

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1534

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Marine DARRIEUX

le 16 avril 2021

**ENQUÊTE AUPRÈS DES PATIENTS ATTEINTS D'UN SYNDROME
DE PRADER-WILLI ET DE LEUR FAMILLE SUR LE VÉCU DE LA
TRANSITION ET ÉTUDE DE L'INFLUENCE DU TRAITEMENT PAR
HORMONE DE CROISSANCE SUR L'ÉVOLUTION DES
PARAMÈTRES MÉTABOLIQUES ET ANTHROPOMÉTRIQUES AU
COURS DE LA TRANSITION**

Directeur de thèse : Dr Émilie MONTASTIER

JURY

Madame le Professeur Hélène HANAIRE

Madame le Professeur Maïthé TAUBER

Monsieur le Professeur Patrick RITZ

Madame le Docteur Émilie MONTASTIER

Madame le Docteur Gwenaëlle DIENE

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

| | | | |
|------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Doyen Honoraire | M. CHAP Hugues | Professeur Honoraire | M. FRAYSSE Bernard |
| Doyen Honoraire | M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard | Professeur Honoraire | M. FREXINOS Jacques |
| Doyen Honoraire | M. LAZORTHES Yves | Professeur Honoraire | Mme GENESTAL Michèle |
| Doyen Honoraire | M. PUEL Pierre | Professeur Honoraire | M. GERAUD Gilles |
| Doyen Honoraire | M. ROUGE Daniel | Professeur Honoraire | M. GHISOLFI Jacques |
| Doyen Honoraire | M. VINEL Jean-Pierre | Professeur Honoraire | M. GLOCK Yves |
| Professeur Honoraire | M. ABBAL Michel | Professeur Honoraire | M. GOUZI Jean-Louis |
| Professeur Honoraire | M. ADER Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. HOFF Jean |
| Professeur Honoraire | M. ADOUE Daniel | Professeur Honoraire | M. JOFFRE Francis |
| Professeur Honoraire | M. ARBUS Louis | Professeur Honoraire | M. LACOMME Yves |
| Professeur Honoraire | M. ARLET Jacques | Professeur Honoraire | M. LAGARRIGUE Jacques |
| Professeur Honoraire | M. ARLET Philippe | Professeur Honoraire | M. LANG Thierry |
| Professeur Honoraire | M. ARLET-SUAU Elisabeth | Professeur Honoraire | Mme LANGRENG Marie-Blanche |
| Professeur Honoraire | M. ARNE Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. LAURENT Guy |
| Professeur Honoraire | M. BARRET André | Professeur Honoraire | M. LAZORTHES Franck |
| Professeur Honoraire | M. BARTHE Philippe | Professeur Honoraire | M. LEOPHONTE Paul |
| Professeur Honoraire | M. BAYARD Francis | Professeur Honoraire | M. MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur Honoraire | M. BOCCALON Henri | Professeur Honoraire | M. MANELFE Claude |
| Professeur Honoraire | M. BONAFÉ Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. MANSAT Michel |
| Professeur Honoraire | M. BONEU Bernard | Professeur Honoraire | M. MASSIP Patrice |
| Professeur Honoraire | M. BOUNHOURE Jean-Paul | Professeur Honoraire | Mme MARTY Nicole |
| Professeur Honoraire | M. BOUTAULT Franck | Professeur Honoraire | M. MAZIERES Bernard |
| Professeur Honoraire | M. BUGAT Roland | Professeur Honoraire | M. MONROZIES Xavier |
| Professeur Honoraire | M. CAHUZAC Jean-Philippe | Professeur Honoraire | M. MOSCOVICI Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CARATERO Claude | Professeur Honoraire | M. MURAT |
