même en l'absence d'une obésité, un enregistrement polysomnographique est justifié. Le lien entre le traitement par GH et les décès n'a pas aujourd'hui été prouvé.

1.3- Ocytocine et SPW

1.3.1- Physiopathologie

L'ocytocine est un neuropeptide sécrété par les noyaux paraventriculaire et supraoptique de l'hypothalamus et excrété par la posthypophyse. Son action la plus connue reste sa fonction dans la période du per partum sur les contractions utérines et la lactation. L'OT est aujourd'hui utilisée principalement pour le déclenchement de l'accouchement et la délivrance placentaire (« ocy » = rapide, « tocine » = accouchement).

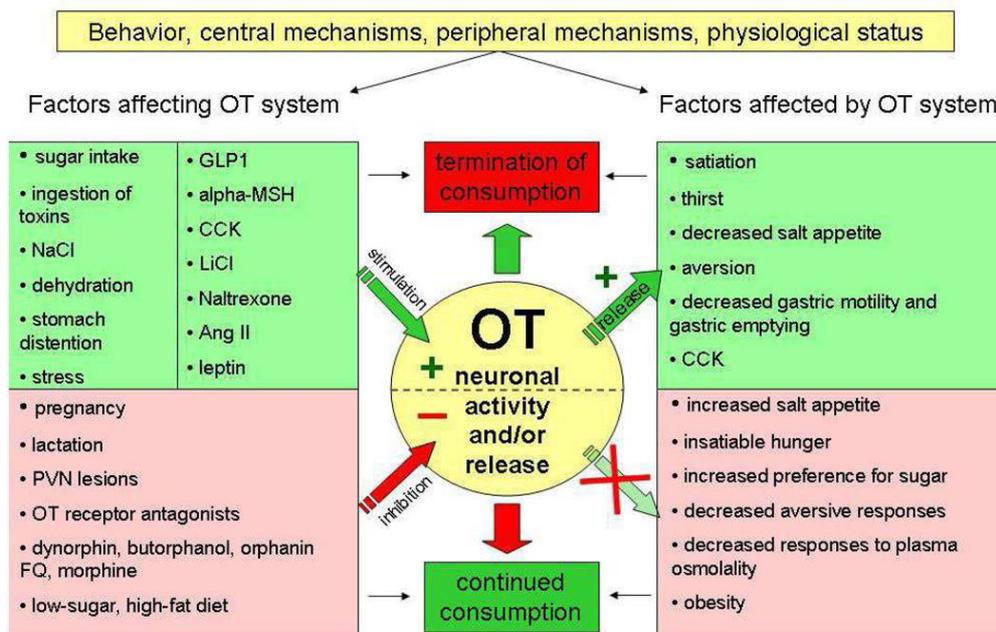
En 1995 Swaab D a montré, par l'analyse post-mortem d'hypothalamus de patients SPW (n=7) en histochimie, une réduction du nombre et de volume des neurones ocytocinergiques

dans le noyau paraventriculaire par comparaison avec un groupe contrôle.³¹ Ces données ont été ensuite vérifiées sur d'autres études chez l'homme et dans deux modèles de souris modifiées génétiquement sur des gènes de la région SPW les souris mutées MAGEL2 et Necdine.

1.3.2- OT et satiété

L'OT agit comme un médiateur de la satiété générale et spécifique aux macronutriments et, par conséquent, un facteur important dans la prévention de l'hyperphagie et de l'obésité.

L'activité des neurones OT est orientée vers la protection de l'organisme contre la surconsommation de sucre. En effet en l'absence d'OT on note une augmentation de l'appétit et de l'appétence pour le sucre.³²



Source: Olszewski PK, et al, Oxytocin as feeding inhibitor: Maintaining homeostasis in consummatory behavior, *Pharmacol Biochem Behav* (2010)

1.3.3- OT, succion, allaitement et relation mère-enfant

A côté de ses effets périphériques, l'OT est un neuropeptide dont le rôle important dans les interactions sociales et la relation mère-enfant est maintenant bien documenté.^{33,34,35}

Il a été montré que l'exposition des femmes à l'OT per partum pourrait diminuer la succion des nouveau-nés dans les six premiers mois de manière dose dépendante .³⁶

Le SPW est caractérisé par une altération de plusieurs gènes soumis à empreinte maternelle dont le gène MAGEL2. En 2010, Schaller F. et al ont montré que des souris déficientes en MAGEL2 présentaient une forte mortalité néonatale avec 50% de décès liée à un défaut de succion, suggérant un rôle de MAGEL2 dans les difficultés d'allaitement observées chez les nouveau-nés SPW. L'hypothalamus des nouveau-nés mutants MAGEL2 est altéré avec une accumulation de formes immatures de neurones ocytocinergiques. Dans cette même étude une seule injection d'OT réalisée avant les 5 premières heures de vie a sauvé 100% des souris nouveau-né MAGEL2 en restaurant une succion normale.³⁷

1.3.4 – OT et troubles du spectre autistique

Les TSA sont définis par l'association de trouble de la communication, troubles des interactions sociales et comportements répétitifs.

Une méta-analyse de Cochrane en 2013 a montré que les enfants présentant des troubles envahissants du développement présentent des taux d'ocytocine abaissés.³⁸

Ainsi plusieurs études ont été réalisées montrant une amélioration des interactions sociales, une diminution des comportements stéréotypés et de l'anxiété après administration d'ocytocine chez des patients présentant un TSA.³⁹

La souris MAGEL 2 KO considérée initialement comme un modèle de SPW est en fait un modèle de TSA, en effet des mutations du gène MAGEL2 ont été retrouvées chez des patients présentant des troubles du spectre autistique avec un phénotype post natal identique à celui du SPW⁴⁰. Cette pathologie est actuellement appelée syndrome de Schaaf Yang et correspond à un SPW apparenté.

Meziane et al en 2015⁴⁶ montrent dans une autre étude que l'inactivation de MAGEL2 induit à l'âge adulte, chez les 50% qui survivent spontanément après la période néonatale, des difficultés d'interaction sociale et des capacités d'apprentissage réduites chez les souris mâles adultes. Ils montrent chez ces souris que l'inactivation de MAGEL2 entraîne des modifications anatomiques et fonctionnelles du système OT. L'administration quotidienne

d'OT pendant la première semaine postnatale était suffisante pour prévenir les déficits de comportement social et d'apprentissages chez ces souris mutantes. Ils prouvent ainsi que ce traitement OT a un effet curatif sur le système OT autour de la naissance et un effet préventif à long terme.

1.3.5- Autres hormones impliquées dans la régulation de l'appétit : la ghréline et le polypeptide pancréatique

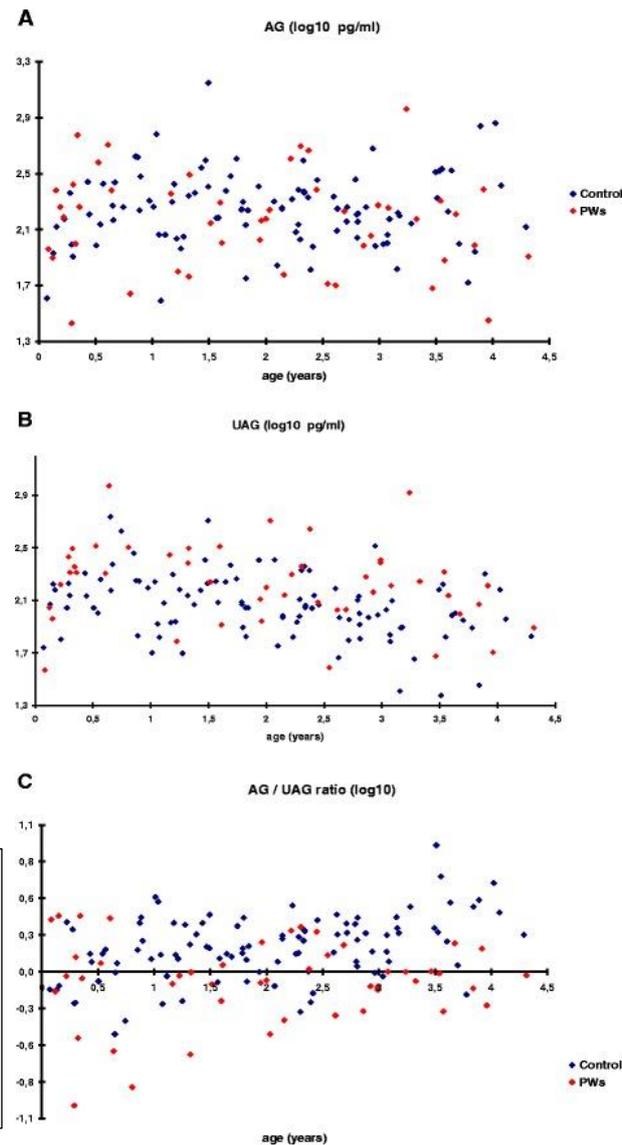
La ghréline est une hormone peptidique avec un effet orexigénique. Les individus présentant un SPW ont des taux élevés de ghréline à tous les âges de la vie. Ce peptide agit au niveau cérébral dans 4 principales régions du noyau hypothalamique.^{47,48} La ghréline interagit avec les neurones sécréteurs d'OT comme il semble que l'action anorexigène de l'OT nécessite l'action de la ghréline.

Elle existe sous deux formes : la forme acylée (AG) et la forme non acylée (UAG) qui ont des effets opposés et interagissent entre elles.⁴⁸ Le SPW est un modèle qui pourrait permettre de comprendre la physiologie du système ghréline. Contrairement à l'AG, il a été démontré que l'UAG inhibe l'apport alimentaire et est élevé dans l'anorexie mentale.

En 2016, Beauloye et al⁵⁹ se sont intéressés à la mesure de l'AG et UAG chez 37 nourrissons SPW génétiquement confirmé en comparaison à 100 témoins sans trouble endocrinien. Chez les nourrissons atteints de SPW, l'AG n'était pas élevée ($p=0,45$), l'UAG et quant à elle significativement plus élevée ($p= 0,0044$) entraînant un faible rapport AG/ UAG ($p= 0,0056$). Contrairement aux enfants et aux adultes SPW qui ont un taux d'AG et un rapport AG/ UAG élevé, les nourrissons SPW ont un taux UAG élevé qui soutient le concept d'anorexie dans les premières phases de la maladie.

A : Taux de ghréline acylée (AG), B : non acylée (UAG) et C : rapport AG / UAG selon l'âge dans les deux groupes. SPW (rouges), contrôles (bleus)

Source : Beauloye V, Diene G, Kuppens R, Zech F, et al. High unacylated ghrelin levels support the concept of anorexia in infants with prader-willi syndrome. Orphanet J rar Dis. May 2016 4;11(1):56. doi: 10.1186/s13023-016-0440-0.



Kuppens et al.⁵⁴ en 2016 met en évidence les variations de ghréline acylée et non acylée secondaire à l'apport alimentaire et l'évolution de leur taux en fonction d'un traitement par GH ou non. Chez les jeunes adultes atteints de SPW, une charge de glucose par voie orale (HGPO) réduit significativement les niveaux AG et UAG, suggérant une régulation normale de l'axe ghréline par l'apport alimentaire. Le traitement par GH se traduit par des taux d'AG inférieurs au niveau de référence et pendant l'HGPO, suggérant un profil métabolique plus favorable.

La première étude de phase 2 multicentrique Européenne avec un analogue cyclique de la ghréline non acylée AZP531 a été réalisée en 2015 par une firme française ALIZE

PHARMA®. et publiée en 2018⁵⁶. Quarante-sept patients présentant un SPW génétiquement confirmé et des signes d'hyperphagie ont reçu des injections sous-cutanées quotidiennes d'AZP-531 (3 et 4 mg pour 50-70 kg et > 70 kg de poids corporel, respectivement) ou de placebo pendant 14 jours. Les évaluations comprenaient des événements indésirables, des signes vitaux, des tests de laboratoire de sécurité, le questionnaire sur l'hyperphagie, l'appétit rapporté par le patient, la composition corporelle et les mesures de la glycémie. L'AZP-531 était bien toléré. Il y avait une amélioration significative avec AZP-531 par rapport au placebo dans le score total moyen, le score de 9 items et le score de domaine de gravité du questionnaire d'hyperphagie ($p < 0,05$). La plus forte réduction des scores totaux et de neuf items a été observée chez les sujets AZP-531 présentant le score d'hyperphagie le plus élevé au départ. Les résultats ont été soutenus par une réduction des scores d'appétit observés avec AZP-531 seulement. Le poids corporel n'a pas changé dans les deux groupes, alors qu'une réduction significative du tour de taille et de la masse grasseuse n'a été observée qu'avec AZP-531. AZP-531 a significativement diminué les niveaux de glucose post-prandial dans un mode dépendant du glucose de base.

Ces résultats ouvrent sur une autre nouvelle stratégie de traitement des patients SPW pour améliorer l'hyperphagie et les complications métaboliques. Il pourrait être envisagé une perspective de traitement par l'AZP-531 associée à et/ou après OT afin de renforcer l'effet anorexigène de l'OT.

Le polypeptide pancréatique est anorexigène et sécrété par le pancréas, il est élevé dans l'anorexie mentale et abaissé dans le SPW.⁴⁹

1.4- Etude OTBB2

18 patients présentant un SPW confirmé génétiquement ont été inclus dans le centre de référence du SPW à Toulouse en 2015 à Toulouse⁴¹.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la tolérance d'administrations intra nasales répétées d'OT pendant 7 jours selon 3 schémas d'administration chez des nourrissons présentant un SPW âgés de moins de 6 mois.

Cette étude a permis de réaliser une étude préliminaire d'efficacité selon quatre critères :

- La succion / déglutition et la prise alimentaire.
- Les interactions mère – nourrisson, l'éveil et l'engagement social.
- Etude physiologique de l'effet de l'OT sur les taux circulants de ghréline acylée et non acylée
- Etude physiopathologique de l'OT sur le métabolisme cérébral (IRM cérébrale fonctionnelle BOLD)

1.4.1- Caractéristiques générales

Les caractéristiques de la population étudiée et le schéma de l'étude sont résumés dans le tableau 1 ci-dessous. Cette population correspond à celle étudiée dans notre étude longitudinale, les caractéristiques seront reprises dans le chapitre résultats. La population a été répartie en 3 groupes de 6 enfants, qui recevaient respectivement : 4 UI OT tous les deux jours, 4 UI d'OT tous les jours, et 4 UI d'OT deux fois par jour.

TABLE 1 Clinical Characteristics of the Population at Birth and at Trial Inclusion

	Whole Population (n = 18)	Step 1	Step 2	Step 3
		4 IU OXT	4 IU OXT	4 IU OXT
		Every Other Day (n = 6)	Every Day (n = 6)	Twice Daily (n = 6)
Boy	10 (56%)	3	5	2
Girl	8 (44%)	3	1	4
Genetic diagnosis				
Deletion	6 (33%)	4	1	1
Uniparental disomy	10 (56%)	1	5	4
Imprinting defect	2 (11%)	1	0	1
At birth				
Term (wk)	39 (30;42)	39	40	37
Prematurity (<37 wk)	4 (22%)	1	0	3
Caesarean delivery	11 (61%)	4	4	3
Apgar 1 min	8.5 (5;10)	9	8	5.5
Apgar 5 min	9.5 (5;10)	9.5	10	8.5
Weight (SD) ^a	-1.2 (-2.5;0.2)	-1.1	-1.4	-1.0
Length (SD) ^a	-1.1 (-3.0;0.9)	-1.6	-1.0	-0.8
Head circumference (SD) ^a	-0.2 (-2.8;2.4)	0.1	-0.2	-0.5
Tube feeding, n (%)	16 (89%)	5	5	6
At inclusion				
Age (mo)	3.9 (0.8;5.7)	4.5	3.8	3.9
Weight (SD) ^a	-1.4 (-2.7;0.5)	-1.6	-1.4	-0.7
Length (SD) ^a	-0.0 (-2.3;0.1)	-0.3	-0.0	-0.1
HC (SD) ^a	0.3 (-1.4;2.4)	-0.1	0.0	0.7
BMI (SD) ^a	-1.3 (-2.7;0.6)	-1.7	-1.6	-0.8
Tube feeding ^b	5 (28%)	1	1	3

Results are presented as median (minimum;maximum) or n= (%) (Whole Population column) and as median or n ("Step 1, 2, or 3" columns). Age is expressed as corrected age in premature babies. HC, head circumference;

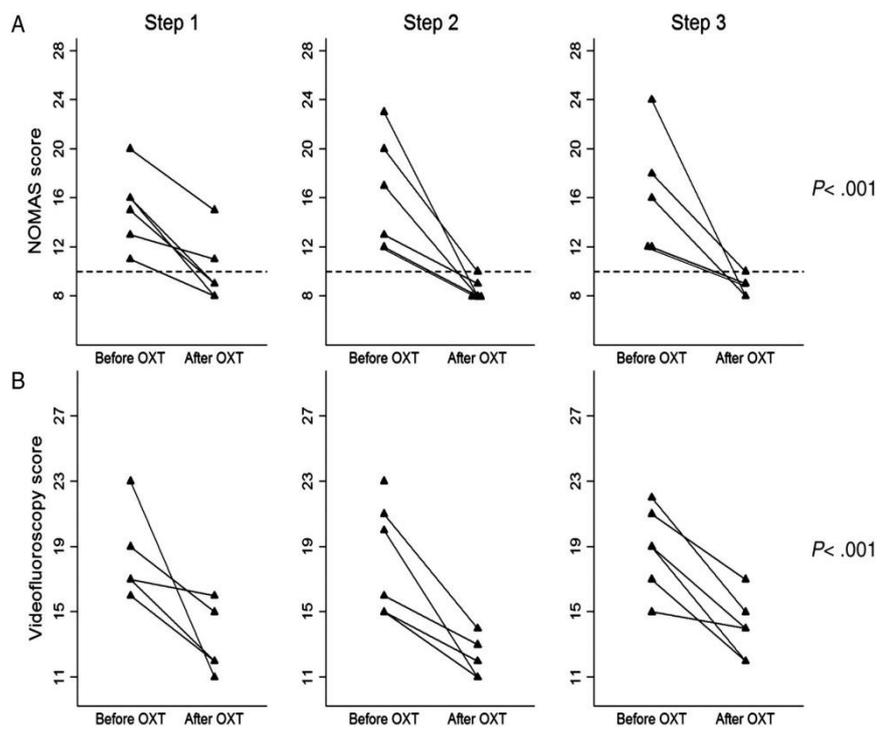
^a SD scores at birth were calculated according to Usher and McLean³. SD scores at inclusion were calculated according to World Health Organization standards depending on sex and corrected age.