| Professeur Honoraire | M. CARLES Pierre | Professeur Honoraire | M. OLIVES Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CARRIERE Jean-Paul | Professeur Honoraire | M. PASCAL Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CARTON Michel | Professeur Honoraire | M. PESSEY Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CATHALA Bernard | Professeur Honoraire | M. PLANTE Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CHABANON Gérard | Professeur Honoraire | M. PONTONNIER Georges |
| Professeur Honoraire | M. CHAMONTIN Bernard | Professeur Honoraire | M. POURRAT Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CHAVOIN Jean-Pierre | Professeur Honoraire | M. PRADERE Bernard |
| Professeur Honoraire | M. CLANET Michel | Professeur Honoraire | M. PRIS Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CONTE Jean | Professeur Honoraire | Mme PUEL Jacqueline |
| Professeur Honoraire | M. COSTAGLIOLA Michel | Professeur Honoraire | M. PUJOL Michel |
| Professeur Honoraire | M. COTONAT Jean | Professeur Honoraire | M. QUERLEU Denis |
| Professeur Honoraire | M. DABERNAT Henri | Professeur Honoraire | M. RAILHAC Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. DAHAN Marcel | Professeur Honoraire | M. REGIS Henri |
| Professeur Honoraire | M. DALOUS Antoine | Professeur Honoraire | M. REGNIER Claude |
| Professeur Honoraire | M. DALY-SCHVEITZER Nicolas | Professeur Honoraire | M. REME Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | M. DAVID Jean-Frédéric | Professeur Honoraire | M. ROCHE Henri |
| Professeur Honoraire | M. DELSOL Georges | Professeur Honoraire | M. ROCHICCIOLI Pierre |
| Professeur Honoraire | Mme DELISLE Marie-Bernadette | Professeur Honoraire | M. ROLLAND Michel |
| Professeur Honoraire | Mme DIDIER Jacqueline | Professeur Honoraire | M. ROQUE-LATRILLE Christian |
| Professeur Honoraire | M. DUCOS Jean | Professeur Honoraire | M. RUMEAU Jean-Louis |
| Professeur Honoraire | M. DUFFAUT Michel | Professeur Honoraire | M. SALVADOR Michel |
| Professeur Honoraire | M. DUPRE M. | Professeur Honoraire | M. SALVAYRE Robert |
| Professeur Honoraire | M. DURAND Dominique | Professeur Honoraire | M. SARRAMON Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. DUTAU Guy | Professeur Honoraire | M. SIMON Jacques |
| Professeur Honoraire associé | M. ESCANDE Michel | Professeur Honoraire | M. SUC Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | M. ESCHAPASSE Henri | Professeur Honoraire | M. THOUVENOT Jean-Paul |
| Professeur Honoraire | M. ESCOURROU Jean | Professeur Honoraire | M. TKACZUK Jean |
| Professeur Honoraire | M. ESQUERRE J.P. | Professeur Honoraire | M. TREMOULET Michel |
| Professeur Honoraire | M. FABIÉ Michel | Professeur Honoraire | M. VALDIGUIE Pierre |
| Professeur Honoraire | M. FABRE Jean | Professeur Honoraire | M. VAYSSE Philippe |
| Professeur Honoraire | M. FOURNIAL Gérard | Professeur Honoraire | M. VIRENQUE Christian |
| Professeur Honoraire | M. FOURNIE Bernard | Professeur Honoraire | M. VOIGT Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. FORTANIER Gilles | Professeur Honoraire | |