^b Age of infants still on tube feeding at inclusion: 1 and 1.8 months (step 3), 3.5 months (step 2), 5.3 months (step 3) and 6 mo (step 1). For the 11 infants who stopped NGT before inclusion, median duration of NGT was 1.5 months, ranging from 0.9 to 5.1 months.

1.4.2- Etude de l'efficacité de l'OT sur la succion-déglutition et la prise alimentaire

L'efficacité de la succion- déglutition était évaluée par la NOMAS (Neonatal Oral Motor Assessment Scale), échelle décrite par Palmer. Cette échelle de cotation est utilisable chez les nouveaux nés à terme et s'adapte aux enfants nourris au biberon et au sein. Elle comprend 28 items et permet de caractériser la qualité des mouvements de la langue et de la mâchoire en termes de « normal, désorganisé ou dysfonctionnel ». Une étude en 2009 a analysé cette échelle de cotation chez 30 bébés nés à terme, jusqu'à 10 semaines de vie (de manière hebdomadaire). Le score est coté entre 8 et 28, plus le score se rapproche de 8 plus la succion-déglutition est considérée comme normale.

Les résultats montrent une amélioration du score NOMAS chez l'intégralité des patients avec un changement de score médian de 16 à 9 ($P < 0,001$). Au départ, le score variait largement de 11 à 24 aucun enfant n'ayant un score normal. Après le traitement OT, 8 nourrissons (47%) ont atteint un score de 8, score strictement normal, et 15 (88%) avaient un score ≤ 10 (figure A). Seulement 2 patients inclus à l'étape 1 ne présentent pas un NOMAS normalisé. Global, les changements dans les scores NOMAS ne sont pas différents entre les 3 étapes de dosage ($p = 0,504$).



Evaluation of sucking/swallowing. A, NOMAS scores before ($N = 18$) and after the last OXT administration ($N = 17$). Score ≤ 10 defining a near-normal sucking pattern is represented as a dotted line. B, Scores of videofluoroscopy of swallowing before ($N = 18$) and after the last OXT administration ($N = 16$); P values refer to the whole group

Une vidéofluoroscopie de déglutition a été réalisée chez tous les enfants avant la prise d'OT et à la fin de l'hospitalisation. Le score de radioscopie avant administration d'OT s'échelonne de 11 à 29, 11 étant la normale. Avant la prise d'OT, aucun des patients n'avait un score normal, le score le meilleur était de 15 et le moins bon de 23. Ces enfants avaient donc tous une radioscopie pathologique. Les résultats montrent des scores de vidéofluoroscopie de déglutition significativement améliorés après traitement pour tous les patients sans différence significative entre les 3 groupes ($p = 0,588$). De plus, 13 bébés sur 16 présentaient une stase pharyngée, alors que celle-ci n'est retrouvée que chez 2 bébés après OT.

1.4.3- Etude de l'efficacité de l'OT sur le comportement social

Sur le plan du comportement social, l'échelle ADBB évalue l'engagement de l'enfant dans la relation selon 8 items notés de 0 à 4. Le score global peut donc s'échelonner entre 0 et 32. (< 5 étant le meilleur score). L'échelle ADBB évalue pour l'item 1 « l'expression faciale » ; pour l'item 2 « le contact visuel » ; pour l'item 3 « l'activité motrice » ; pour l'item 4 « les mouvements d'auto stimulation » ; pour l'item 5 « les vocalisations » ; pour l'item 6 « la réactivité à la stimulation » ; pour l'item 7 « le relationnel de l'enfant » ; pour l'item 8 « l'attractivité ».

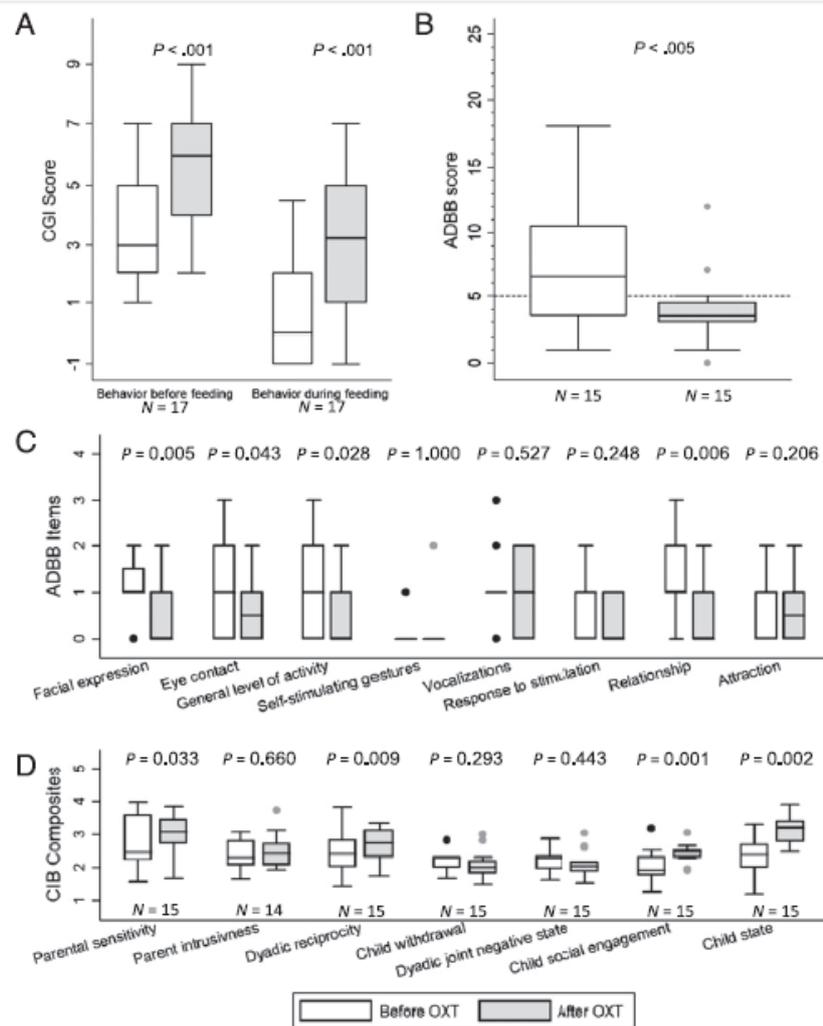
Le *CIB (Coding Interactive behaviour)* : Applicable de la naissance à 3 ans, cette échelle permet d'étudier les interactions au cours du temps et d'émettre des hypothèses quant à leur évolution en analysant les possibles influences des dimensions entre elles. Le CIB consiste en une grille d'évaluation globale permettant de coter les interactions adultes–enfant en situation de jeu ou d'alimentation (analyse vidéo). Durant la première année, sept dimensions peuvent être extraites : sensibilité parentale, intrusion parentale, engagement social de l'enfant, émotivité négative de l'enfant, engagement de l'enfant, réciprocité dyadique et états négatifs de la dyade.

La figure ci-contre montre les résultats du score ADBB et de l'échelle CIB.

Avant traitement, le score médian ADBB était de 6,5, avec 62% des nourrissons avec un score ADBB ≥ 5 .

Le score médian était significativement amélioré pour l'ensemble du groupe de 6,5 à 3,5 ($p = 0,005$), avec un score normal chez 81% des nourrissons après traitement par OT (figure B). Il a été observé des améliorations significatives sur 4 des 8 items : expression faciale ($p = 0,005$) ; contact visuel ($p = 0,043$) ; activité motrice ($p = 0,028$) ; et le relationnel de l'enfant ($p = 0,006$) (figure C). Pour le score total ADBB ainsi que pour ces 4 items, les changements observés ne sont pas significatifs entre les 3 groupes.

Concernant les changements dans les composites de l'échelle CIB pour le groupe entier. On observe d'importantes améliorations après traitement sur 4 des 7 items: sensibilité parentale ($p = 0,033$) ; réponses aux stimuli ($p = 0,009$); l'engagement social des enfants ($p = 0,001$); et l'état de l'enfant ($p = 0,002$). Il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes.



1.4.4- Evolution des taux de ghréline acylée (AG) et non acylée (UAG) après OT

Comme vu précédemment, l'étude de Beauloye V. a montré que l'UAG est significativement plus élevée chez les nourrissons SPW que les nourrissons témoins. Contrairement aux enfants et aux adultes SPW qui ont un taux d'AG et un rapport AG/ UAG élevé, les nourrissons SPW ont un taux UAG élevé qui soutient le concept d'anorexie dans les premières phases de la maladie.

La figure 4 montre qu'après administration OT, les taux d'AG augmentent progressivement avec des différences statistiquement significatives entre la première prise d'OT et la dernière prise d'OT alors que l'UAG n'est pas modifiée significativement après la prise d'OT

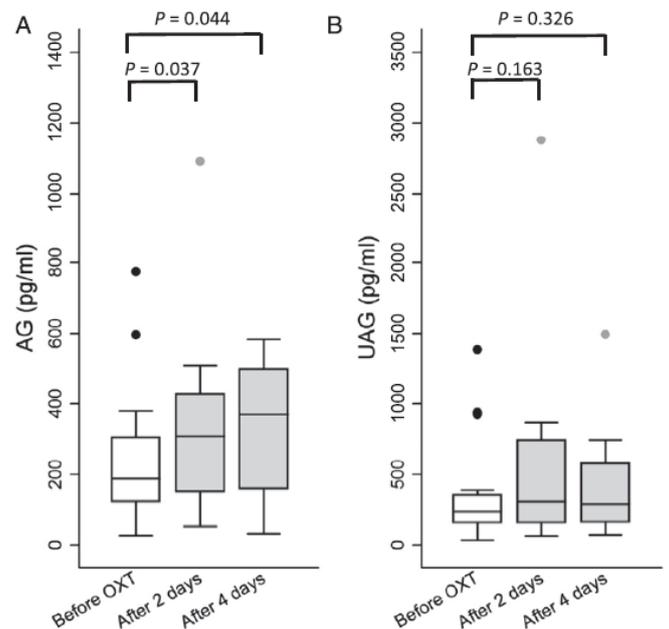


FIGURE 4
A, Evolution of circulating fasting AG; and B, Evolution of circulating fasting UAG before the first OXT administration (white boxes) and 2 days and 4 days after the first OXT administration (gray boxes) in 16 infants. Only AG levels significantly increased with OXT treatment.

1.4.5- OT et modification cérébrale

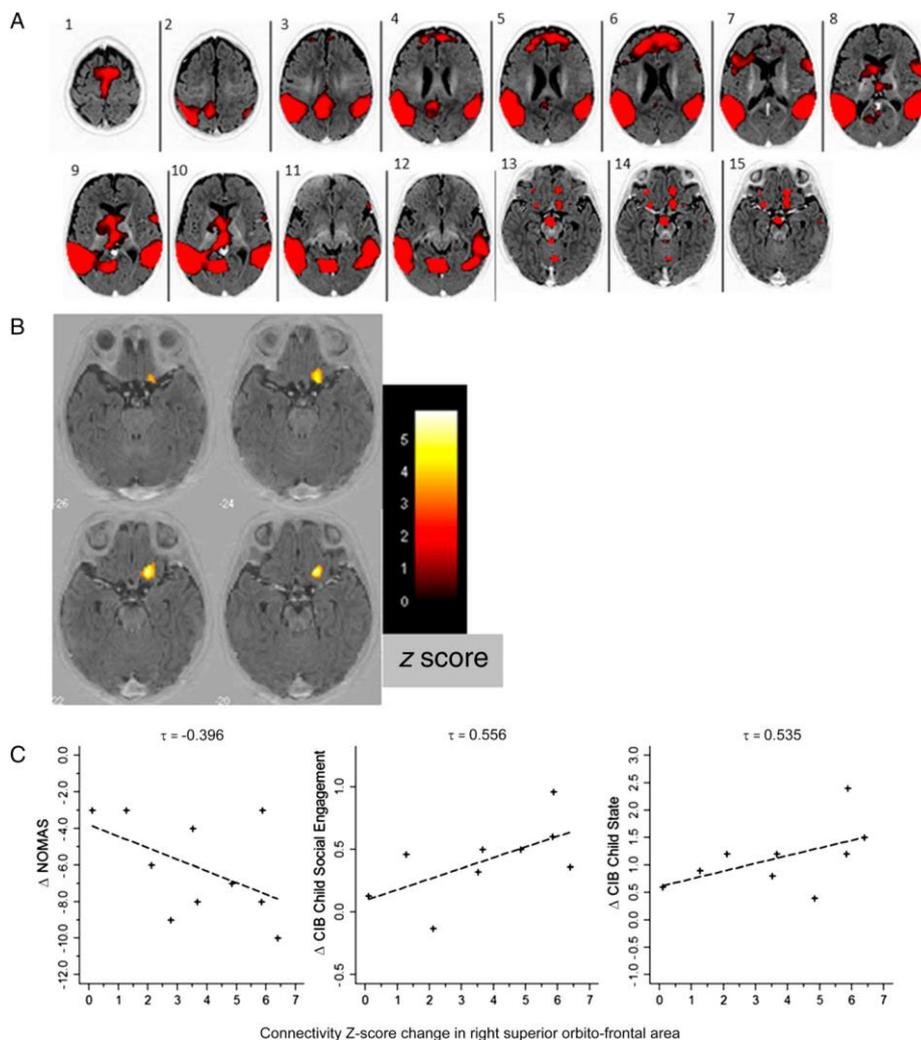
17 des 18 bébés du protocole ont bénéficié d'une IRM fonctionnelle avant et après prise d'OT.

Dix nourrissons (4 à l'étape 1, 3 à l'étape 2 et 3 à l'étape 3) ont eu des images de bonne résolution permettant une analyse de qualité. La figure 5A montre les réseaux neuronaux

(régions cérébrales qui fonctionnent ensemble) qui ont pu être identifiés chez les nourrissons avant et après traitement.

Comme montré sur la figure 5B, à l'intérieur de ce réseau, seule la connectivité du cortex orbitofrontal supérieur (OFC) droit est augmentée après traitement par OT. En outre, l'augmentation de cette connectivité était corrélée avec les changements du score NOMAS (τ - $b = -0,396$), des sous scores du CIB concernant l'engagement social de l'enfant (τ - $b = 0,555$), et l'état enfant CIB composite (t - $b = 0,535$) (figure 5C)

Figure 5 :



Brain connectivity studies. A, High connectivity (z score >3.1) regions in red forming the network selected for additional analysis. B, Increased connectivity z score after OT in the right superior orbitofrontal area (yellow). C, Correlations between connectivity z score changes in right superior orbitofrontal area and changes in NOMAS score and CIB subscores.

1.4.6- Intérêt de notre travail

Notre étude est la continuité de l'étude OTBB2. Il s'agit d'une étude longitudinale, sur 3ans 9 mois, de 17 des 18 enfants SPW, inclus dans OTBB2, ayant donc reçu de l'OT entre 1 et 5 mois de vie. Ce suivi a été demandé par l'EMA, au vu des résultats plus qu'encourageants d'OTBB2, en vue de l'obtention d'une AMM pour l'ocytocine dans le SPW. La fin du suivi longitudinal de ces enfants est marquée par leur inclusion dans une 3^{ème} étude nommée OT2 suite (RC 31/16/8407) dont l'objectif est de comparer notre population traitée par OT à un groupe contrôle d'enfants présentant un SPW non traités par OT. Nous rapporterons dans notre travail les résultats préliminaires d'OT2 suite concernant le groupe traité.

MATERIEL ET METHODES

2.1- Objectif de l'étude

Notre travail est une étude rétrospective, observationnelle dont l'objectif est l'étude des enfants présentant un SPW ayant reçu un traitement par OT en période post natale, au cours de l'étude OTBB2, afin d'en évaluer la tolérance à long terme et l'évolution du syndrome de Prader-Willi sur le plan clinico-biologique et comportemental.

2.2- Population étudiée

18 nourrissons ont été inclus dans l'étude préliminaire OTBB2, le recrutement s'est fait via les centres de compétence et le centre de référence du SPW. La famille d'1 enfant n'a pas souhaité poursuivre le suivi à long terme et n'a pas été suivi par le centre de compétence qui l'avait adressé et n'a donc pas pu être inclus dans notre étude

Les critères d'inclusion de notre étude longitudinale étaient :

- Un diagnostic de SPW confirmé génétiquement
- Enfant âgé entre 3 et 4 ans
- Enfant ayant participé à l'étude OTBB2
- Les parents doivent avoir signé le consentement

2.3 – Déroulement de l'étude



Tous les enfants ont bénéficié après la fin de l'étude OTBB2 d'un suivi "classique" dans leur lieu de suivi habituel avec évaluation clinique tous les 6 mois, soit dans le centre de référence SPW à Toulouse, soit dans le CHU (centre de compétence) proche de leur lieu de résidence, par leur endocrinologue pédiatre référent. Ils ont tous bénéficié d'évaluations cliniques et de bilans biologiques annuels.

Pour notre étude, nous avons récupéré dans les dossiers médicaux des enfants les comptes rendus de consultations et d'hospitalisation de leur lieu de suivi habituel ainsi que leurs bilans biologiques. Quand ils ne nous avaient pas été transmis, nous avons pris contact avec leur médecin endocrinologue référent afin qu'ils nous les transmettent. Nous avons donc pu, grâce à ce recueil de données, recueillir pour chaque enfant :

- L'évolution staturo pondérale
- Le développement psycho moteur
- L'évolution biologique : glycémique, lipidique, somatotrope
- L'apparition d'éventuelles comorbidités du SPW et l'âge d'apparition de celles-ci

Les 17 enfants suivis ont ensuite participé à l'étude OT2 suite (RC 31/16/8407), l'inclusion de cette étude marquant la fin du suivi longitudinal. Tous les enfants inclus ont bénéficié d'une hospitalisation en 2017 ou 2018 sur 3 jours dans le centre de référence du SPW au CHU de Toulouse, où ont été effectués :

-Un examen clinique

-Un entretien psychologique et pédopsychiatrique par les professionnels référents du centre de référence SPW.

-Un prélèvement sanguin à jeun avec dosage de la glycémie, de l'insulinémie à jeun avec calcul du score de HOMA-IR, de l'HbA1c, des lipides avec profil lipidique complet, du dosage de l'IGF1 et de l'IGFBP3.