Professeurs Émérites

| | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Professeur ADER Jean-Louis | Professeur LAGARRIGUE Jacques |
| Professeur ALBAREDE Jean-Louis | Professeur LANG Thierry |
| Professeur ARBUS Louis | Professeur LARENG Louis |
| Professeur ARLET-SUAU Elisabeth | Professeur LAURENT Guy |
| Professeur BOCCALON Henri | Professeur LAZORTHES Yves |
| Professeur BONEU Bernard | Professeur MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur CARATERO Claude | Professeur MANELFE Claude |
| Professeur CHAMONTIN Bernard | Professeur MASSIP Patrice |
| Professeur CHAP Hugues | Professeur MAZIERES Bernard |
| Professeur CONTÉ Jean | Professeur MOSCOVICI Jacques |
| Professeur COSTAGLIOLA Michel | Professeur RISCHMANN Pascal |
| Professeur DABERNAT Henri | Professeur RIVIERE Daniel |
| Professeur FRAYSSE Bernard | Professeur ROQUES-LATRILLE Christian |
| Professeur DELISLE Marie-Bernadette | Professeur SALVAYRE Robert |
| Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard | Professeur SARRAMON Jean-Pierre |
| Professeur JOFFRE Francis | Professeur SIMON Jacques |

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

| P.U. - P.H. | | P.U. - P.H. | |
|--|---|---|--|
| Classe Exceptionnelle et 1 ^{ère} classe | | 2 ^{ème} classe | |
| M. ADOUE Daniel (C.E) | Médecine Interne, Gériatrie | Mme BONGARD Vanina | Epidémiologie |
| M. AMAR Jacques (C.E) | Thérapeutique | M. BONNEVIALLE Nicolas | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| M. ATTAL Michel (C.E) | Hématologie | Mme CASPER Charlotte | Pédiatrie |
| M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.) | Hématologie, transfusion | M. COGNARD Christophe | Neuroradiologie |
| Mme BEYNE-RAUZY Odile | Médecine Interne | M. CAVAIGNAC Etienne | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| M. BIRMES Philippe | Psychiatrie | M. LAIREZ Olivier | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. BLANCHER Antoine | Immunologie (option Biologique) | M. LAROCHE Michel | Rhumatologie |
| M. BONNEVIALLE Paul (C.E) | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie. | M. LEOBON Bertrand | Chirurgie Thoracique et Cardiaque |
| M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E) | Chirurgie Vasculaire | M. LOPEZ Raphael | Anatomie |
| M. BRASSAT David | Neurologie | M. MARTIN-BLONDEL Guillaume | Maladies infectieuses, maladies tropicales |
| M. BROUCHET Laurent | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire | M. MARX Mathieu | Oto-rhino-laryngologie |
| M. BROUSSET Pierre (C.E) | Anatomie pathologique | M. MAS Emmanuel | Pédiatrie |
| M. BUREAU Christophe | Hépto-Gastro-Entéro | M. OLIVOT Jean-Marc | Neurologie |
| M. CALVAS Patrick (C.E) | Génétique | M. PAGES Jean-Christophe | Biologie Cellulaire et Cytologie |
| M. CARRERE Nicolas | Chirurgie Générale | Mme PASQUET Marlène | Pédiatrie |
| M. CARRIE Didier (C.E) | Cardiologie | M. PORTIER Guillaume | Chirurgie Digestive |
| M. CHAIX Yves | Pédiatrie | Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline | Rhumatologie |
| Mme CHARPENTIER Sandrine | Médecine d'urgence | Mme SAVAGNER Frédérique | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. CHAUVEAU Dominique | Néphrologie | M. SIZUN Jacques | Pédiatrie |
| M. CHOLLET François (C.E) | Neurologie | M. SOL Jean-Christophe | Neurochirurgie |
| M. DAHAN Marcel (C.E) | Chirurgie Thoracique et Cardiaque | Mme TREMOLLIERES Florence | Biologie du développement |
| M. DE BOISSEZON Xavier | Médecine Physique et Réadapt Fonct. | Mme VAYSSE Charlotte | Cancérologie |
| M. DEGUINE Olivier (C.E) | Oto-rhino-laryngologie | Mme VEZZOSI Delphine | Endocrinologie |
| M. DUCOMMUN Bernard | Cancérologie | | |
| M. FERRIERES Jean (C.E) | Epidémiologie, Santé Publique | | |
| M. FOURCADE Olivier | Anesthésiologie | | |
| M. FOURNIÉ Pierre | Ophtalmologie | | |
| M. GAME Xavier | Urologie | P.U. Médecine générale | |
| M. GEERAERTS Thomas | Anesthésiologie et réanimation | M. MESTHÉ Pierre | |
| M. IZOPET Jacques (C.E) | Bactériologie-Virologie | M. OUSTRIC Stéphane (C.E) | |
| Mme LAMANT Laurence (C.E) | Anatomie Pathologique | | |
| M. LANG Thierry (C.E) | Biostatistiques et Informatique Médicale | Professeur Associé Médecine générale | |
| M. LANGIN Dominique (C.E) | Nutrition | M. ABITTEBOUL Yves | |
| M. LAUWERS Frédéric | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie | Mme IRI-DELAHAYE Motoko | |
| M. LAUQUE Dominique (C.E) | Médecine d'urgence | M. POUTRAIN Jean-Christophe | |
| M. LIBLAU Roland (C.E) | Immunologie | | |
| M. MALAVAUD Bernard | Urologie | | |
| M. MANSAT Pierre | Chirurgie Orthopédique | Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière | |
| M. MARCHOU Bruno (C.E) | Maladies Infectieuses | Mme MALAVAUD Sandra | |
| 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. OSWALD Eric (C.E) | Bactériologie-Virologie | | |
| M. PARANT Olivier | Gynécologie Obstétrique | | |
| 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. PAYRASTRE Bernard (C.E) | Hématologie | | |
| M. PERON Jean-Marie | Hépto-Gastro-Entérologie | | |
| M. PERRET Bertrand (C.E) | Biochimie | | |
| M. RASCOL Olivier (C.E) | Pharmacologie | | |
| M. RECHER Christian (C.E) | Hématologie | | |
| M. RISCHMANN Pascal (C.E) | Urologie | | |
| M. RONCALLI Jérôme | Cardiologie | | |
| M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E) | Chirurgie Infantile | | |
| M. SALLES Jean-Pierre (C.E) | Pédiatrie | | |
| M. SANS Nicolas | Radiologie | | |
| Mme SELVES Janick | Anatomie et cytologie pathologiques | | |
| M. SERRE Guy (C.E) | Biologie Cellulaire | | |
| M. TELMON Norbert (C.E) | Médecine Légale | | |
| M. VINEL Jean-Pierre (C.E) | Hépto-Gastro-Entérologie | | |

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

| | | | |
|------------------------------------|--|---------------------------------------|---|
| M. ARBUS Christophe | Psychiatrie | M. ABBO Olivier | Chirurgie infantile |
| M. ACAR Philippe | Pédiatrie | M. AUSSEIL Jérôme | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. ACCADBLED Franck | Chirurgie Infantile | M. BERRY Antoine | Parasitologie |
| M. ALRIC Laurent (C.E) | Médecine Interne | M. BOUNES Vincent | Médecine d'urgence |
| Mme ANDRIEU Sandrine | Epidémiologie | Mme BOURNET Barbara | Gastro-entérologie |
| M. ARNAL Jean-François | Physiologie | M. CHAPUT Benoit | Chirurgie plastique et des brûlés |
| Mme BERRY Isabelle (C.E) | Biophysique | Mme DALENC Florence | Cancérologie |
| M. BONNEVILLE Fabrice | Radiologie | M. DE BONNECAZE Guillaume | Anatomie |
| M. BUJAN Louis (C. E) | Urologie-Andrologie | M. DECRAMER Stéphane | Pédiatrie |
| Mme BURAS-RIVIERE Alessandra | Médecine Vasculaire | Mme FARUCH-BILFELD Marie | Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. BUSCAIL Louis (C.E) | Hépto-Gastro-Entérologie | M. FAGUER Stanislas | Néphrologie |
| M. CANTAGREL Alain (C.E) | Rhumatologie | M. FRANCHITTO Nicolas | Addictologie |
| M. CARON Philippe (C.E) | Endocrinologie | Mme GARDETTE Virginie | Epidémiologie |
| M. CHAUFOUR Xavier | Chirurgie Vasculaire | M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio | Chirurgie Plastique |
| M. CHAYNES Patrick | Anatomie | M. GATIMEL Nicolas | Médecine de la reproduction |
| M. CHIRON Philippe (C.E) | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie | M. GUILLEMINAULT Laurent | Pneumologie |
| M. CONSTANTIN Arnaud | Rhumatologie | Mme LAPRIE Anne | Radiothérapie |
| M. COURBON Frédéric | Biophysique | M. LAURENT Camille | Anatomie Pathologique |
| Mme COURTADE SAIDI Monique | Histologie Embryologie | M. LE CAIGNEC Cédric | Génétique |
| M. DAMBRIN Camille | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire | M. MARCHEIX Bertrand | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| M. DELABESSE Eric | Hématologie | M. MEYER Nicolas | Dermatologie |
| M. DELOBEL Pierre | Maladies Infectieuses | M. MUSCARI Fabrice | Chirurgie Digestive |
| M. DELORD Jean-Pierre | Cancérologie | M. PUGNET Grégory | Médecine interne, Gériatrie |
| M. DIDIER Alain (C.E) | Pneumologie | M. REINA Nicolas | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E) | Thérapeutique | M. RENAUDINEAU Yves | Immunologie |
| M. ELBAZ Meyer | Cardiologie | M. SILVA SIFONTES Stein | Réanimation |
| M. GALINIER Michel (C.E) | Cardiologie | M. SOLER Vincent | Ophthalmologie |
| M. GLOCK Yves (C.E) | Chirurgie Cardio-Vasculaire | Mme SOMMET Agnès | Pharmacologie |
| Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel | Anatomie Pathologique | Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| M. GOURDY Pierre | Endocrinologie | M. TACK Ivan | Physiologie |
| M. GRAND Alain (C.E) | Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév. | M. VERGEZ Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E) | Chirurgie plastique | M. YSEBAERT Loic | Hématologie |
| Mme GUIMBAUD Rosine | Cancérologie | | |
| Mme HANAIRE Hélène (C.E) | Endocrinologie | | |
| M. HUYGHE Eric | Urologie | | |
| M. KAMAR Nassim (C.E) | Néphrologie | | |
| M. LARRUE Vincent | Neurologie | | |
| M. LEVADE Thierry (C.E) | Biochimie | | |
| M. MALECAZE François (C.E) | Ophtalmologie | | |
| M. MARQUE Philippe | Médecine Physique et Réadaptation | | |
| M. MAURY Jean-Philippe | Cardiologie | | |
| Mme MAZEREEUW Juliette | Dermatologie | | |
| M. MINVILLE Vincent | Anesthésiologie Réanimation | | |
| M. OTAL Philippe | Radiologie | | |
| M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) | Psychiatrie Infantile | | |
| M. RITZ Patrick (C.E) | Nutrition | | |
| 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 | | |
| | | P.U. Médecine générale | |
| | | Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve | |
| | | | |
| | | Professeur Associé de Médecine | |
| | | M. BOYER Pierre | |
| | | | M. STILLMUNKES André |