-Une échelle d'évaluation de comportement social : Vineland-II (annexe 1)

-Un questionnaire d'évaluation du comportement psychiatrique CBCL (annexe 2)

-Un questionnaire du comportement alimentaire (annexe 3)

-Une échelle de développement global : Bayley – III (version italienne traduite)

Ces enfants ont été comparés, dans le cadre de l'étude OT2 suite, à un groupe d'enfants du même âge qui n'ont pas reçu d'OT pendant les premiers mois de vie et qui ont bénéficié d'un suivi comparable.

2.4 – Critères étudiés et méthodes d'évaluation

2.4.1 – Etude longitudinale

Le critère de jugement principal de cette étude est l'apparition éventuelle d'effets indésirables à moyen terme (3ans et 9 mois) d'un traitement néonatal par OT chez des enfants SPW.

Nous avons pour cela évalué :

- L'évolution staturo pondérale

Nous avons suivi l'évolution du poids, de la taille, de l'IMC, du périmètre crânien des enfants grâce aux données auxologiques recueillies dans leur dossier médical.

Nous nous sommes intéressés également à l'évolution de leur répartition adipeuse évaluée par absorptiométrie biphotonique lors de leur inclusion dans OT2 suite.

- Le développement psycho moteur

Le développement psycho moteur a pu être établi grâce aux données contenues dans le dossier médical des enfants. Nous nous sommes intéressés à l'âge d'acquisition des principales compétences avant l'âge de 4 ans : tenue de tête, tenue assise sans soutien, acquisition du 4 pattes, acquisition de la marche, acquisition du savoir-faire du tricycle. Pour le langage nous avons évalué l'âge des premiers mots et si l'élaboration de phrases a pu être acquise avant l'âge de 4 ans. Enfin nous avons évalué leur intégration scolaire en milieu ordinaire.

- L'évolution des fonctions endocriniennes et métaboliques

Nous avons analysé l'évolution des fonctions somatotrope (âge d'introduction de l'hormone de croissance, évolution biologique), thyrotrope (apparition éventuelle d'une hypothyroïdie), gonadotrope (présence ou d'une cryptorchidie, traitements gonadotropes proposés).

Nous avons étudié l'évolution du métabolisme glucidique et lipidique.

Pour évaluer l'évolution de ces fonctions endocriniennes nous avons récupéré les résultats des bilans biologiques des enfants, réalisés de manière annuelle, dans le centre hospitalier où ils sont suivis. Nous avons concentré notre analyse sur l'évolution de :

- La glycémie à jeun, insulïnémie à jeun, HOMA
- L'IgF1 et IgFBP3
- Le profil lipidique
- Les hormones thyroïdiennes

- L'évolution naturelle du SPW et l'apparition de complications de la maladie

Nous avons évalué pour cela les comorbidités connues dans le SPW d'un point de vue :

- orthopédique : par le suivi clinique régulier des enfants et la réalisation annuelle de radiographies du rachis et d'une consultation en chirurgie orthopédique.

- ORL : par le suivi clinique régulier, l'apparition de ronflements, d'une hypertrophie amygdalienne et adénoïdienne. L'évaluation par polysomnographie des enfants, quand cela a pu être réalisé, avant et après l'introduction d'un traitement par GH.

- des troubles psychiatriques à type de colère, d'hétéro-agressivité, de grattages, ces éléments sont évalués par la pédopsychiatre référente du centre de référence SPW qui rencontre les enfants accompagnés de leurs parents en entretien individuel.

- Les modifications éventuelles du cadre familial et le suivi rééducatif des enfants

Dans le cadre de notre travail nous nous sommes également intéressés aux réorganisations éventuelles sur le plan professionnel mis en place par les parents pour gérer le quotidien avec leur enfant SPW.

Pour terminer nous avons recueilli les différentes prises en charge rééducatives de ces enfants sur le plan moteur, orthophonique et psychologique.

2.4.2- Etude OT2suite

Dans le cadre de cette étude comparative, il était également évalué :

- Le comportement alimentaire

Le comportement alimentaire est évalué grâce à un questionnaire spécifique fourni aux parents (annexe 3). Ce questionnaire a été réalisé par la diététicienne du centre de référence SPW il comporte 13 questions auxquelles les parents peuvent répondre par « Tout à fait d'accord » (=3 points), « plutôt d'accord » (= 2 points), « plutôt pas d'accord » (= 1 point), « pas du tout d'accord » (=0 point).

- Le développement global

Le développement global a été évalué par une psychomotricienne référente du centre SPW, en utilisant l'échelle de Bayley-III. Ce test standardisé a été conçu pour mesurer le

développement du jeune enfant de 3 à 6 ans. Elle n'a cependant pas été validée chez les enfants SPW. Nous avons utilisé une version italienne traduite largement utilisée mais non validée. Elle comporte différents items : développement cognitif (préférence visuelle, attention, mémoire, sensori-moteur, exploration et manipulation, formation des concepts) ; langage réceptif (compréhension) et expressif ; Motricité fine et globale. Nous avons choisi d'exprimer les résultats en Quotients développementaux ($\text{âge de développement} / \text{âge réel} \times 100$).

- L'évolution comportementale

Un questionnaire d'évaluation du comportement a également été fourni aux parents : **CBCL** (annexe 2). Le *Child Behavior Checklist d'Achenbach* (CBCL), il a pour objectif de décrire les troubles comportementaux et les compétences sociales des enfants ayant entre 4 et 16 ans. Ce test se base sur les observations des parents. Il n'a pas été validé chez les patients SPW sur cette population mais est très utilisé dans les publications. Le CBCL est composé de deux échelles.

L'échelle de compétences sociales (non utilisée dans notre étude) qui comprend une première rubrique sur les activités telles que les loisirs et les sports, une deuxième concerne les amis et les relations sociales et, la troisième, la scolarité.

L'échelle de comportement est composée de 113 items qui décrivent des comportements inadaptés, remarqués par les parents au cours des deux mois qui ont précédé le test.

Nous avons choisi pour notre étude de ne faire remplir aux parents que l'échelle de comportement, celle sur les compétences sociales n'étant pas adaptée à des enfants SPW. Le questionnaire comporte une liste de 100 comportements (nous avons retiré délibérément 3 items pour notre étude). Pour chaque comportement, les parents doivent entourer la réponse qui correspond le mieux au comportement actuel de leur enfant, ils entourent le 2 si le comportement est très vrai ou souvent vrai, le 1 si celui-ci est parfois vrai, le 0 si celui-ci est faux.

Les résultats sont ensuite analysés par la psychologue du centre de référence, qui classe les comportements en « problèmes internalisés » comportant les sous domaines : « réactivité émotionnelle », « anxiété/ dépression », « plaintes somatiques », « retrait », « troubles du sommeil » et « problème externalisés » comportant les sous domaines : « problèmes attentionnels », « comportement agressif ». L'ensemble de ces problèmes permettent de

définir l'existence de « troubles anxieux », « troubles affectifs », « troubles envahissant du développement », « trouble déficit de l'attention/ hyperactivité » et « troubles oppositionnels ». Les résultats sont exprimés en T-score et percentiles.

- L'évolution des enfants sur le plan du comportement social

Cette évaluation a été réalisée par la psychologue du centre de référence SPW qui a évalué le comportement social de chaque enfant de manière individuelle à l'aide de l'échelle de comportement adaptatif Vineland-II (annexe 1). L'échelle de Vineland se présente sous la forme d'un entretien semi-structuré avec les parents. Elle comporte 117 questions. On évalue les compétences de la vie quotidienne (les soins généraux, comme la toilette, se nourrir, s'habiller), la communication (écouter, parler, écrire), les compétences motrices, les relations interpersonnelles, le jeu et les loisirs, ainsi que les compétences occupationnelles et l'autonomie. Les notes obtenues sont classées par catégories : « Communication » et ses sous domaines (« réceptif », « expressif », « écrit ») ; « Vie quotidienne » et ses domaines (« personnel », « domestique », « communauté ») ; « Socialisation » et ses sous domaines (« relations interpersonnelles », « jeu et temps libre », « adaptation ») ; « Motricité » et ses sous domaines (« motricité globale », « motricité fine ») et enfin une note composite de « Comportement adaptatif ».

- L'évolution des taux circulants de ghréline acylée et non acylée

Tous les enfants avaient bénéficié d'un dosage d'AG et UAG dans le cadre d'OTBB2 comme vu précédemment. Il avait été mis en évidence une élévation significative des taux d'AG après administration d'OT. Un nouveau dosage a pu être réalisé à l'inclusion d'OT2 suite afin d'évaluer l'évolution de ces hormones après 4 ans de traitement par OT.

RESULTATS DU SUIVI LONGITUDINAL

3.1. Caractéristiques générales, évolution staturo-pondérale

3.1.1 Caractéristiques générales

Notre population est composée de 17 enfants dont 10 garçons. L'âge médian d'inclusion dans le protocole OTBB2 était de 4 mois, la médiane de suivi est de 3 ans 9 mois. Sur le plan génétique, 6 enfants présentent une délétion, 9 présentent une disomie, et 2 une mutation du centre d'empreinte.

Données permanentes	n=17
Sex ratio (%)	58.8 M
Génétique :	
Délétion	35.3%
Disomie	53%
Mutation empreinte	11.7%

3.1.2 Evolution staturo pondérale

Le tableau suivant résume l'évolution staturo pondérale des enfants et de leur périmètre crânien, exprimés en Déviations Standards selon les courbes auxologiques de l'OMS.

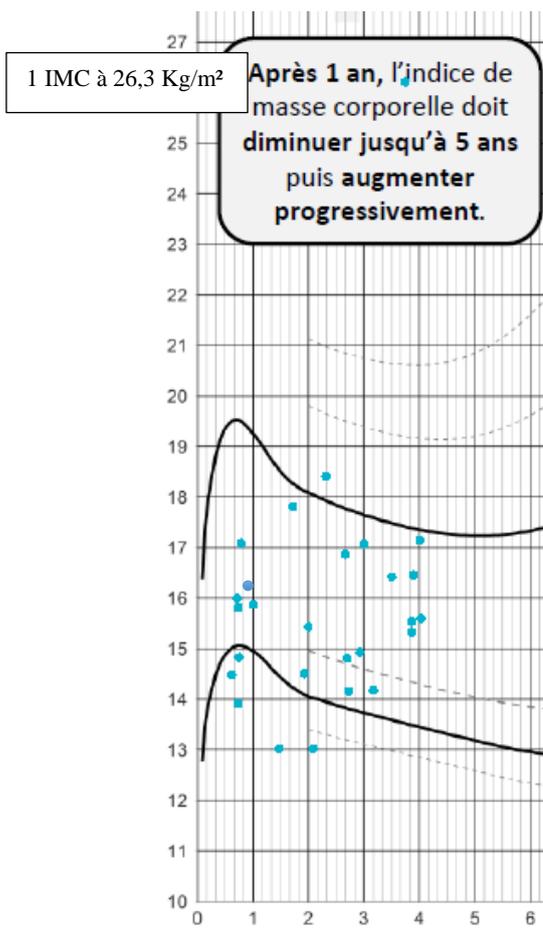
- A l'inclusion de l'étude OTBB2
- Puis au cours d'une analyse intermédiaire réalisée le 27/05/2016 dans le cadre du centre de référence du SPW.
- A la fin de notre étude longitudinale, lors de l'inclusion du protocole OT2 suite.

Analyse	Inclusion dans OTBB2 n= 17	Analyse intermédiaire n= 17	Fin de l'étude longitudinale/ Inclusion dans OT2 suite n = 17
Age	4 mois (0.8 ; 5.7mois)	2 ans et deux mois (13 ; 35 mois)	3 ans 9 mois (3 ans 1 mois ; 4 ans 2 mois)
Taille DS ^a	0.0 (-2.3 ; 0.1)	-0.2 (-2.3 ; 1.3)	-0.1 (-1.3 ; 1.9)
Poids DS ^a	-1.4 (-2.7; 0.5)	-0.8 (-3.3; 2.2)	-0.1 (- 1.1; 8.4)
IMC DS ^a	-1.3 (-2.7; 0.6)	-0.9 (-3.2; 1.6)	0.36 (-1.5; 5.1)
PC DS ^a	0.3 (-1.4 ; 2.4)	-1 (-2.2 ; 0.9)	-0.4 (-2.46 ; 2.8)

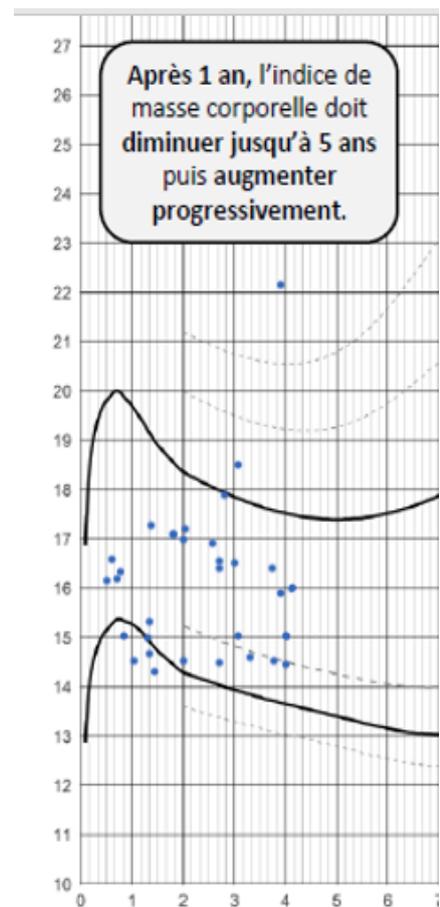
Résultats exprimés en médianes (minimum ; maximum)

^a Les DS scores ont été calculés en accord avec les courbes standardisées de l'OMS

Les graphiques ci-dessous illustrent le suivi longitudinal des IMC des enfants au cours de leurs différentes consultations de suivi depuis leur inclusion dans OTBB2 jusqu'à l'inclusion dans OT2 suite (courbe fille à gauche et courbe garçon à droite).



Source : Courbe IMC filles revue en 2018 CRESS INSERM



Source : Courbe IMC garçons revue en 2018 CRESS INSERM

Le tableau ci- dessous résume le gain statural moyen des enfants sous GH.

1 ^{ère} année de vie	2 ^{ème} année de vie	3 ^{ème} année de vie	4 ^{ème} année de vie
+ 20,4 cm (10 ; 28 cm)	+ 12,7 cm (10 ; 18 cm)	+ 10,1 cm (5 ; 15 cm)	+ 7,3 cm (2 ; 11 cm)

Résultats exprimés en moyenne (minimum ; maximum)

3.1.3 Soutien nutritionnel par sonde naso-gastrique

15 enfants sur les 17 ont nécessité une nutrition entérale par sonde nasogastrique. La durée moyenne de celle-ci était de 91.7 jours. 5 enfants ont débuté le protocole OTBB2 avec une nutrition entérale sur sonde, la sonde nasogastrique de 2 d'entre eux a pu être retirée à la fin du protocole par OT. Pour les 3 restants la sonde a pu être retirée à 1,5 mois pour deux d'entre eux et à 2.5 mois après la fin de l'administration d'OT pour le 3^{ème}.

3.1.4 Diversification alimentaire et reflux gastro-œsophagien

La médiane de la diversification alimentaire dans notre groupe est de 6 mois (5 mois ; 8.5 mois).

5 enfants ont été traités par INEXIUM® pour un reflux gastro-œsophagien, l'âge médian d'introduction est de 5 mois (2 mois ; 10 mois), traitement poursuivi en moyenne pendant 24 mois.

3.1.5 Evolution masse grasse / masse maigre

Le tableau ci-contre résume le pourcentage de masse grasse / masse maigre calculé par absorptiométrie biphotonique des enfants.

Tous les enfants sont traités par GH avant l'âge de 1 an, nous pouvons remarquer qu'ils gardent après 4 ans de suivi une répartition masse grasse/ masse maigre normale (< 30% de masse grasse).

	Moyenne de suivi= 2 ans	Fin du suivi longitudinal
% Masse grasse ^b	18% (n=10)	26.5 %
% Masse maigre ^b	77.8% (n=10)	70 %

^b Les pourcentages de masse grasse / masse maigre ont été calculés par absorptiométrie biphotonique et les résultats sont exprimés en moyennes, il n'a pas été réalisé d'ostéodensitométrie pour le protocole OTBB2 au vu de l'âge des enfants.

3.2- Développement psychomoteur

Age d'acquisition	Population n=17
Tenue de tête	5 mois (4 mois ; 11 mois)
Tenue assise sans soutien	13.5 mois (9 mois ; 24 mois)
4 pattes	88 % 20 mois (16 ; 30 mois)
Marche	28 mois (18 mois ; 44 mois)
Tricycle acquis à la fin du suivi longitudinal	50 %
Premiers mots	22 mois (12 mois ; 36 mois)
Phrases acquises à la fin du suivi longitudinal	52.9 %
Propreté acquise à la fin du suivi longitudinal	47 %
Scolarité en milieu ordinaire	70.6 %

Résultats exprimés en médianes
(minimum ; maximum)

12 enfants (70.6%) sont scolarisés, ils sont tous scolarisés en milieu ordinaire, 11 enfants ont une assistante de vie scolaire.

5 enfants sont non scolarisés, un d'entre eux est en crèche.

3.4- Evolution des fonctions endocriniennes

Age d'introduction de la GH	9 mois (7.5 mois ; 13 mois)
Age d'introduction de la L-thyroxine	n=10 5 mois (3 mois ; 24 mois)

Résultats exprimés en médiane (minimum ; maximum)

3.4.1- Evolution de la croissance et traitement par GH

Tous les enfants ont été traités par hormone de croissance, l'âge médian d'introduction de la GH est de 9 mois. Le dosage moyen de GH à l'introduction était de 0,024 mg/kg/j (min : 0,016mg/kg/j ; max : 0,031 mg/kg/j)

	OTBB2 4 mois (0.8 ; 5.7 mois)	Première année de suivi 17 mois (11 ; 25 mois)	Deuxième année de suivi 2 ans 7mois (18 ; 36 mois)	Troisième année de suivi 2 ans 11 mois (37 mois ; 3 ans 11 mois)	A la fin du suivi longitudinal 3 ans 9 mois (3 ans 1 mois ; 4 ans 2 mois)
IgF1 en ng/mL	30 (<30 ; 51)	81 21 ; 167)	128 (43 ; 208)	176 (87 ; 327)	198 (36 ; 267)
IgF1 ^a	-1.5 DS (< -2.9 ; -1.2)	-0.18 DS (-1.8 ; 2.37)	1.03 DS (-1 ; 2.28)	1.62 DS (0.22 ; 3.97)	1.9 DS (-2 ; 3.4)
IgFBP3 en µg/mL	Non réalisés	1412 (900 ; 2472)	3116 (1370 ; 4300)	3372 (2234 ; 4700)	4147 (1672 ; 4752)

Les résultats sont exprimés en médianes (minimum ; maximum)

^a l'IgF1 est exprimé en Déviation Standard calculées selon l'article Bidlingmaier et al JCEM 2014 valable pour les dosage ISYS depuis le 06/10/2013 à Toulouse

Les taux d'IGF1 étaient < ou = à -1.5 DS avant traitement par GH dans 64.7 % des cas.