| M.C.U. - P.H. | | M.C.U. - P.H. | |
|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--|
| M. APOIL Pol Andre | Immunologie | Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme ARNAUD Catherine | Epidémiologie | Mme BASSET Céline | Cytologie et histologie |
| Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie | Biochimie et Biologie Moléculaire | Mme BREHIN Camille | Pédiatrie |
| Mme BELLIERE-FABRE Julie | Néphrologie | Mme CAMARE Caroline | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme BERTOLI Sarah | Hématologie, transfusion | M. CMBUS Jean-Pierre | Hématologie |
| M. BIETH Eric | Génétique | Mme CANTERO Anne-Valérie | Biochimie |
| Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie | Nutrition | Mme CARFAGNA Luana | Pédiatrie |
| Mme CASSAGNE Myriam | Ophthalmologie | Mme CASSOL Emmanuelle | Biophysique |
| Mme CASSAING Sophie | Parasitologie | Mme CAUSSE Elizabeth | Biochimie |
| Mme CHANTALAT Elodie | Anatomie | M. CHASSAING Nicolas | Génétique |
| M. CONGY Nicolas | Immunologie | M. CLAVEL Cyril | Biologie Cellulaire |
| Mme COURBON Christine | Pharmacologie | Mme COLOMBAT Magali | Anatomie et cytologie pathologiques |
| M. CUROT Jonathan | Neurologie | Mme CORRE Jill | Hématologie |
| Mme DAMASE Christine | Pharmacologie | M. DEDOUIT Fabrice | Médecine Légale |
| Mme de GLISEZENSKY Isabelle | Physiologie | M. DEGBOE Yannick | Rhumatologie |
| M. DUBOIS Damien | Bactériologie Virologie Hygiène | M. DELPLA Pierre-André | Médecine Légale |
| Mme FILLAUX Judith | Parasitologie | M. DESPAS Fabien | Pharmacologie |
| M. GANTET Pierre | Biophysique | M. EDOUARD Thomas | Pédiatrie |
| Mme GENNERO Isabelle | Biochimie | Mme ESQUIROL Yolande | Médecine du travail |
| Mme GENOUX Annelise | Biochimie et biologie moléculaire | Mme EVRARD Solène | Histologie, embryologie et cytologie |
| M. HAMDI Safouane | Biochimie | Mme FLOCH Pauline | Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit. |
| Mme HITZEL Anne | Biophysique | Mme GALINIER Anne | Nutrition |
| M. IRIART Xavier | Parasitologie et mycologie | Mme GALLINI Adeline | Epidémiologie |
| Mme JONCA Nathalie | Biologie cellulaire | M. GASQ David | Physiologie |
| M. KIRZIN Sylvain | Chirurgie générale | M. GATIMEL Nicolas | Médecine de la reproduction |
| Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse | Pharmacologie | Mme GRARE Marion | Bactériologie Virologie Hygiène |
| M. LHERMUSIER Thibault | Cardiologie | M. GUERBY Paul | Gynécologie-Obstétrique |
| M. LHOMME Sébastien | Bactériologie-virologie | M. GUIBERT Nicolas | Pneumologie ; Addictologie |
| Mme MASSIP Clémence | Bactériologie-virologie | Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline | Anatomie Pathologique |
| Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie | Nutrition | Mme GUYONNET Sophie | Nutrition |
| Mme MOREAU Marion | Physiologie | M. HERIN Fabrice | Médecine et santé au travail |
| Mme NOGUEIRA M.L. | Biologie Cellulaire | Mme INGUENEAU Cécile | Biochimie |
| Mme PERROT Aurore | Hématologie ; Transfusion | M. LEANDRI Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| M. PILLARD Fabien | Physiologie | M. LEPAGE Benoit | Biostatistiques et Informatique médicale |
| Mme PUISSANT Bénédicte | Immunologie | Mme MAUPAS SCHWALM Française | Biochimie |
| Mme RAYMOND Stéphanie | Bactériologie Virologie Hygiène | M. MIEUSSET Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| Mme SABOURDY Frédérique | Biochimie | M. MOULIS Guillaume | Médecine interne |
| Mme SAUNE Karine | Bactériologie Virologie | Mme NASR Nathalie | Neurologie |
| M. TAFANI Jean-André | Biophysique | Mme QUELVEN Isabelle | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| M. TREINER Emmanuel | Immunologie | M. RIMAILHO Jacques | Anatomie et Chirurgie Générale |
| M. VIDAL Fabien | Gynécologie obstétrique | M. RONGIERES Michel | Anatomie - Chirurgie orthopédique |
| Mme VIJA Lavinia | Biophysique et médecine nucléaire | Mme SIEGFRIED Aurore | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| | | Mme VALLET-GAREL Marion | Physiologie |
| | | M. VERGEZ François | Hématologie |
| | | M. YRONDI Antoine | Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie |
| M.C.U. Médecine générale | | M.C.U. Médecine générale | |
| M. BRILLAC Thierry | | M. BISMUTH Michel | |
| Mme DUPOUY Julie | | M. ESCOURROU Emile | |

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

A mon Maître et Président de jury,

Madame le Professeur Hélène HANAIRE,

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je vous remercie de m'avoir permis de bénéficier de votre savoir durant ces années d'internat et de la confiance que vous me témoignez en me permettant de participer à l'activité du service en tant que Docteur Junior au prochain semestre.