Dans la première année suivant le traitement par OT, la médiane du taux d'IGF1 est de 81 ng/mL soit -0.18 DS sous traitement par hormone de croissance avec 4 enfants dont l'IGF1 est < ou = à -1.5 DS.

Tous les enfants ont des taux adaptés d'IGF1 dans les 2 années qui suivent, à la fin du suivi longitudinal 1 seul enfant sur les 17 a un taux bas d'IGF1 (-2 DS) mais les injections n'avaient pas été réalisées les jours précédents l'hospitalisation.

Les taux d'IGFBP3 sont normaux.

3.4.2- Evolution thyroïdienne

59% des enfants ont développé une hypothyroïdie ayant nécessité un traitement substitutif. L'âge médian d'introduction de L-thyroxine est de 5 mois à la dose moyenne de 3 gouttes/jour

	OTBB2 N=17 dont 1 enfant traité par L-thyroxine depuis la sortie de néonatalogie	A la fin du suivi longitudinal n=17 dont 10 enfants traités par L-thyroxine
TSH (μ UI/mL)	3.75 (1.3 ; 9)	2.3 (0.88 ; 5.7)
T4L (pg/mL)	10.8 (5.5 ; 13.1)	13.2 (10.4 ; 15)

Les résultats sont exprimés en médianes (minimum ; maximum)

3.4.3- Evolution gonadotrope

Tous les garçons (n= 10) de notre cohorte présentent une cryptorchidie. 9 garçons sur 10 présentent une cryptorchidie bilatérale, le 10^{ème} garçon présente une cryptorchidie intermittente avec un testicule « ascenseur ».

80 % ont bénéficié d'une orchidopexie bilatérale à l'âge médian de 2 ans 3 mois (8 mois ; 3 ans), la majorité des enfants a été opéré en 2 temps chirurgicaux à 1 an d'intervalle.

1 enfant a reçu de la LH recombinante à 17 mois sans résultat et a finalement été opéré à l'âge de 3 ans.

Un enfant présente une cryptorchidie bilatérale dont les testicules ont pu être abaissés à l'examen chirurgical lors de la dernière consultation et nécessite une nouvelle évaluation, un deuxième présente une cryptorchidie bilatérale avec des testicules intra abdominaux vus en

anténatal à l'échographie du 3^{ème} trimestre avec chirurgie de descente à l'anneau à l'âge de 2 ans, une nouvelle orchidopexie reste à prévoir mais la famille refuse la chirurgie pour l'instant. L'enfant présentant une cryptorchidie intermittente n'a pour l'instant pas d'indication opératoire et bénéficie d'un suivi régulier chirurgical.

2 garçons ont été traités par testostérone (ANDROTARDYL®) pour micropénis, le 1^{er} a été traité à l'âge de 12 mois à la dose de 50 mg (total 2 injections à 15 jours d'intervalle) et le deuxième à l'âge de 24 mois à la dose de 50 mg (total 23 injections réalisées toutes les 3 semaines).

3.4.4- Evolution du métabolisme glucidique et lipidique

L'étude longitudinale des patients permet de mettre en évidence :

- L'apparition d'un hyperinsulinisme chez deux enfants. Une enfant présente une insulinorésistance avec un IMC normal à +1.39 DS cependant elle a une composition corporelle avec 65 % de masse grasse 33 % de masse maigre. Sur le plan familial, ses parents sont de corpulence normale mais ses grands pères maternel et paternel présentent un diabète de type 2, une hypercholestérolémie et une HTA. Le deuxième enfant présentant un hyperinsulinisme est à la limite de l'insulinorésistance (HOMA 2.4), il présente un IMC à +5.1 DS avec une répartition de 45% de masse grasse, 53% de masse maigre. Sur le plan familial, ses parents sont de corpulence normale, sa mère a présenté un diabète gestationnel traité par régime seul, et son grand-père maternel présente une obésité compliquée de diabète de type 2 et HTA.
- Un seul enfant présente à un moment de son suivi une HbA1c considérée comme normale à cet âge (< 5%), la médiane de suivi reste stable à 5.4% avec 5 enfants présentant une HbA1c > 5.5%.
- 7 enfants présentent une hypercholestérolémie > ou = à 2 g/l (max : 2.59 g/l) à la fin de leur suivi et 2 enfants associent hypercholestérolémie et hypertriglycémie > ou = à 1 g/l (max : 1.1 g/l).
- 6 enfants ont des taux de LDL-cholestérol élevée > ou = à 1.3 g/l, 1 enfant y associe un taux de HDL bas < 0.4g/l
- La totalité des enfants suivis a un taux élevé de Lp (a), ce qui est observé fréquemment sous traitement par GH.

	Première année de suivi 17 mois (11 ; 25 mois)	Deuxième année de suivi 31 mois (18 ; 36 mois)	Troisième année de suivi 2 ans 11 mois (37 mois ; 3 ans 11 mois)	A la fin du suivi longitudinal 3 ans 9 mois (3 ans 1 mois ; 4 ans 2 mois)
Glycémie à jeun (g/l) Norme < 1g/l	0.7 (0.4 ; 0.86)	0.78 (0.6 ; 0.92)	0.8 (0.5, 1.1)	0.76 (0.6 ; 1.1)
Insulinémie (mUI/l) Norme 2.6 – 16 mUI/l	1.8 (0.4 ; 3.8)	3 (1.4 ; 5.4)	4 (1.7 ; 7.6)	n= 15 5.1 (1.9 ; 18.3)
Score de HOMA	0.2 (0.1 ; 0.7)	0.6 (0.3 ; 0.85)	0.65 (0.3 ; 2)	n=15 0.9 (0.4 ; 4.9)
HbA1c (en %) Norme < 5%	5.4% (5.1 ; 5.7)	5.4 % (4.9 ; 5.5)	5.4% (5 ; 6)	5.4% (5 ; 5.7)
Cholestérolémie (g/l) Norme < 2 g/l	1.55 (0.9 ; 2)	1.64 (1.1 ; 2.06)	1.51 (1.36 ; 2.1)	1.7 (1.3 ; 2.59)
Triglycéridémie (g/l) Norme < 1 g/l	0.7 (0.5 ; 1.96)	0.98 (0.6 ; 2.04)	0.725 (0.39 ; 1.23)	0.7 (0.4 ; 1.1)
HDL (g/l) Norme >0.4 g/l	0.49 (0.3 ; 0.49)	0.47 (0.4 ; 0.6)	0.48 (0.35 ; 0.6)	0.51 (0.38 ; 0.82)
LDL (g/l) Norme < 1.3 g/l	0.725 (0.5 ; 1.27)	1.05 (0.38 ; 1.43)	1.05 (0.6 ; 1.4)	1 (0.7 ; 1.95)
Lpa (g/l) Norme < 0.03 g/l	0.03 (<0.03 ; 0.07)	0.08 (<0.03 ; 0.22)	0.07 (<0.03 ; 0.98)	0.095 (0.03 ; 2.1)
Leptine (ng/mL)	9.4 (n=1)	9.7 (n= 1)	2.65 (n= 4)	6.55 (1.2 ; 47) n=10

Résultats exprimés en médianes (minimum ; maximum)

Les 60normes des bilans biologiques sont basées sur l' « Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. PEDIATRICS. 1 déc 2011;128(Supplement):S213-56 »

3.5- Surveillance de l'apparition de comorbidités (hors endocriniennes)

3.5.1-Evolution orthopédique

A la naissance : deux enfants ont présenté un torticolis congénital. Deux autres enfants ont présenté une luxation congénitale de hanche un traité par langes en abduction l'autre par harnais de Pavlik.

Six enfants (35.3 %) ont développé une scoliose. L'âge médian du début de l'apparition de cette scoliose est de 20 mois (12 mois ; 2 ans 5 mois). L'angle de Cobb moyen au diagnostic était de 28 °, tous les enfants nécessitant un corset (n=5) ont été appareillés dans les 6 mois suivant le diagnostic de scoliose.

Scoliose	35.3 %
Age médian	20 mois (12 mois ; 2 ans 5 mois)
Densité osseuse totale ^a	0.741 (0.540 ; 0.893)
Densité osseuse L2 – L4 ^a	0.574 (0.408 ; 0.676)

Résultats exprimés en médiane (minimum ; maximum)

^aRésultats exprimés en g/cm²

	Age au diagnostic de scoliose	Angle de Cobb au diagnostic	Age du début du corset	Durée du corset	BMI à l'inclusion OT2 suite	Masse maigre à l'inclusion d'OT2 suite	IgF1 à l'inclusion d'OT2 suite En ng/mL
Enfant 3	20 mois	28 °	22 mois	Toujours porté à 4 ans 1 mois	15.5	75 %	188 (+1.96 DS)
Enfant 6	2 ans 5 mois	19°	2 ans 10 mois	Toujours porté à 3 ans 11 mois	16.4	73 %	115 (+1.5 DS)
Enfant 7	3 ans (scoliose non fixée)	15°	Siège coque 3 ans	Pas de corset	15.9	76 %	253 (+2.5 DS)
Enfant 8	2 ans	40°	2 ans 6 mois	Toujours porté à 3 ans 9 mois	15.2	74 %	171 (+1.9DS)
Enfant 11	20 mois	30°	22 mois	Toujours porté à 3 ans 8 mois	14.5	75 %	253 (+2.2DS)
Enfant 12	12 mois	35°	18 mois	Toujours porté à 3 ans 9 mois	15.4	78 %	248 (+2.5 DS)

3.5.2- Evolution ORL et polysomnographique

Dans notre série 7 enfants ont bénéficié d'une chirurgie des végétations et 4 d'une chirurgie amygdalienne.

9 enfants présentent des troubles du sommeil à type de ronflements (n=8) et d'importants réveils nocturnes (n=1).

Adénoïdectomie	41%
Age médian	2 ans 9 mois (1 an 10 mois – 3 ans 6 mois)
Amygdalectomie	23.5%
Age médian	2 ans 8 mois (2 ans 6 mois – 3 ans 6 mois)
Troubles du sommeil	52.9 %

Nous avons comparé les polysomnographies, quand elles ont pu être réalisées, avant et après le démarrage de l'hormone de croissance.

6 enfants (35%) ont développé un syndrome d'apnée du sommeil, défini par un IAH > 5 /h, au cours du suivi longitudinal. 2 enfants présentaient déjà un SAOS avant le démarrage du traitement par GH dont un avec un Index Apnée/ hypopnée à 19/h. 3 enfants ont nécessité un appareillage par Ventilation Non Invasive (VNI) à l'âge médian de 3 ans 4 mois.

	Avant GH n=14	Après GH n=11
Index Apnées/ Hypopnées > 5/h ^a	2 enfants	6 enfants
Moyenne IAH	14.3/h	18.6/h
Index Apnées Obstructives > 5/h ^a	1 enfant	1 enfant
Moyenne IAO	8.4/h	6.83/h
Index Apnées Centrale > 5/h ^a	-	2 enfants
Moyenne IAC		17.57/h

^arésultats exprimés en événements par heure, IAH= index apnées/ hypopnées, IAO= Index apnées obstructives, IAC= Index apnées centrales.

3.5.3-Evolution comportementale et psychiatrique

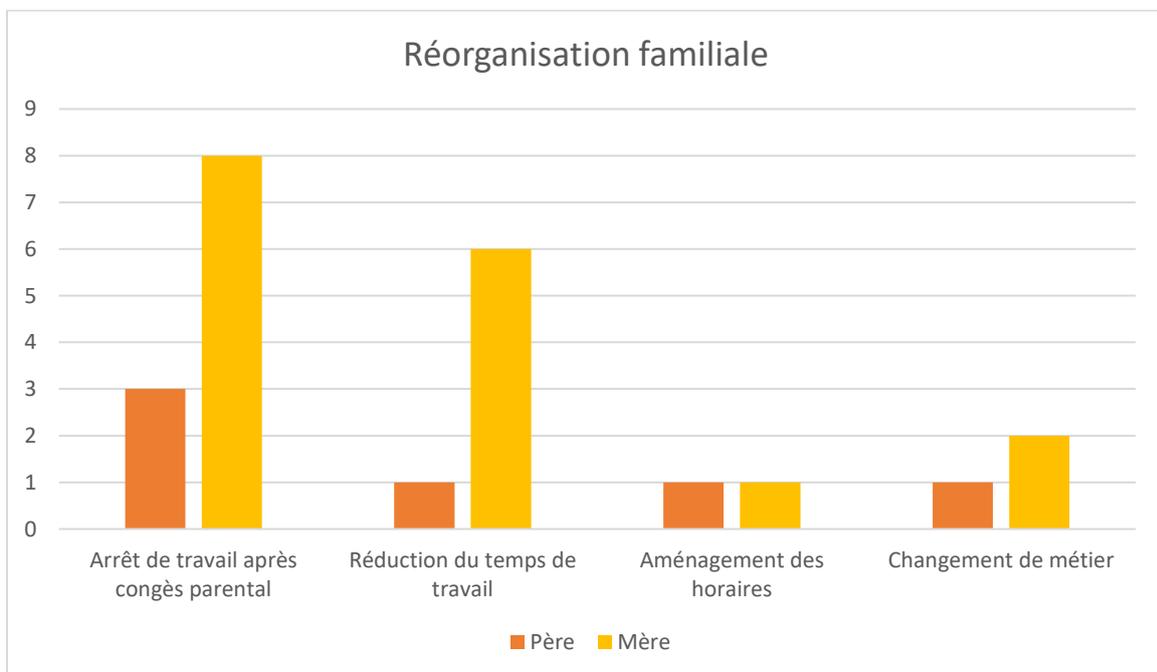
2 enfants développent des grattages, prédominant au niveau du visage.

6 enfants ont développé des crises de colère à la frustration dont 2 qui manifestent ses crises par de l'agressivité physique envers leurs parents.

Grattages	11.7%
Colères à la frustration	35.3%
Hétéro-agressivité	11.7%

3.6 Réorganisation familiale

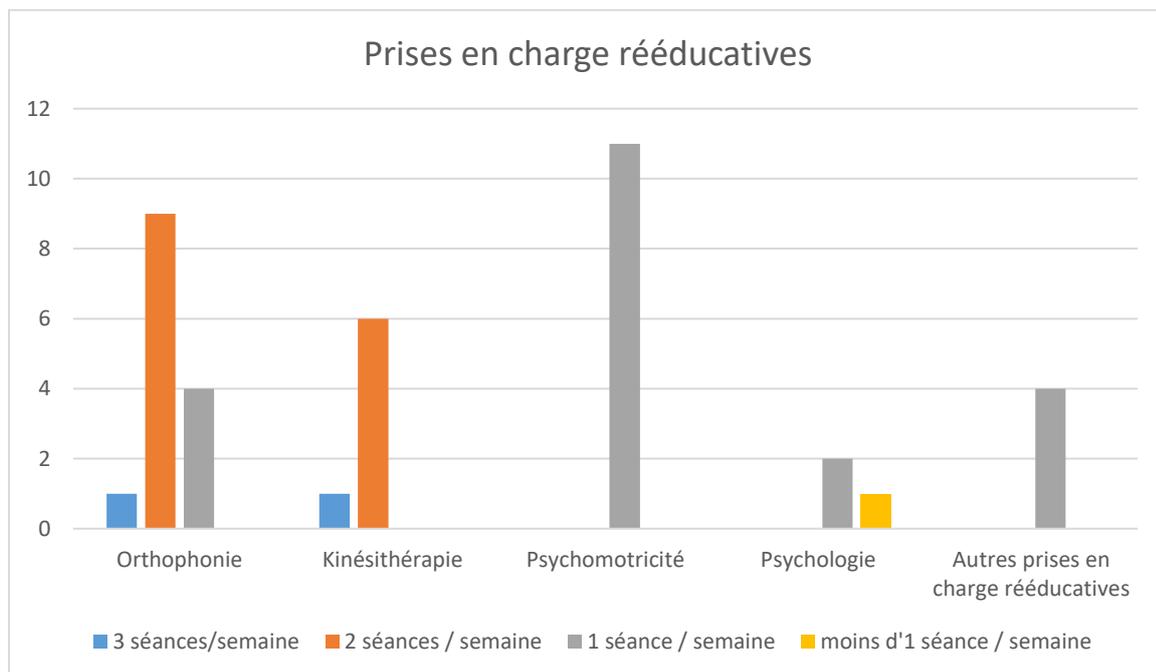
L'arrivée d'un enfant atteint d'un handicap est un bouleversement pour la famille et peut entraîner une réorganisation de l'environnement familial. Nous avons questionné les parents de notre cohorte afin de voir si la naissance de leur enfant SPW a nécessité une modification de leur condition de travail.



Sur nos 17 familles, 11 parents ont arrêté de travailler au-delà de leur congé parental, un papa a prolongé son congé parental de 18 mois, un autre de 11 mois, un troisième a arrêté définitivement de travailler pour s'occuper de son enfant, 8 mamans ont également poursuivi leur congés maternité au-delà de la date limite en moyenne pendant 6 mois, une maman a totalement arrêté de travailler.

Nous remarquons que 29 % des parents de notre cohorte n'ont pas modifié leurs conditions de travail après la naissance de leur enfant SPW. On peut également remarquer que quand une réorganisation des conditions de travail a été nécessaire, ce sont les mères qui sont majoritairement concernées : 6 ont réduit leur temps de travail, 1 maman a aménagé ses horaires, 2 mamans ont changé de métier.

3.7 Prises en charge rééducatives



La prise en charge du SPW nécessite un suivi pluridisciplinaire avec des prises en charge rééducatives multiples associant des séances de kinésithérapie motrice, psychomotricité, une prise en charge orthophonique précoce et une prise en charge psychologique si besoin. Elles peuvent être effectuées en libéral ou dans des structures professionnelles comme le CAMSP.

Ces mesures rééducatives sont exposées aux familles dès le diagnostic posé pour pouvoir les mettre en place rapidement.

Dans notre cohorte 14 enfants sont pris en charge en orthophonie avec en moyenne 2 séances par semaine (une en individuelle et une en groupe), 7 enfants ont de la kinésithérapie motrice hebdomadaire et 11 bénéficient de psychomotricité. Seulement 3 enfants sont suivis par un psychologue entre 1h par semaine et 1h toutes les 2 semaines.

Dans les autres prises en charges nous retrouvons :

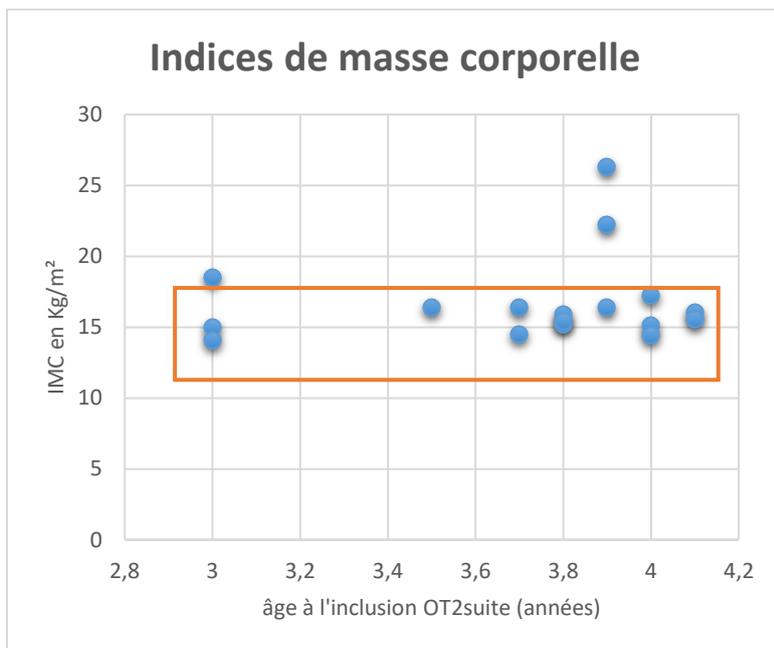
- 1 enfant qui pratique l'équithérapie (1 séance / semaine)
- 1 enfant qui pratique de la balnéothérapie (1 séance / semaine)
- 2 enfants suivis en ergothérapie (1 séance / semaine)

RESULTATS PRELIMINAIRES D'OT2 SUITE : GROUPE TRAITE

4.1- grille de comportement alimentaire

Le tableau et les graphiques ci – dessous représentent les IMC des enfants à l'inclusion d'OT2 suite puis les scores de réponse au questionnaire de comportement alimentaire, plus le score est haut plus l'enfant présente des troubles compulsifs du comportement alimentaire.

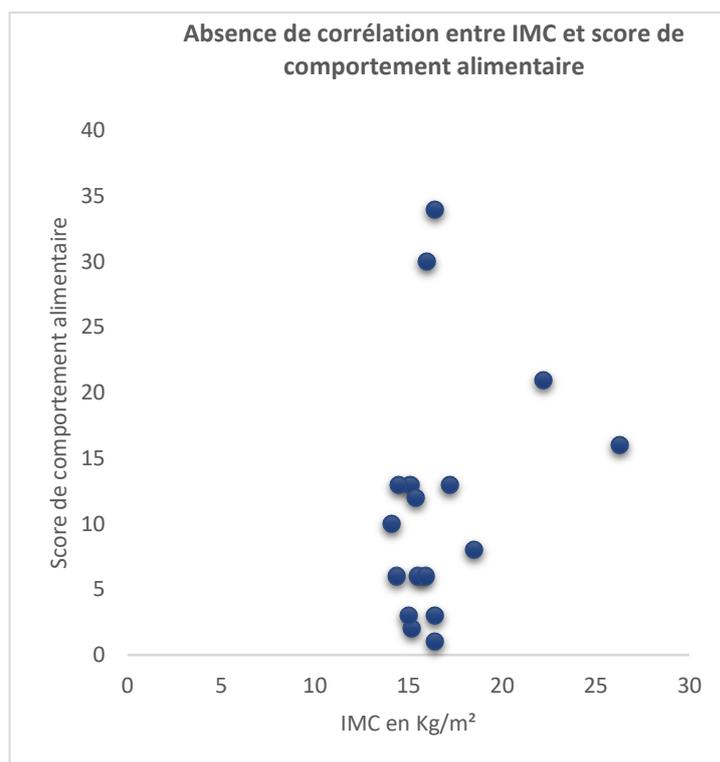
La médiane d'IMC des enfants est de 15.5 Kg/m² (minimum : 14,1 ; maximum 26,3).



	Score de comportement alimentaire	IMC exprimé en Kg/m ²
Enfant 1	13	15.1
Enfant 2	30	16
Enfant 3	6	15.5
Enfant 4	6	14.4
Enfant 5	13	17.2
Enfant 6	34	16.4
Enfant 7	6	15.9
Enfant 8	2	15.2
Enfant 9	21	22.2
Enfant 10	3	16.4
Enfant 11	13	14.5
Enfant 12	12	15.4
Enfant 13	16	26.3
Enfant 14	1	16.4
Enfant 15	8	18.5
Enfant 16	3	15
Enfant 17	10	14.1
Médianes	10 (1 ; 34)	15.5 (14.1 ; 26.3)

Les scores de comportement alimentaire obtenus sont très hétérogènes avec une médiane de 10 (1 ; 34), la grande majorité des enfants ont un IMC normal, 3 enfants (18 %) ont un IMC supérieur à + 2 DS.

Cependant il n'y a aucune corrélation entre le score de comportement alimentaire obtenu et l'IMC des enfants, ainsi les enfants 2 et 6 ont obtenu les scores les plus élevés au questionnaire (30 et 34 respectivement) or ces enfants ont des IMC à la moyenne, les parents respectant scrupuleusement la répartition alimentaire délivrée par la diététicienne. A contrario, l'enfant 15 n'a obtenu qu'un score de 8 mais a un IMC à +3.3 DS, cependant nous savons que la répartition alimentaire de celui-ci n'est pas respectée.

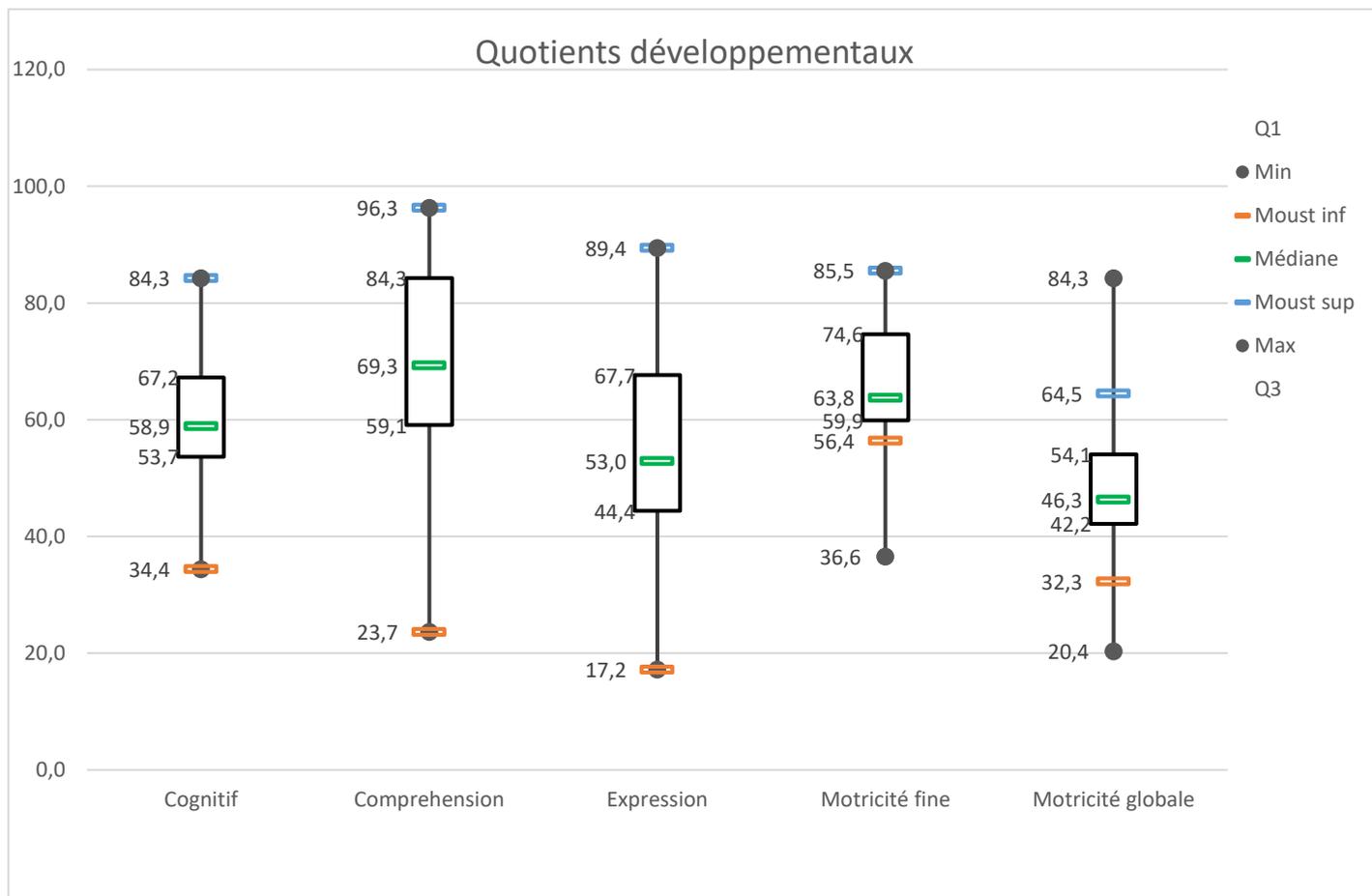


4.2. Evaluation du développement global : échelle de Bayley-III

Chaque enfant a été évalué par ses parents selon l'échelle développementale de Bayley-III. Les résultats sont résumés dans le tableau (exprimés en âge développemental) et le graphique (exprimés en quotients de développement = (âge développemental / âge réel) x 100) ci-dessous.

Domaine de compétence	Quotient développemental
Cognitif	58.9 (34.4 ; 84.3)
Compréhension	69.3 (23.7 ; 96.3)
Expression	53 (17.2 ; 89.4)
Motricité Fine	63.8 (36.6 ; 85.5)
Motricité Globale	46.3 (20.4 ; 84.3)

Résultats exprimés en médianes (minimum ; maximum)



Les enfants de notre cohorte ont en moyenne un niveau de décalage des acquisitions d'environ 60% de leur âge réel. Les quotients développementaux « compréhension » sont les plus élevés.

Les résultats sont hétérogènes dans tous les domaines avec des enfants qui possèdent un âge développemental proche de leur âge réel.

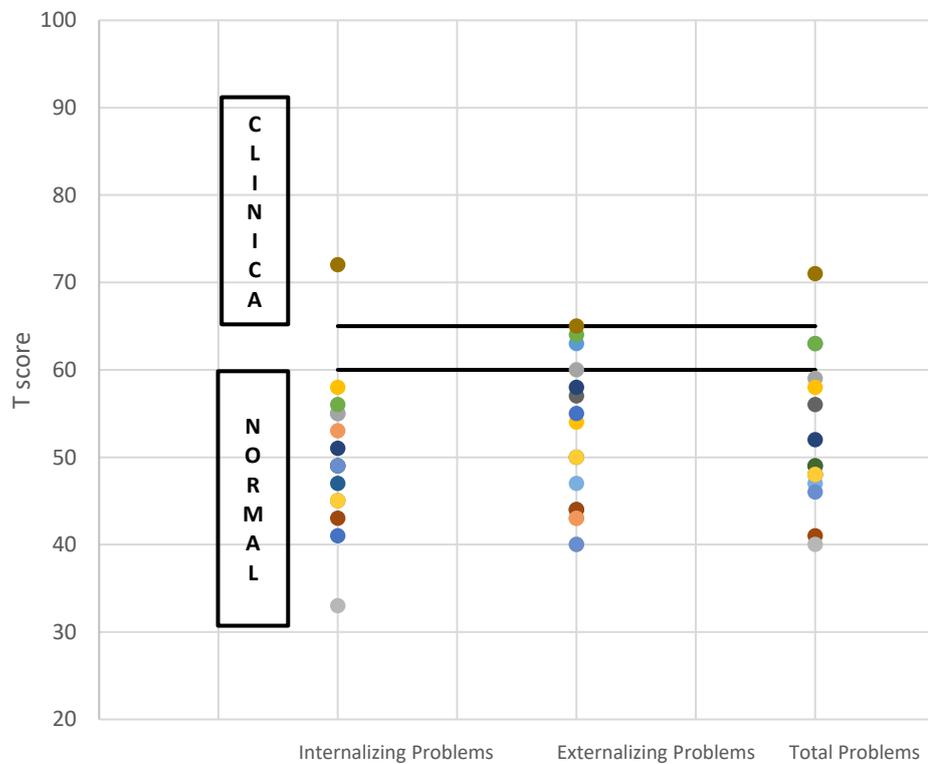
Les quotients « expression » et « motricité globale » sont les plus faibles, mais nous savons que ces domaines sont les plus touchés dans le SPW.

Les notes obtenues en termes d'âge développementaux sont détaillées en annexe 4.

4.3. Echelle de comportement CBCL

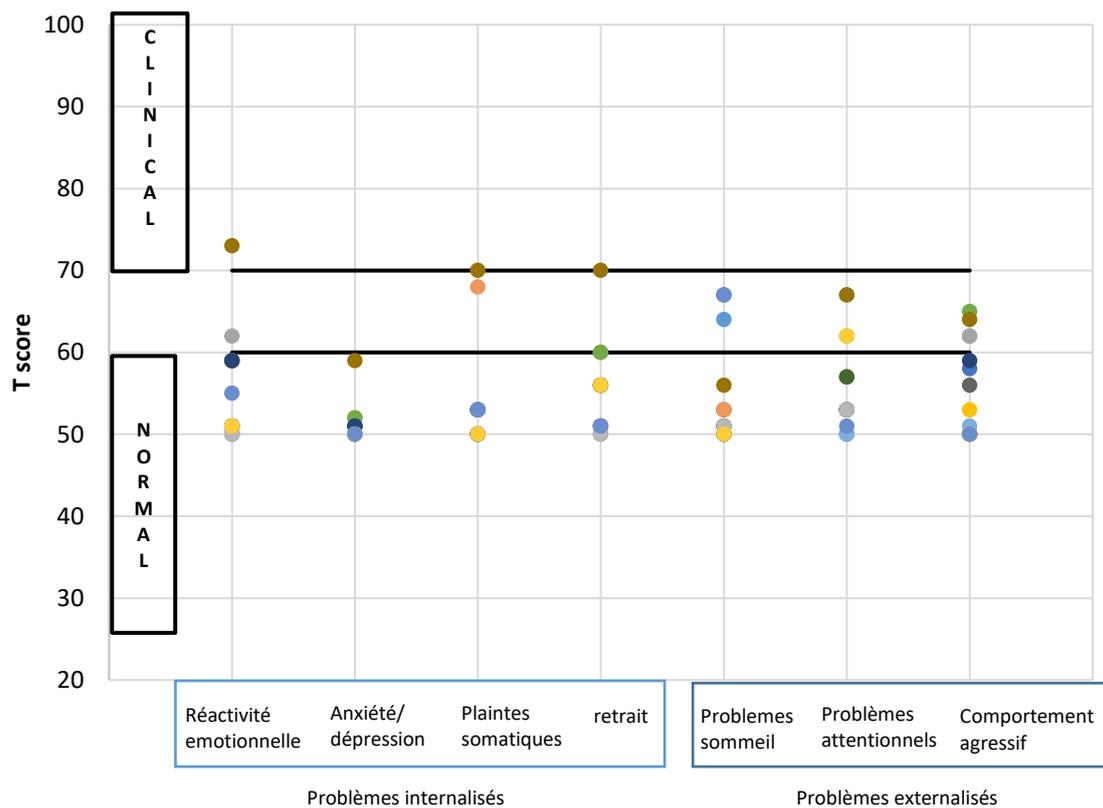
Les graphiques ci-dessous illustrent les résultats des enfants obtenus au questionnaire CBCL. Le premier graphique résume les résultats obtenus dans les domaines « problèmes externalisés » et problèmes « internalisés », le deuxième montrent les résultats de ces 2 catégories en sous domaines.

Les résultats de ce test sont bons, la majorité des enfants ne se situent pas en zone considérée comme pathologique.



Résultats du CBCL catégories globales « problèmes internalisés » et « externalisés », chaque enfant étant représenté par un point.