Veillez trouver ici l'assurance de mon sincère respect et de ma profonde admiration.

A mon Maître

Madame le Professeur Maithé TAUBER,

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Pédiatrie – Endocrinologie, Génétique et Gynécologie Médicale

C'est un sincère honneur que vous ayez accepté de juger mon travail.

Lors de mon stage dans votre service, j'ai pu découvrir un exercice de la Pédiatrie s'appuyant sur la clinique et la recherche au sein d'une équipe compétente, dynamique et chaleureuse.

Je vous remercie de m'avoir permis de bénéficier de votre savoir et de votre enthousiasme.

Je reste infiniment sensible à votre disponibilité.

Veillez trouver ici un témoignage de mon admiration et de mon profond respect.

A mon Maître

Monsieur le Professeur Patrick RITZ,

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Ces quelques mois passés dans votre unité ont été riches en enseignements, tant sur le plan humain que médical.

Je suis très sensible à la sympathie et à la disponibilité dont vous avez toujours fait preuve à mon égard.

Soyez assuré de mon plus profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Maître et Directeur de thèse,

Madame le Docteur Émilie MONTASTIER,

Maître de Conférence Universitaire,

Praticien Hospitalier,

Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition

Je te remercie de la confiance que tu m'as témoigné en me proposant cette thématique de travail et de m'avoir accompagné dans toutes les étapes de son élaboration.

Tu as toujours su être disponible aux moments importants. Tes compétences scientifiques et ta rigueur m'ont été d'un profit inestimable.

Ton investissement conjoint dans l'activité clinique et la recherche fondamentale force l'admiration.

Sois assurée de mon plus profond respect et de ma gratitude.

A Madame le Docteur Gwenaëlle DIENE,

Praticien Hospitalier

Pédiatrie – Endocrinologie, Génétique et Gynécologie Médicale

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Ta disponibilité et ta grande connaissance de la thématique traitée ont été une aide précieuse à l'initiation de ce travail de thèse.

Sois assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Isabelle AUGUSTIN-PASCALIS,

Je suis très reconnaissante d'avoir pu profiter de vos vastes connaissances de la médecine au cours de ces deux stages au sein de votre unité, qui ont été enrichissants et aussi bien professionnellement qu'humainement. Je vous remercie pour votre soutien et votre bienveillance tout au long de ce semestre et de l'élaboration de ce travail. Nos discussions au cours de ces nombreux trajets partagés ensemble m'ont été très agréables.

Bonne retraite.

A Madame le Docteur Juliette SPIESS,

Mon message de gratitude : merci pour ces échanges riches et authentiques, pour ton écoute empathique bienfaisante. Ta rigueur et ton sens clinique sont admirables et inspirants, je suis reconnaissante d'avoir pu bénéficier de tes compétences médicales et de ta formation en CNV.

A toute la formidable équipe du SSR de diabétologie à Salies du Salat.

Aux chefs de clinique et assistants que j'ai eu la chance de côtoyer au cours de ces trois années d'internat et qui m'ont tant apporté : Claire, Sarah, Camille, Magaly, Pauline C, Pauline H, Sophie B, Sophie M, Hugo, Leila.

A mes co-internes de nutrition qui m'ont appris les ficèles de l'internat au cours de mon premier semestre : Laurie, Pauline, Émilie.

A mes co-internes de pédiatrie auprès desquelles j'ai pu étoffer mes connaissances et avec qui j'ai passé un très bon semestre : Alice, Coline, Gaëlle, Manon, Sarah.

A mes co-internes d'endocrino au cours de ce semestre si particulier : Bénédicte, Sophie G, Aurore, Naia.

A tout le personnel des services de Nutrition, de Diabétologie et d'Endocrinologie du CHU.

A tous les internes EDN de Toulouse.

A toute l'équipe du service de Diabétologie de Tarbes, les Drs Louvet, Santana-Duran et Arrivié pour ce stage formateur, autonomisant et riche en apprentissages, les infirmières, des plus jeunes aux plus aguerries en ETP, les diététiciennes, les secrétaires et aides-soignantes.

A mes copines de promo, Manon, Mathilde et Ana, les aléas des choix après l'examen de l'internat ont très bien fait les choses en nous réunissant. A nos longues soirées à refaire le monde.

A mes amies, Mathilde et Marion, rencontrées en P2 sur la route entre le tripode du Crous et l'amphi de Ranguéil. A nos brunchs, weekends à droite ou à gauche, voyages plus ou moins lointains, les passés et les prochains.