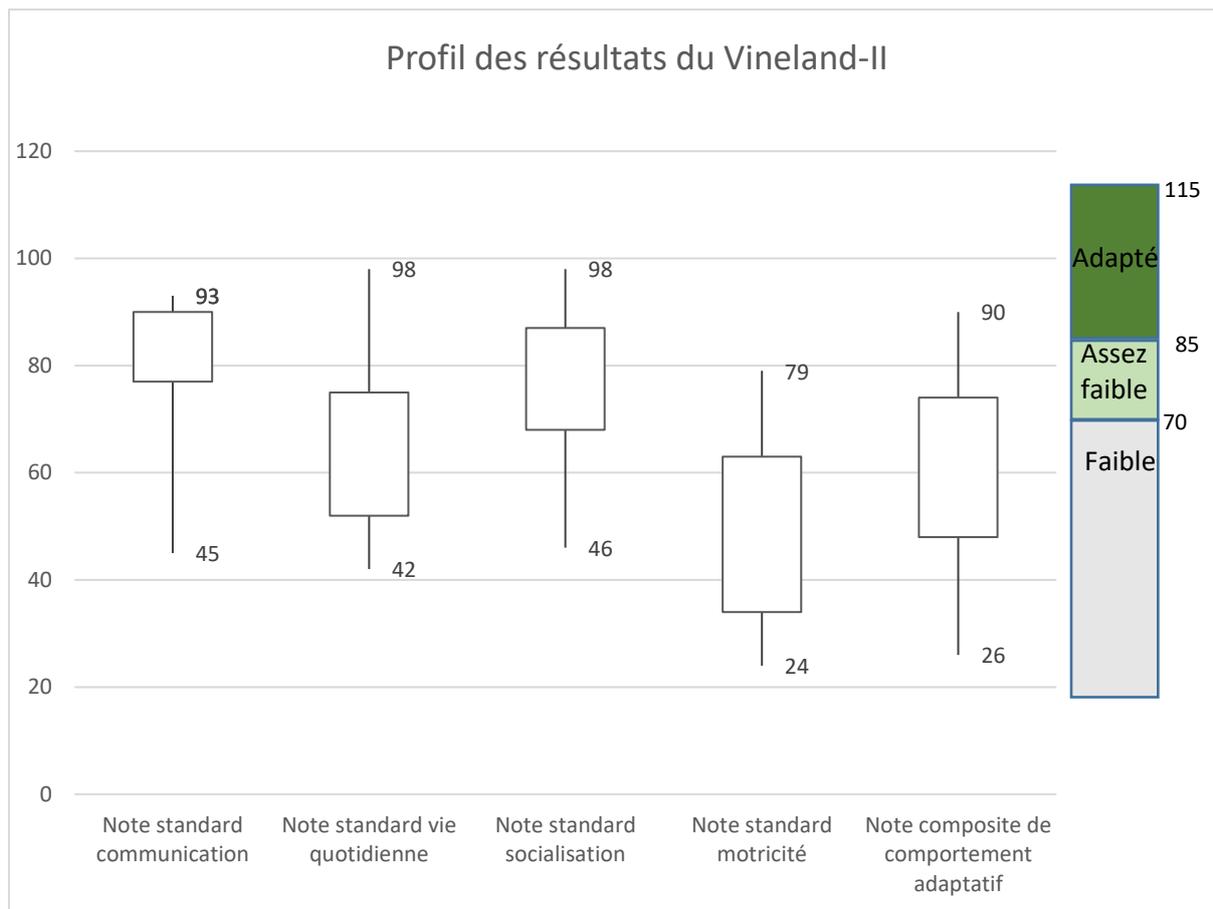
Un seul enfant se situe en zone pathologique pour le sous domaine « réactivité émotionnelle » et un autre enfant en zone borderline, plusieurs enfants se situent en zone borderline pour les sous domaines : plaintes somatiques (2), retrait (2), problèmes de sommeil (2), problèmes attentionnels (2) et comportement agressif (3).



Résultats du CBCL des sous domaines « problèmes internalisés » comprenant : « réactivité émotionnelle », « anxiété / dépression », « plaintes somatiques » et « retrait » et des sous domaines « problèmes externalisés » comprenant : « problèmes attentionnels », « troubles du sommeil » et « comportements agressifs »
Chaque enfant étant représenté par un point.

4.4 Evolution sur le plan cognitif : échelle d'évaluation Vineland-II

Les enfants de notre cohorte ont tous été évalués par la psychologue du centre de référence SPW à l'aide de l'échelle de comportement adaptatif de Vineland-II. Les résultats sont résumés dans le graphique ci-dessous.

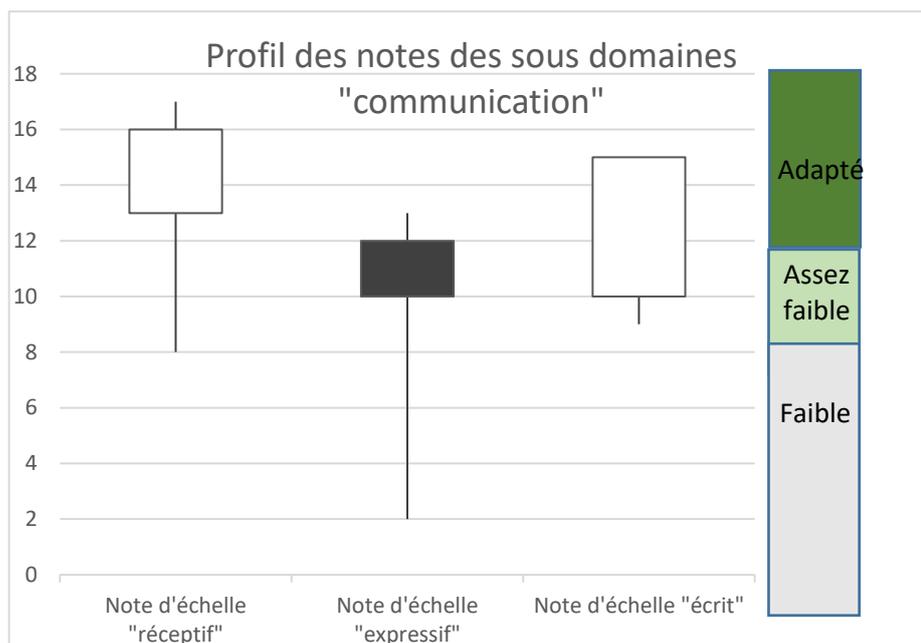


Les profils des enfants semblent dans la majorité des cas assez homogènes. Ils présentent des profils plutôt adaptés sur le versant de la communication dont nous détaillerons les sous domaines plus bas.

Les résultats les plus faibles sont obtenus sur la note « motricité », comme nous avons déjà pu le voir dans l'évaluation effectuée par le questionnaire de Bayley III.

Dans le graphique ci-dessous, nous choisissons de détailler les sous domaines « communication ».

Les enfants de notre cohorte ont un profil assez homogène concernant les sous domaines « réceptif » et « écrit » avec des notes adapté à l'âge ou assez faible. Les notes obtenues au sous -domaine « expressif » sont quant à elles majoritairement assez faibles voir très faible pour certains de nos sujets.

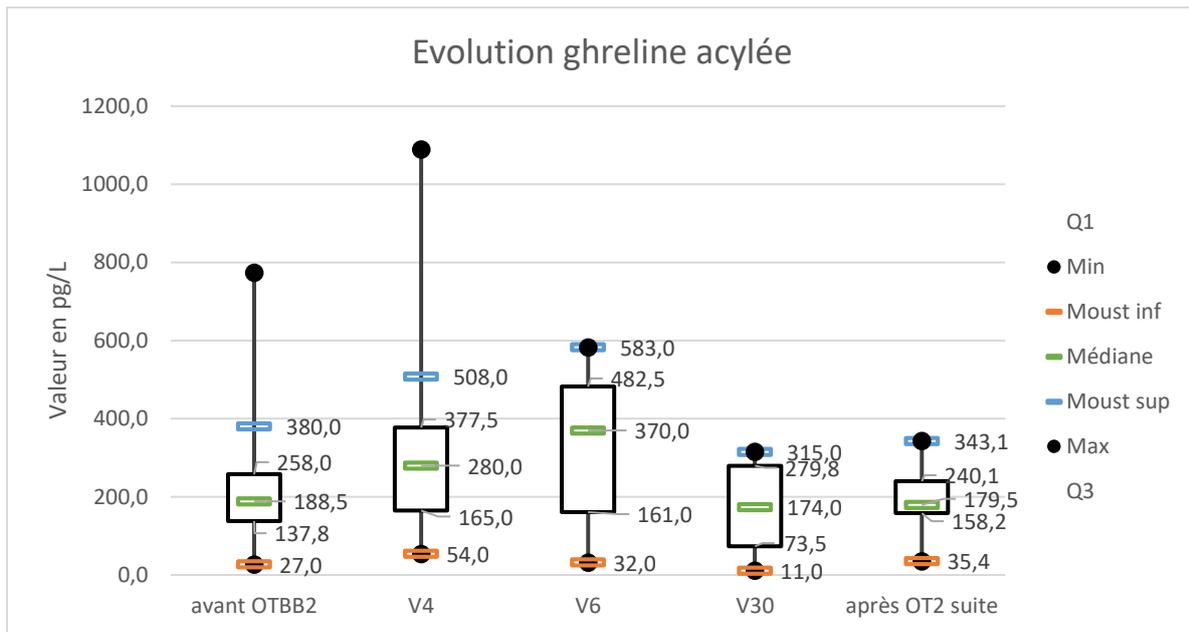


4.5. Evolution des taux circulants de ghréline acylée (AG) et non acylée (UAG).

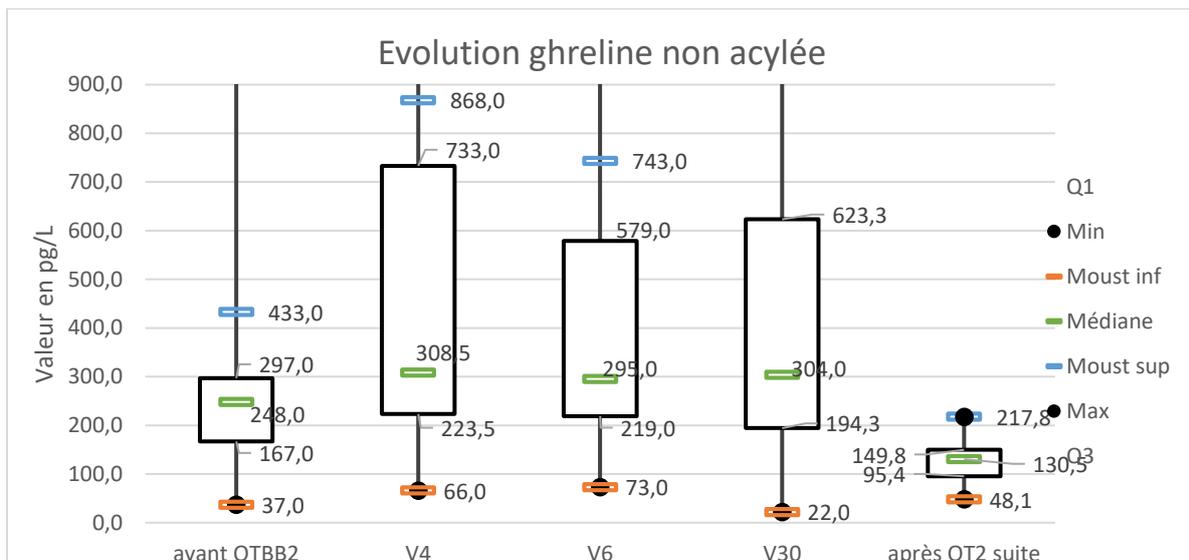
Le taux de base de la ghréline acylée (AG) des nourrissons inclus dans l'étude OTBB2 n'était pas significativement différent de celui d'enfants contrôle appariés sur l'âge. Après la prise d'ocytocine les taux d'AG augmentent progressivement avec des différences statistiquement significatives sous traitement alors que les taux d'UAG ne sont pas significativement modifiés avec la prise d'OT.

Une étude intermédiaire (thèse Dr CESSANS) a permis d'établir que 30 jours après la prise d'OT (v30), les taux d'AG sont revenus aux taux de base.

Les graphiques ci-dessous montrent la comparaison des taux d'AG et d'UAG au cours de l'étude OTBB2 (dont le protocole incluait le dosage d'AG et UAG avant la prise d'OT, à 4 jours de la prise et à 6 jours de la prise), à 30 jours de la prise d'OT et à l'inclusion d'OT2suite :



Valeurs de ghreline acylée (AG) exprimée en pg/mL avant la prise d'OT (inclusion OTBB2), à la visite des 4 jours (V4), à la visite des 6 jours (V6), à la visite des 30 jours (V30) et à la fin du suivi longitudinal (= inclusion OT2 suite).



Valeurs de ghreline non acylée (UAG) exprimée en pg/mL avant la prise d'OT (inclusion OTBB2), à la visite des 4 jours (V4), à la visite des 6 jours (V6), à la visite des 30 jours (V30) et à la fin du suivi longitudinal (= inclusion OT2 suite).

Max avant OT2suite= 1383, Max V4 2876, Max v6 1492.

Les taux de ghreline acylée sont constants et n'ont pas significativement changé entre l'inclusion et le dosage à 3 ans 9 mois. Cependant les taux de ghreline non acylés ont significativement diminué par rapport aux taux de base et à ceux observés à J30.

DISCUSSION ET PERSPECTIVES D'AVENIR

Nous savons aujourd'hui que le SPW est caractérisé par une dysfonction hypothalamique avec anomalie des neurones sécrétant l'OT au niveau du noyau paraventriculaire retrouvé à la fois chez les patients et chez 2 modèles de souris. Une étude preuve de concept antérieure, réalisée dans le centre de référence du SPW à Toulouse, a analysé l'effet de l'administration d'OT, chez des nourrissons SPW, sur les troubles de la succion- déglutition et les interactions mère-enfant. Les résultats ont permis de montrer que, sur les 18 bébés inclus, 88% ont une succion- déglutition normalisée après 7 jours de traitement, et une amélioration significative des compétences sociales avec une fixation du regard augmentée, moins de retrait et des interactions mère-enfant intensifiées. Les résultats ont aussi permis de mettre en évidence une augmentation des taux de ghréline acylée et des modifications de la connectivité cérébrale au niveau du cortex orbitofrontal droit.

Notre étude a consisté à suivre l'évolution clinique, paraclinique et biologique de 17 de ces 18 enfants avec une médiane de suivi de 3 ans 9 mois post traitement.

Nos résultats ont mis en évidence une bonne évolution staturale pondérale de ces enfants, comme la majorité des enfants SPW diagnostiqués tôt et traités par GH aujourd'hui, avec une augmentation de la masse maigre au dépend de la masse grasse, comme l'a illustré l'article publié en 2013 par l'équipe hollandaise.⁵⁴

Le comportement alimentaire et le développement pondéral de ces enfants évoluent selon les différentes phases nutritionnelles décrites récemment avec des modifications par rapport à l'évolution naturelle de la maladie. La durée de la phase 1a (0 –9 mois) a été considérablement réduite (91,7 jours). A la phase de suivi intermédiaire l'âge médian est de 26.5 mois (correspondant à la fin théorique de la phase 1b = phase de prise pondérale adaptée), aucun enfant ne présente un IMC supérieur à + 2 DS, la médiane étant de – 0.9 DS.

A la fin du suivi longitudinal, l'âge médian est de 3 ans 9 mois. L'IMC médian est normal de 0.36 (-1.5 ; 5.1) avec 3 enfants dépassant les + 2 DS, tous ces enfants bénéficiant d'une répartition alimentaire calculée par la diététicienne du centre de référence SPW. Une seule enfant est très obèse avec un IMC supérieur à 3 DS mais celle-ci n'a pas été suivie de manière optimale. Par ailleurs, l'évolution de leur masse grasse reste normale (< 30%).

Concernant le développement psycho moteur, il ne semble pas être différent de ce qu'on observe habituellement dans cette maladie. La médiane d'acquisition de la tenue de tête est de 5 mois, la tenue assise sans soutien de 13.5 mois et l'acquisition de la marche de 28 mois.

Cependant de manière intéressante, 88% des enfants traités par OT en période néonatale ont acquis le « 4 pattes ». Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que l'OT administrée en période néonatale améliore la coordination motrice de l'enfant lui permettant de passer par une phase 4 pattes avant l'acquisition de la marche et lui permettre également de faire du tricycle plus tôt qu'un enfant non traité (50% des enfants de notre cohorte).

Les enfants sont majoritairement scolarisés en milieu ordinaire avec une Assistance de Vie Scolaire ce qui est le cas de la grande majorité des enfants SPW aujourd'hui.

Les enfants de notre cohorte ont développé les dysfonctions antéhypophysaires fréquemment retrouvées dans le SPW et semble-t-il de manière non différente à ce qui est observé habituellement. Tous les enfants ont été traités par hormone de croissance, l'âge médian d'introduction étant de 9 mois et 59 % d'entre eux ont développé une hypothyroïdie,

Tous les garçons de notre étude (n=10) présentaient une cryptorchidie uni ou bilatérale, associée pour 2 d'entre eux à un micropénis.

Ils présentaient une dysfonction métabolique : hyperinsulinisme (n=2), avec insulino-résistance (n=1), hypercholestérolémie (n=7), hypertriglycéridémie (n=2). Une étude transversale publiée en 2011 par Brampilla and all⁵⁷, a comparé 109 enfants âgés de 2 à 18 ans SPW dont 59 étaient de corpulence normale, les résultats des enfants d'IMC normaux retrouvait des taux bas de cholestérol-HDL (3%) et des taux de triglycérides élevés (7%). Ces résultats sont comparables à ceux de notre cohorte (5% et 11%).

Concernant les complications orthopédiques, dans la base de données du Centre de référence la moyenne d'âge d'apparition de la scoliose était de 7 ans avec 20% de formes infantiles avant 5 ans, alors que dans notre cohorte, 35.3 % des enfants présentent une scoliose à l'âge de 4 ans, avec un âge d'apparition entre 12 mois et 2 ans 5 mois. Cette tendance à l'augmentation des scoliose précoces avec uniquement 6 enfants doit être étayée et l'évolution doit être documentée. Il semble que l'évolution soit meilleure que celle des formes précoces habituelles.

Concernant les anomalies ORL et les troubles du sommeil, 6 enfants de notre cohorte (35%) ont développé un syndrome d'apnée du sommeil avec une moyenne d'IAH de 14,4 évènements/h avant GH et 18,6 évènements/h après GH. 2 enfants présentaient un SAOS avant l'âge de 18 mois dont un avec un Index Apnée/ hypopnée à 19/h. A la fin de notre suivi longitudinal 64% ne présentent pas de SAOS central ou obstructif, ce qui est plus élevé que ce qui est habituellement observé. Ainsi la prévalence du SAOS semble inférieure à ce qui est retrouvé en général chez les enfants SPW (de l'ordre de 50%).

Concernant les résultats préliminaires d'OT2 suite, nous nous sommes ici intéressés uniquement au groupe d'enfants traités par OT en période néonatale.

Le développement cognitif des enfants de notre cohorte est décalé de 60% par rapport à leur âge réel, ce qui correspond à ce qu'on retrouve en général chez les enfants SPW. De manière intéressante, les quotients développementaux « compréhension » sont les plus élevés et sont dans les limites de la normale. Ce résultat, montrant des capacités normales de compréhension semble être en faveur d'une évolution différente de ces enfants comparativement à ce qui est observé en général chez les enfants avec un SPW.

Concernant les troubles comportementaux, la majorité des enfants de notre cohorte ne se situe pas en zone considérée comme pathologique. Ils ont un profil assez homogène concernant les sous domaines « réceptif » et « écrit » avec des scores adaptés à l'âge ou plus faibles.

Ces résultats, bien que devant être comparés à ceux d'une population d'enfants SPW contrôles non traités, sont encourageants. Ces enfants ont des résultats adaptés à l'âge dans les domaines "compréhension", et "communication", ils ont un bon niveau sur le versant "réceptif" ce qui suggère un effet positif de l'OT. Cependant le niveau reste assez faible sur le versant "expressif", ce qui est en général retrouvé chez les enfants avec un SPW. Le suivi orthophonique est mis en place chez 82% des enfants de notre cohorte. Nous pouvons conclure qu'avec la mise en place précoce de prises en charge rééducatives, notamment orthophonique, et un environnement familial soutenant, ces enfants qui ont reçu un traitement néonatal par OT ont développé des compétences normales de compréhension et de bonnes capacités de communication.

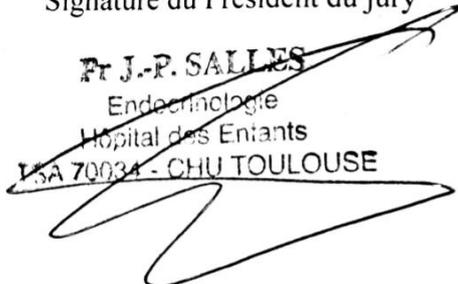
L'administration précoce d'OT permet une augmentation des taux de ghréline acylée (étude OTBB2) mais ces taux diminuent rapidement après l'arrêt de celle-ci comme publiée en

2017⁴¹. Alors que les taux de ghréline acylée sont restés stables et n'ont pas augmenté, nous observons une forte diminution des taux d'UAG après 3 ans 9 mois de suivi. Ainsi il existe un déficit relatif d'UAG après le traitement précoce par OT avec cependant un taux d'AG plus bas que ce qui est observé à cet âge habituellement chez les enfants présentant un SPW. Cela devra être confirmé par l'étude OT2 suite.

En conclusion, notre étude permet de conclure à l'absence d'effets indésirables évidents à 4 ans de traitement. Les résultats suggèrent une amélioration des compétences sociales des enfants notamment sur le plan de la compréhension et de la communication. Les enfants traités semblent avoir moins de troubles respiratoires du sommeil et peut être un peu plus de scoliose. Les résultats de l'étude OT2suite, qui compareront nos résultats à ceux d'une cohorte d'enfants non traités par OT en période néonatale seront analysés en 2019 et nous permettront de conclure plus précisément. Ces enfants sont encore trop jeunes pour que nous puissions avoir une idée de l'efficacité de l'OT sur l'apparition des troubles du comportement alimentaire et de l'obésité. Ce suivi sera poursuivi par une analyse complémentaire dans 2 et 4 ans.

Signature du Président du jury

Pr J.-P. SALLES
Endocrinologie
Hôpital des Enfants
USA 70034 - CHU TOULOUSE



Signature du Doyen de l'université

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan



Didier CARRIÉ

REFERENCES

- 1- Smith A, Egn J, Ridley G (and al.) - Birth prevalence of Prader-Willi syndrome in Australia. *Arch Dis Child* 2003 ; 88 : 263-4.
- 2- Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K (and al.) - Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. *Eur J Hum Genet* 2004 ; 12 : 238-40.
- 3- Richard-De Ceaurriz B, Leymarie C, Godefroy A (and al.) - Neonatal presentation of Prader-Willi syndrome: A report of five cases. [Arch Pediatr](#). 2017; 24 (11): 1115-1120.
- 4- Ledbetter DH, Riccardi VM, Susan D (and al.) - Deletions of Chromosome 15 as a Cause of the Prader-Willi Syndrome. *N Engl J Med* 1981; 304: 325-329.
- 5- Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG (and al.) - Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 1989 ; 342 : 281-5.
- 6- Goldstone AP - Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. [rends Endocrinol Metab](#). 2004 Jan-Feb;15(1):12-20.
- 7- Gross N, Rabinowitz R, Gross-Tsur V (and al.) - Prader-Willi syndrome can be diagnosed prenatally. [Am J Med Genet A](#). 2015 Jan; 167A (1): 80-5.
- 8- Holm VA, Cassidy SB, Butler MG (and al.) - Diagnostic Criteria for Prader-Willi Syndrome. [Pediatrics](#). 1993 Feb;91(2):398-402.
- 9- Goldstone AP, Holland AJ., Hauffa BP (and al.) - Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 ;93:4183-4197.
- 10- Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC (and al.) - Nutritional Phases in Prader-Willi Syndrome. [Am J Med Genet A](#). 2011 may ; 155A (5): 1040-9.
- 11- Emerick JE, Vogt KS. - Endocrine manifestations and management of Prader Willi Syndrome. *Int J PEdiatr Endocrinol*. 2013 Aug 21;2013(1):14.
- 12- Crino A, Schiaffini R, Ciampalini P (and al.) Hypogonadism and pubertal development in Prader Willi Syndrom. *Eur J Pediatr*. 2003 May;162(5):327-33.
- 13- Diene G, Mimoun E, Feigerlova (and al.) - Endocrine Disorders in children with Prader Willi Syndrom from 142 children of the French Database. *Horm Res Paediatr*. 2010 ;74 (2): 121-8.
- 14- Mélanie Glattard - Aspects psychologiques, cognitifs et comportementaux d'enfants présentant un syndrome de prader willi : étude transversale et longitudinale 2012. Thèse d'exercice : Science de l'Homme et Société/Psychologie : université Toulouse le Mirail- Toulouse II ; 2012 ; 2012TOU20042.
- 15- Curfs, L. M., Verhulst, F. C., Fryns, J. P - Behavioral and emotional problems in youngsters with Prader-Willi syndrome. *Geneic Counseling*, 2(1), 33-41.
- 16- Cassidy SB, Miller JL, Schwartz S (and al.) - Prader Willi Syndrom. *Genet Med* 2012 ; 14,10-26.
- 17- Clarke DJ, Boer H, Whittington J (and al.) - Prader Willi Syndrom, compulsive and ritualistic behaviours : the first population- based survery. *Br J Psychiatry*. 2002 Apr;180:358-62.
- 18- Boert H, Holland A, Whittington J (and al.) - Psychotic illness in people with Prader Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet*. 2002 Jan 12;359(9301):135-6.
- 19- Schlüter B, Buschatz D, Trowitzsch E (and al.) - Respiratory control in children with Prader-Willi Syndrome, *Eur J Pediatr*. 1996 Dec ; 156(1) :65-68.
- 20- Odent T, Accadbled F, Koureas G (and al.) - Scoliosis in Patient with Prader- Willi Syndrome, *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):e499-503.
- 21- Tauber M, Cutfield W, Highlights K -Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:48-50.

- 22- Eiholzer U, Bachmann S, l'Allemand D - Is there growth hormone deficiency in Prader Willi syndrome ? Six arguments to support the presence of hypothalamic growth hormone deficiency in prader willi syndrome. *Horm Res.* 2000;53 Suppl 3:44-52.
- 23- De Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EP, Festen DA (and al.) - Efficacy and safety of long-terme continuous growth hormone treatment in children with Prader Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov;94(11):4205-15.
- 24- Myers SE, Whitman BY, Carrel AL (and al.) - Two years of growth hormone therapy in young children with the Prader-Willi Syndrome : physical and neurodevelopmental benefits. [Am J Med Genet A.](#) 2007 Mar 1;143A(5):443-8.
- 25- Rochiccioli P, Mariani R, Tauber M - Actualités en endocrinologie – Nancy : Elsevier-Masson ; 1992. 353p. (Références en pédiatrie)
- 26- Miller J, Silverstein J, Shuster J (and al.) - Short-Term Effects of Growth Hormone on Sleep Abnormalities in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):413-7.
- 27- Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM, Sastrowijoto P (and al.) - Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet A.* 2004;124A:333–8.
- 28- Craig ME, Cowell CT, Larsson P (and al.) - Growth hormone treatment and adverse events in Prader-Willi syndrome: data from KIGS (the Pfizer International Growth Database). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65:178–85.
- 29- Diene G, Postel-Vinay A, Pinto G (et al.) – Le syndrome de Prader-Willi. *Annales d'endocrinologie.* 2007 Juin ; 68(2-3) :129-137.
- 30- Cessans C - Administrations répétées d'ocytocine chez 18 nourrissons âgés de moins de 6 mois présentant un syndrome de Prader-Willi : effets sur la succion déglutition et sur les interactions mère-enfant. Thèse d'exercice : Médecine : Toulouse III ; 2015 ; 2015TOU31519.
- 31- Swaab DF, Purba JS, Hofman MA - Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons in Prader-Willi Syndrome : a study of five cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Feb;80(2):573-9.
- 32- Olszewski PK, Klockars A, Schiöth HB (and al.) - Oxytocin as feeding inhibitor : maintaining homeostasis in consummatory behavior. [Pharmacol Biochem Behav.](#) 2010 Nov; 97(1): 47–54.
- 33- Carter CS - Oxytocin pathways and the evolution of human behavior. *Annu Rev Psychol.* 2014;65:17-39.
- 34- Numan M, Young L - Neural mechanisms of mother-infant bonding and pair bonding : similarities differences, and broader implications. *Horm Behav.* 2016 Jan ; 77: 98–112.
- 35- Insel TR - The challenge of translation in social neuroscience : a review of oxytocin, vasopressin and affiliative. [Neuron.](#) 2010 Mar 25; 65(6): 768–779.
- 36- Olza F, Marin GM, Malalana MA (and al.) - Newborn feeding behaviour depressed by intrapartum oxytocin : a pilot study. *Acta Paediatr.* 2012 Jul;101(7):749-54.
- 37- Schaller F, Watrin F, Sturny R (and al.) - A single postnatal injection of oxytocin rescues the lethal feeding behaviour in mouse newborns deficient for the imprinted MAGEL2 gene. *Hum Mol. Genet.* 2010 Dec 15;19(24):4895-905.
- 38- Cochran DM, Fallon D, Hill M (and al.) - The role of oxytocin in psychiatric disorders : a review of biological and therapeutic research findings. *Harv Rev Psychiatry.* 2013 Sep-Oct; 21 (5): 219-47.
- 39- Anagnostou E, Sooryal L, Brian J (and al.) - Intranasal oxytocin in treatment of autism spectrum disorders : a review of literature and early safety and efficacy data in youth. *Brain Res.* 2014 Sep 11;1580:188-98.

- 40- Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F (and al.) - Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader-Willi phenotypes and autism. *Nat Genet.* 2013 Nov;45(11):1405-8.
- 41- Tauber M, Boulanouar K, Diene G (and al.) - The use of oxytocin to improve feeding and social skills in infants with Prader-Willi syndrome. [Pediatrics.](#) 2017 Feb;139(2).
- 42- Arabella S, Dorothy H - The dilemma of diagnostic testing for Prader – Willi syndrome Translational. [Transl Pediatr.](#) 2017 Jan; 6(1): 46–56.
- 43- Bar C, Diene G, Molinas C (and al.) - Early diagnosis and care is achieved but should be improves in infants with Prader-Willi syndrome. [Orphanet J Rare Dis.](#) 2017; 12: 118.
- 44- Thuilleaux D, Laurier V, Copet P (and al.) - A model to characterize psychopathological features in adults with Prader-Willi syndrome. *Un m. J. Med. Genet. Part A.* 2017 Nov ; 176(1) :1-10.
- 45- Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB (and al.) - Consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 juin; 98 (6): E1072-87.
- 46- Meziane H, Schaller F, Bauer S (and al.) -nAn Early postnatal oxytocin treatment prevents social and learning deficit in adult mice deficient for MAGEL2, a gene involved in prader-willi syndrome and autism. *Biol Psychiatry.* 2015 juil. 15; 78 (2): 85-94.
- 47- Tauber M, Diene G, Mimoun E (and al.) - Prader-Willi syndrome as a model of human hyperphagia. [Front Horm Res.](#) 2014;42:93-106.
- 48- Höybye C, Barkeling B, Espelund U (and al.) - Peptides associated with hyperphagia in adults with Prader-Willi syndrome before and during GH treatment. [Growth Horm IGF Res.](#) 2003 Dec;13(6):322-7.
- 49- Berntson GG, Zipf WB, O’Dorisio TM (and al.) - Pancreatic poypeptide infusions reduce food intake in Prader-Willi syndrome. *Peptides.* 1993 May-Jun ; 14(3) :497-503.
- 50- Dykens AM, Lee E., Roof E. - Prader- Willi syndrome and autism spectrum disorders: an evlving story. *J Neurodevelop Disord.* 2011 March; 3: 225-237
- 51- West LA., Ballock RT, High incidence of hip dysplasia but not slipped capital femoral epiphysis in patients with Prader-Willi syndrome. [J Pediatr Orthop.](#) 2004 Sep-Oct;24(5):565-7.
- 52- Tan HL, Urquhart DS, respiratory complications in children with prader willi syndrome. [Paediatr Respir Rev.](#) 2017 Mar;22:52-59. Epub 2016 Aug 10.
- 53- Cohen M, Hamilton J, Narang I. Clinically important age-related differences in sleep related disordered breathing in infants and children with Prader- Willi syndrome. [PLoS One.](#) 2014 Jun 30;9(6):e101012.
- 54- Bakker N. E., Kuppens R.J., Siemensma E. P. C., and al. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader- Will syndrome: maintaining ths positive effects. *J Clin Endocrinol Metal,* October 2013, 98 (10): 4013-4022
- 55- Dykens E., Roof E., Hunt-Hawkins H. Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *The journal of child psychology and psychiatry.* Jan 2017, 74 – 84
- 56- Alizé Pharma SAS, Lyon Décembre 2014. Alizé Pharma annonce des résultats positifs pour AZP-531, son analogue de ghréline non acylée, dans deux essais cliniques de phase I chez des volontaires sains et des sujets obèses
- 57- Brampilla P, Crino A, Bedogni G, et al. Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome : the effect of obesity. [Nutr Metab Cardiovasc Dis.](#) 2011 Apr;21(4):269-76. doi: 10.1016/j.numecd.2009.10.004
- 58- Ibnoulkhatib A, Diene G, Tauber M, Accadbled F, Sales de Gauzy J. La dysplasie de hanche dans le syndrome de Prader Willi. *Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique.* Volume 101, Issus 7, supplement, Novembre 2015, page S158

- 59- Beauloye V, Diene G, Kuppens R, Zech F, et al. High unacylated ghrelin levels support the concept of anorexia in infants with prader-willi syndrome. *Orphanet J rar Dis*. May 2016 4;11(1):56. doi: 10.1186/s13023-016-0440-0.
- 60- Scheermeyer E, Harris M, Hughes I, et al. Low dose growth hormone treatments in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome is comparable to higher dosage regimens. *Growth Horm IGF Res*, 2017 Jun;34:1-7. doi: 10.1016/j.ghir.2017.03.001. Epub 2017 Mar 24.
- 61- Denizot S, Boscher C, Le Vaillant C, Rozé JC et Gras Le Guen C. Distal arthrogyriposis and neonatal hypotonia : an unusual presentation of Prader-Willi syndrome. *Journal of Perinatology* 2004 ; 24 : 733-734.
- 62- Fong BF et De Vries JIP. Obstetric aspect of the Prader-Willi syndrome. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2003 ; 21 : 389-392.
- 63- Geysenbergh B, De Cattle L et Vogels A. Can fetal ultrasound result in prenatal diagnosis of Prader-Willi syndrome ? *Genetic Counseling* 2011 ; 22 :207-216.
- 64- John R. Ostergaard, Phenotype of a child with Angelman syndrome born to a woman with Prader-Willi syndrome, *American Journal of Medical Genetics Part A*, **167**, 9, (2138-2144), (2015).
- 65- Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, et al. Fertility in Prader-Willi syndrome : a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr* 2001 Apr ; 90(4) : 455-9
- 66- Khayat A, Narang I, Bin-Hasan S, Amin R, Al-Saleh S, Longitudinal evaluation of sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child* 2017 Jul;102(7):634-638. doi: 10.1136/archdischild-2016-311298. Epub 2017 Jan 27.
- 67- Pavone M, Caldarelli V, Khirani S et al. Sleep disordered breathing in patients with Prader-Willi syndrome : a multicenter study. [Pediatr Pulmonol](#). 2015 Dec;50(12):1354-9. doi: 10.1002/ppul.23177. Epub 2015 Apr 7.