A mes parents, sans qui tout cela n'aurait pas été possible.

Comment ne pas évoquer les gamelles confectionnées par maman en première année et ravitaillées par papa en train. Merci pour votre soutien indéfectible apporté chacun à votre manière depuis toutes ces années, maman tes mots d'encouragements lors des périodes de doute et de coup de mou, papa ta présence indispensable lors des concours.

Vous avez su me donner le goût du travail et le sens de la famille et j'espère inculquer ces valeurs à mon tour.

A mes sœurs,

Kathleen, qui m'a concocté un programme de réentraînement au top pour retrouver mes muscles après toutes ces heures passées assises, ce qui pour toi était inenvisageable et qui t'a conforté à te diriger vers une carrière plus sportive.

Lou, à qui j'avais emprunté cahier et crayons pour essayer de reproduire les planches d'anatomie et qui connaît donc la mandibule depuis l'âge de 4 ans. Je suis fière de la personne que tu deviens.

Aux autres membres de ma famille : mes grands-parents, oncles et tantes, cousins et cousines, les Rilès.

A Paul, comment résumer en quelques lignes tout ce qui m'unit à toi ?

Que de chemin parcouru depuis le lycée... Tu as apaisé mes maux, tu as toujours su me rassurer (et me supporter) dans mes phases de doute et de découragement, je ne sais pas comment j'aurai fait sans ton aide face aux caprices de word & co...

Je suis épanouie, heureuse de partager ma vie avec toi, dans les bons moments comme dans les périodes plus difficiles et me réjouit de la famille que l'on construit.

A Alban, 10 mois déjà que tu as transformé nos vies, tu évolues si vite. Je suis très fière d'être la maman d'un bébé si joyeux et vif, tu me rends très heureuse.

A Alain, pour vos corrections avisées.

A Monsieur le Docteur Châ, qui a créé ce cabinet médical dans lequel j'ai passé une bonne partie de mon enfance et de mon adolescence. Nul doute que vous êtes en parti à l'origine de ma vocation. Vous avez toujours suivi mon parcours avec bienveillance, je garderai en mémoire vos conseils et dans ma bibliothèque vos livres.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | 15 |
| INTRODUCTION | 16 |
| 1 LE SYNDROME DE PRADER-WILLI..... | 16 |
| 1.1 <i>Épidémiologie</i> | 16 |
| 1.2 <i>Génétique</i> | 16 |
| 1.2.1 Cytogénétique | 16 |
| 1.2.2 Biologie moléculaire | 18 |
| 1.2.3 Données génétiques en France | 20 |
| 1.2.4 Démarche diagnostique génétique | 20 |
| 1.2.5 Conseil génétique..... | 21 |
| 1.3 <i>Manifestations cliniques</i> | 21 |
| 1.3.1 Anténatales..... | 21 |
| 1.3.2 De la naissance à 2 ans..... | 22 |
| 1.3.3 De 2 à 8 ans..... | 23 |
| 1.3.4 De 8 ans à l'âge adulte | 23 |
| 1.3.5 Chez les adultes..... | 24 |
| 1.3.6 Autres manifestations..... | 24 |
| 1.4 <i>Endocrinopathies</i> | 25 |
| 1.4.1 Déficit en hormone de croissance | 25 |
| 1.4.2 Hypogonadisme | 25 |
| 1.4.3 Prématuration adrénarche..... | 25 |
| 1.4.4 Insuffisance corticotrope..... | 26 |
| 1.4.5 Insuffisance thyroïdienne..... | 26 |
| 1.4.6 Obésité | 26 |
| 1.4.7 Complications métaboliques | 29 |
| 1.4.8 Ostéoporose..... | 29 |
| 1.5 <i>Mortalité et espérance de vie</i> | 30 |
| 1.6 <i>Diagnostic</i> | 30 |
| 1.6.1 Critères diagnostiques | 30 |
| 1.6.2 Intérêts d'un diagnostic précoce | 32 |
| 1.6.3 Relation génotype-phénotype | 32 |
| 1.7 <i>Prise en charge médicale multidisciplinaire</i> | 33 |
| 1.7.1 Prise en charge nutritionnelle et pondérale | 34 |
| 1.7.2 Prise en charge endocrinologique | 35 |
| 1.7.3 Prise en charge neuro-psycho-comportementale | 38 |
| 1.7.4 Troubles du sommeil..... | 39 |
| 1.7.5 Autres..... | 39 |
| 1.8 <i>Sociale et éducative</i> | 39 |
| 2 LA TRANSITION..... | 40 |
| 2.1 <i>Épidémiologie</i> | 40 |
| 2.1.1 Maladie chronique et adolescence | 40 |
| 2.1.2 Dans la littérature | 40 |
| 2.2 <i>Définition et concepts</i> | 41 |
| 2.2.1 Principes fondamentaux et recommandations | 41 |
| 2.2.2 Objectifs de la transition | 42 |
| 2.2.3 Facteurs influençant la transition | 43 |
| 2.3 <i>Les clés pour réussir la transition</i> | 47 |
| 2.3.1 Étapes clés de la transition..... | 47 |