ANNEXES

Annexe n°1 : Echelle de comportement adaptatif Vineland – II (page 1/28)

Informations concernant le sujet :

Nom : _____

Sexe : F M

Classe : _____

Plus haut niveau d'études atteint : _____

Ecole ou établissement : _____

Diagnostic actuel : _____

Langue parlée à la maison : _____

	Années	Mois	Jours	Age utilisé pour les points de départ : _____	
Date de l'évaluation :	__/__/__	__/	__/		Chronologique <input type="checkbox"/>
Date de naissance :	__/__/__	__/	__/		Mental <input type="checkbox"/>
Age chronologique :	__/	__/	__/		Social <input type="checkbox"/>

Informations provenant d'autres tests :

Intelligence _____ Comportement adaptatif _____ Autre _____

Motif de l'entretien : _____

Vineland-II

Cahier

Echelles de comportement adaptatif, seconde édition

Forme pour l'entretien

Sara S. Sparrow, Domenic V. Cicchetti, et David A. Balla
Une révision de l'Echelle de maturité sociale Vineland d'Edgar A. Doll

Informations concernant le répondant :

Nom : _____

Sexe : F M Téléphone : _____

Relation avec le sujet : _____

Informations concernant l'intervenant :

Nom : _____

Fonction : _____

Sexe : F M



© 2005 NCS Pearson, Inc. All rights reserved. French translation © 2015 NCS Pearson, Inc.
Adapted and reproduced by permission of NCS Pearson, Inc.
© 2015, par Pearson France - ECPA. Tous droits réservés. 62003020 - 06/2015



Annexe n°2 : Questionnaire d'évaluation du comportement Child Behavior Checklist d'Achenbach (page 1 / 4)

INVENTAIRE DE COMPORTEMENTS POUR LES ENFANTS ÂGÉS DE 1½-5 ANS																																																																																																																																																																																	
Merci de répondre en écrivant en lettres capitales.																																																																																																																																																																																	
NOM DE L'ENFANT : Nom _____ Prénoms _____	ACTIVITÉ PROFESSIONNELLE HABITUELLE DES PARENTS, même si cette profession n'est pas exercée actuellement. Soyez aussi précis que possible - par exemple spécifiez : mécanicien auto, professeur de collège, ouvrier, tourneur, femme au foyer, vendeur de chaussures, sergent dans l'armée PROFESSION DU PÈRE : _____ PROFESSION DE LA MÈRE : _____ CET INVENTAIRE EST REMPLI PAR (écrivez votre nom et vos prénoms) : _____																																																																																																																																																																																
SEXE DE L'ENFANT <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin	ÂGE DE L'ENFANT : _____																																																																																																																																																																																
DATE DE RÉPONSES Jour ____ Mois ____ Année ____	DATE DE NAISSANCE Jour ____ Mois ____ Année ____																																																																																																																																																																																
Répondez à cet inventaire en vous fondant sur votre propre avis au sujet du comportement de votre enfant, même si cet avis n'est pas partagé par d'autres personnes. N'hésitez pas à écrire vos commentaires à côté de chaque question ou dans l'espace réservé pour cela en bas de la page 2. Vérifiez que vous avez répondu à toutes les questions.																																																																																																																																																																																	
Votre sexe: <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin Votre type de parenté avec l'enfant : <input type="checkbox"/> Parent biologique <input type="checkbox"/> Beau-parent <input type="checkbox"/> Grands-parents <input type="checkbox"/> Parent adoptif <input type="checkbox"/> Parent de famille d'accueil <input type="checkbox"/> Autres (spécifiez) _____																																																																																																																																																																																	
Vous trouverez, ci-dessous, une liste de comportements qui décrivent les enfants. Répondez en vous fondant sur le comportement actuel de votre enfant - ou observé au cours des deux derniers mois . Pour chaque comportement, entourez la réponse qui correspond le mieux à votre enfant. Si le comportement décrit est très vrai ou souvent vrai , entourez le ②. Entourez le ①, si le comportement est parfois ou un peu vrai . Si le comportement décrit n'est pas vrai pour votre enfant, entourez le ③. Merci de donner une réponse pour tous les comportements, du mieux que vous pourrez, même si certains ne semblent pas s'appliquer à votre enfant.																																																																																																																																																																																	
0 = Pas Vrai (à votre connaissance) 1 = Parfois ou un Peu Vrai 2 = Très ou Souvent Vrai																																																																																																																																																																																	
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr><td style="width: 5%;">0</td><td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 85%;">1. A des douleurs diverses (sans cause médicale connue - <i>sauf</i> des maux de ventre ou de tête)</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>2. A des comportements trop jeunes pour son âge</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3. A peur d'essayer de nouvelles choses</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>4. Evite de regarder les autres dans les yeux</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>5. Ne peut pas se concentrer ou maintenir son attention longtemps</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>6. Ne peut pas rester assis(e) tranquille, est agité(e) ou hyperactif(ve)</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>7. Ne supporte pas que les choses ne soient pas à leur place</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>8. Ne supporte pas d'attendre; veut tout tout de suite</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>9. Mâchonne des choses qui ne sont pas à manger</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>10. Se cramponne aux adultes ou est trop dépendant(e)</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>11. Demande constamment de l'aide</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>12. Constipé(e), ne va pas à la selle (quand il/elle n'est pas malade)</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>13. Pleure souvent</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>14. Cruel(le) avec les animaux</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>15. Provoquant(e)</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>16. Ses exigences doivent être satisfaites immédiatement</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>17. Détruit ses affaires personnelles</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>18. Détruit des affaires appartenant à sa famille ou à d'autres enfants</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>19. A de la diarrhée ou des selles liquides (en l'absence de maladie)</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>20. Désobéissant(e)</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>21. Perturbé(e) par tout changement de routine</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>22. Ne veut pas dormir seul(e)</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>23. Ne répond pas quand on lui parle</td></tr> </table>	0	1	2	1. A des douleurs diverses (sans cause médicale connue - <i>sauf</i> des maux de ventre ou de tête)	0	1	2	2. A des comportements trop jeunes pour son âge	0	1	2	3. A peur d'essayer de nouvelles choses	0	1	2	4. Evite de regarder les autres dans les yeux	0	1	2	5. Ne peut pas se concentrer ou maintenir son attention longtemps	0	1	2	6. Ne peut pas rester assis(e) tranquille, est agité(e) ou hyperactif(ve)	0	1	2	7. Ne supporte pas que les choses ne soient pas à leur place	0	1	2	8. Ne supporte pas d'attendre; veut tout tout de suite	0	1	2	9. Mâchonne des choses qui ne sont pas à manger	0	1	2	10. Se cramponne aux adultes ou est trop dépendant(e)	0	1	2	11. Demande constamment de l'aide	0	1	2	12. Constipé(e), ne va pas à la selle (quand il/elle n'est pas malade)	0	1	2	13. Pleure souvent	0	1	2	14. Cruel(le) avec les animaux	0	1	2	15. Provoquant(e)	0	1	2	16. Ses exigences doivent être satisfaites immédiatement	0	1	2	17. Détruit ses affaires personnelles	0	1	2	18. Détruit des affaires appartenant à sa famille ou à d'autres enfants	0	1	2	19. A de la diarrhée ou des selles liquides (en l'absence de maladie)	0	1	2	20. Désobéissant(e)	0	1	2	21. Perturbé(e) par tout changement de routine	0	1	2	22. Ne veut pas dormir seul(e)	0	1	2	23. Ne répond pas quand on lui parle	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr><td style="width: 5%;">0</td><td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 85%;">24. Ne mange pas bien (décrivez) : _____</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>25. Ne s'entend pas bien avec les autres enfants</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>26. Ne sait pas s'amuser, se conduit en petit adulte</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>27. Ne semble pas se sentir coupable après s'être mal conduit(e)</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>28. Ne veut pas sortir de la maison</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>29. Facilement frustré(e)</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>30. Facilement jaloux(se)</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>31. Mange ou boit des choses qui ne sont pas des aliments - <i>sauf</i> les bonbons (décrivez) : _____</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>32. A peur de certains animaux, situations ou lieux (décrivez) : _____</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>33. Se sent facilement peiné(e)</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>34. Se blesse souvent, a tendance à avoir des accidents</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>35. Se bagarre souvent</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>36. Se mêle de tout</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>37. Trop perturbé(e) quand il/elle est séparé(e) de ses parents</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>38. A du mal à s'endormir</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>39. A des maux de tête (sans cause médicale connue)</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>40. Tape les autres</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>41. Retient sa respiration</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>42. Fait mal aux animaux ou aux gens sans en avoir l'intention</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>43. A l'air malheureux(se) sans raison évidente</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>44. De mauvaise humeur, désagréable, hargneux</td></tr> </table> <p style="text-align: right; font-size: x-small; margin-top: 10px;"> Assurez-vous d'avoir répondu à toutes les questions. Allez ensuite au verso. </p>	0	1	2	24. Ne mange pas bien (décrivez) : _____	0	1	2	25. Ne s'entend pas bien avec les autres enfants	0	1	2	26. Ne sait pas s'amuser, se conduit en petit adulte	0	1	2	27. Ne semble pas se sentir coupable après s'être mal conduit(e)	0	1	2	28. Ne veut pas sortir de la maison	0	1	2	29. Facilement frustré(e)	0	1	2	30. Facilement jaloux(se)	0	1	2	31. Mange ou boit des choses qui ne sont pas des aliments - <i>sauf</i> les bonbons (décrivez) : _____	0	1	2	32. A peur de certains animaux, situations ou lieux (décrivez) : _____	0	1	2	33. Se sent facilement peiné(e)	0	1	2	34. Se blesse souvent, a tendance à avoir des accidents	0	1	2	35. Se bagarre souvent	0	1	2	36. Se mêle de tout	0	1	2	37. Trop perturbé(e) quand il/elle est séparé(e) de ses parents	0	1	2	38. A du mal à s'endormir	0	1	2	39. A des maux de tête (sans cause médicale connue)	0	1	2	40. Tape les autres	0	1	2	41. Retient sa respiration	0	1	2	42. Fait mal aux animaux ou aux gens sans en avoir l'intention	0	1	2	43. A l'air malheureux(se) sans raison évidente	0	1	2	44. De mauvaise humeur, désagréable, hargneux
0	1	2	1. A des douleurs diverses (sans cause médicale connue - <i>sauf</i> des maux de ventre ou de tête)																																																																																																																																																																														
0	1	2	2. A des comportements trop jeunes pour son âge																																																																																																																																																																														
0	1	2	3. A peur d'essayer de nouvelles choses																																																																																																																																																																														
0	1	2	4. Evite de regarder les autres dans les yeux																																																																																																																																																																														
0	1	2	5. Ne peut pas se concentrer ou maintenir son attention longtemps																																																																																																																																																																														
0	1	2	6. Ne peut pas rester assis(e) tranquille, est agité(e) ou hyperactif(ve)																																																																																																																																																																														
0	1	2	7. Ne supporte pas que les choses ne soient pas à leur place																																																																																																																																																																														
0	1	2	8. Ne supporte pas d'attendre; veut tout tout de suite																																																																																																																																																																														
0	1	2	9. Mâchonne des choses qui ne sont pas à manger																																																																																																																																																																														
0	1	2	10. Se cramponne aux adultes ou est trop dépendant(e)																																																																																																																																																																														
0	1	2	11. Demande constamment de l'aide																																																																																																																																																																														
0	1	2	12. Constipé(e), ne va pas à la selle (quand il/elle n'est pas malade)																																																																																																																																																																														
0	1	2	13. Pleure souvent																																																																																																																																																																														
0	1	2	14. Cruel(le) avec les animaux																																																																																																																																																																														
0	1	2	15. Provoquant(e)																																																																																																																																																																														
0	1	2	16. Ses exigences doivent être satisfaites immédiatement																																																																																																																																																																														
0	1	2	17. Détruit ses affaires personnelles																																																																																																																																																																														
0	1	2	18. Détruit des affaires appartenant à sa famille ou à d'autres enfants																																																																																																																																																																														
0	1	2	19. A de la diarrhée ou des selles liquides (en l'absence de maladie)																																																																																																																																																																														
0	1	2	20. Désobéissant(e)																																																																																																																																																																														
0	1	2	21. Perturbé(e) par tout changement de routine																																																																																																																																																																														
0	1	2	22. Ne veut pas dormir seul(e)																																																																																																																																																																														
0	1	2	23. Ne répond pas quand on lui parle																																																																																																																																																																														
0	1	2	24. Ne mange pas bien (décrivez) : _____																																																																																																																																																																														
0	1	2	25. Ne s'entend pas bien avec les autres enfants																																																																																																																																																																														
0	1	2	26. Ne sait pas s'amuser, se conduit en petit adulte																																																																																																																																																																														
0	1	2	27. Ne semble pas se sentir coupable après s'être mal conduit(e)																																																																																																																																																																														
0	1	2	28. Ne veut pas sortir de la maison																																																																																																																																																																														
0	1	2	29. Facilement frustré(e)																																																																																																																																																																														
0	1	2	30. Facilement jaloux(se)																																																																																																																																																																														
0	1	2	31. Mange ou boit des choses qui ne sont pas des aliments - <i>sauf</i> les bonbons (décrivez) : _____																																																																																																																																																																														
0	1	2	32. A peur de certains animaux, situations ou lieux (décrivez) : _____																																																																																																																																																																														
0	1	2	33. Se sent facilement peiné(e)																																																																																																																																																																														
0	1	2	34. Se blesse souvent, a tendance à avoir des accidents																																																																																																																																																																														
0	1	2	35. Se bagarre souvent																																																																																																																																																																														
0	1	2	36. Se mêle de tout																																																																																																																																																																														
0	1	2	37. Trop perturbé(e) quand il/elle est séparé(e) de ses parents																																																																																																																																																																														
0	1	2	38. A du mal à s'endormir																																																																																																																																																																														
0	1	2	39. A des maux de tête (sans cause médicale connue)																																																																																																																																																																														
0	1	2	40. Tape les autres																																																																																																																																																																														
0	1	2	41. Retient sa respiration																																																																																																																																																																														
0	1	2	42. Fait mal aux animaux ou aux gens sans en avoir l'intention																																																																																																																																																																														
0	1	2	43. A l'air malheureux(se) sans raison évidente																																																																																																																																																																														
0	1	2	44. De mauvaise humeur, désagréable, hargneux																																																																																																																																																																														
© 2001 T. Achenbach & L. Rescorla. Reproduced by permission. Adaptation française : C. Capron, Université de Montpellier III, France. F.C. Verhulst & J. van der Ende, Erasmus MC - Sophia, Nederland. Adresse : Erasmus MC - Sophia, Postbus 2060, 3000 CB Rotterdam, Nederland. Version 2005-1-5																																																																																																																																																																																	
TOUTE REPRODUCTION SANS AUTORISATION EST INTERDITE																																																																																																																																																																																	

Annexe n°3 : questionnaire de comportement alimentaire

NOM/Prénom :

Identifiant : |_|_| |_|_| Date de passation de l'échelle : |_|_| |_|_| |_|_|

Echelle d'évaluation du comportement alimentaire

Evaluation faite par : la mère le père

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
1. Votre enfant mange de façon excessive (vu son âge) ⇒ depuis quand son appétit est-il augmenté ?				
2. Il est excessivement préoccupé par la nourriture				
3. Il réclame des quantités importantes lorsqu'on le sert				
4. Il met trop de nourriture à la bouche à la fois				
5. Il compare le contenu de son assiette à celui des autres				
6. Il finit son assiette intégralement en systématique				
7. Il a tendance à vouloir finir l'assiette des autres				
8. Il a faim à peine sorti de table				
9. Il mange entre les repas				
10. Il mange en cachette				
11. Il a tendance à se faire des réserves de nourriture				
12. Il mange des choses inhabituelles ou aliments impropres à la consommation. Description :				
13. On doit contrôler son accès à la nourriture. Méthodes : <input type="checkbox"/> ne pas laisser traîner à vue <input type="checkbox"/> fermer le frigo à clef <input type="checkbox"/> enfermer dans les placards <input type="checkbox"/> autre				

Annexe n° 4 : résultats détaillés obtenus à l'échelle de Bayley – III

	Age réel	Cognitif	Langage Compréhension	Expressio n	Motricité Fine	Motricité Globale
Enfant 1	4 ans	2 ans 7 mois	3 ans 4 mois	2 ans	2 ans 7 mois	2 ans 11 mois
Enfant 2	4 ans 2 mois	3 ans 6 mois	3 ans 4 mois	3 ans 6 mois	3 ans 4 mois	3 ans 4 mois
Enfant 3	4 ans 1 mois	2 ans 9 mois	3 ans 1 mois	2 ans 2 mois	3 ans 4 mois	2 ans
Enfant 4	4 ans	2 ans 5 mois	2 ans 8 mois	1 an 4 mois	2 ans 4 mois	2 ans 2 mois
Enfant 5	4 ans	2 ans 8 mois	3 ans 6 mois	2 ans 9 mois	2 ans 10 mois	2 ans
Enfant 6	3 ans 11 mois	2 ans 1 mois	2 ans 5 mois	1 an 2 mois	2 ans 11 mois	1 an 8 mois
Enfant 7	3 ans 9 mois	2 ans 1 mois	2 ans 7 mois	2 ans 5 mois	2 ans 4 mois	1 an 6 mois
Enfant 8	3 ans 9 mois	2 ans 8 mois	2 ans 8 mois	1 an 8 mois	2 ans 10 mois	2 ans 5 mois
Enfant 9	3 ans 10 mois	2 ans 8 mois	2 ans 8 mois	2 ans 11 mois	3 ans 1 mois	1 an 9 mois
Enfant 10	3 ans 8 mois	2 ans 7 mois	3 ans 6 mois	3 ans 1 mois	2 ans 7 mois	1 an 5 mois
Enfant 11	3 ans 8 mois	2 ans	1 an 11 mois	1 an 5 mois	1 an 8 mois	9 mois
Enfant 12	3 ans 9 mois	2 ans	1 an 8 mois	1 an 8 mois	2 ans 3 mois	1 an 7 mois
Enfant 13	3 ans 10 mois	1 an 4 mois	1 an 2 mois	8 mois	1 an 5 mois	1 an 3 mois
Enfant 14	3 ans 5 mois	1 an 10 mois	3 ans 1 mois	2 ans 5 mois	2 ans 1 mois	1 an 7 mois
Enfant 15	3 ans 1 mois	1 an 10 mois	2 ans 4 mois	1 an 9 mois	1 an 11 mois	1 an 11 mois
Enfant 16	3 ans 1 mois	1 an 9 mois	1 an 10 mois	1 an 9 mois	1 an 9 mois	1 an 6 mois
Enfant 17	3 ans 1 mois	1 an 7 mois	1 an 8 mois	1 an 7 mois	1 an 10 mois	1 an 4 mois

Suivi à 4 ans de la cohorte d'enfants atteints d'un syndrome de Prader-Willi traités par Ocytocine en période néonatale

RESUME

INTRODUCTION Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique caractérisée par une hypotonie néonatale majeure et des troubles de la succion-déglutition responsables d'une anorexie transitoire évoluant vers l'hyperphagie, associés à des déficits endocriniens, des troubles du comportement et un retard de développement en l'absence de prise en charge. Le SPW est caractérisé par une dysfonction hypothalamique avec anomalie de sécrétion d'ocytocine (OT). Une étude antérieure a montré que l'administration d'OT aux nourrissons SPW restaurait dans 88 % une succion-déglutition normale, améliorait les compétences sociales et les interactions mère-enfants, augmentait les taux de ghréline et entraînait des modifications cérébrales.

MATERIEL ET METHODES Notre travail est une étude de suivi pendant 4 ans de ces enfants SPW traités par OT en période néonatale où a été évalué l'apparition d'effets indésirables à moyen terme d'un traitement par ocytocine ainsi que l'évolution clinique, biologique et comportemental de ces enfants.

RESULTATS Le comportement alimentaire et l'évolution pondérale des enfants évoluent selon les différentes phases nutritionnelles de la maladie. 88% des enfants traités ont acquis le « 4 pattes » et 50% le tricycle. L'administration d'OT n'a pas modifié l'apparition des dysfonctions antéhypophysaires observées dans le SPW. 35.3% des enfants présentent une scoliose infantile. La prévalence du syndrome d'apnée du sommeil semble inférieure à la population générale SPW (35%). Le développement cognitif des enfants est décalé de 60% par rapport à leur âge réel avec des capacités normales de compréhension et un bon niveau de communication. Il a été observé, à 4 ans, des taux effondrés de ghréline non acylée.

DISCUSSION Cette étude permet de conclure à l'absence d'effets indésirables à 4 ans de traitement. Les résultats suggèrent une amélioration des compétences sociales des enfants. Les enfants traités semblent avoir moins de troubles respiratoires et peut être un peu plus de scoliose. Les résultats de l'étude OT2suite, qui compareront ces résultats à ceux d'enfants non traités par OT seront analysés en 2019 et permettront de conclure plus précisément.

TITRE EN ANGLAIS : 4-year follow-up of cohort of children with Prader-Willi syndrome treated with oxytocin in the neonatal period.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Syndrome de Prader-Willi, ocytocine, évolution staturopondérale, développement psychomoteur, développement cognitif et comportemental, ghréline

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Professeur Maïthé TAUBER