| | | |
|---|---|-----------|
| 2.3.2 | Indicateurs de réussite de la transition | 48 |
| 2.3.3 | Programmes d'éducation thérapeutique centrés sur la transition | 48 |
| 2.4 | <i>Schéma de la transition</i> | 48 |
| 2.5 | <i>Transition et syndrome de Prader-Willi</i> | 49 |
| 2.5.1 | Au CHU de Toulouse..... | 50 |
| 3 | PROBLEMATIQUE | 50 |
| PATIENTS ET METHODES | | 51 |
| 1 | TYPES D'ETUDES ET PATIENTS | 51 |
| 1.1 | <i>Étude qualitative</i> | 52 |
| 1.2 | <i>Étude descriptive</i> | 54 |
| 2 | ANALYSES STATISTIQUES..... | 54 |
| RÉSULTATS..... | | 56 |
| 1 | DONNEES DES PATIENTS DE LA COHORTE..... | 56 |
| 1.1 | <i>Caractéristiques des patients de la cohorte</i> | 56 |
| 1.1.1 | Causes d'arrêt et de reprise de la GH..... | 57 |
| 1.1.2 | Informations sur la transition des patients de la cohorte..... | 57 |
| 1.1.3 | Évolution pondérale depuis le début de la transition | 58 |
| 2 | RESULTATS CONCERNANT L'ETUDE QUALITATIVE : VECU DE LA TRANSITION..... | 59 |
| 2.1 | <i>Population ayant répondu au questionnaire</i> | 59 |
| 2.2 | <i>Résultats des réponses du questionnaire</i> | 60 |
| 3 | RESULTATS CONCERNANT L'ETUDE DE COHORTE RETROSPECTIVE : EVOLUTION DES PARAMETRES METABOLIQUES, DE COMPOSITION CORPORELLE ET DE MASSE OSSEUSE LORS DE LA TRANSITION..... | 68 |
| 3.1 | <i>Comparaison des paramètres anthropométriques et métaboliques selon l'arrêt ou non du traitement par GH</i> | 68 |
| 3.2 | <i>Comparaison des paramètres anthropométriques et métaboliques au sein de chaque groupe</i> | 71 |
| 3.2.1 | Population n'ayant pas repris la GH = groupe GH arrêtée | 71 |
| 3.2.2 | Population ayant repris la GH après un arrêt d'au moins 12 mois = groupe GH reprise 72 | |
| 3.2.3 | Population n'ayant pas arrêtée la GH ou arrêt de moins de 12 mois = groupe témoin 74 | |
| 3.2.4 | Étude de corrélation : variation des données métaboliques et de composition corporelle selon la durée d'arrêt de la GH dans le groupe GH arrêtée | 75 |
| DISCUSSION | | 78 |
| 1 | DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ETUDE QUALITATIVE SUR LE VECU DE LA TRANSITION 78 | |
| 2 | DISCUSSION DE L'EVOLUTION DES DONNEES METABOLIQUES ET ANTHROPOMETRIQUES AU COURS DE LA TRANSITION | 82 |
| CONCLUSION ET PERSPECTIVES | | 88 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | | 90 |
| ANNEXE I : QUESTIONNAIRE ADRESSE AUX PATIENTES ET A LEUR FAMILLE | | 98 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

DMO : Densité Minérale Osseuse

DUP : Disomie Uni-Parentale

ETP : Éducation thérapeutique du Patient

GAJ : Glycémie à jeun

GH : hormone de croissance (Growth Hormone)

HbA1c : hémoglobine glyquée

HOMA-IR : Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

HTA : Hypertension artérielle

IGF-1 : Insuline Growth Factor 1

IMC : Indice de Masse Corporelle

MG : Masse Grasse

MM : Masse Maigre

SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil

INTRODUCTION

1 Le syndrome de Prader-Willi

Le syndrome de Prader-Willi est une maladie génétique rare, neuro-développementale et multisystémique. Il a été décrit pour la première fois en 1956 par trois médecins suisses, les Docteurs Andrea Prader, pédiatre, Alexis Labhardt, médecin interniste et Heinrich Willi, néonatalogiste.

1.1 Épidémiologie

La prévalence du syndrome de Prader-Willi est d'environ 1/10 000 à 1/50 000 cas avec un taux d'incidence d'approximativement 1/15 000 à 1/30 000 naissances par an (1–4). 350 000 à 400 000 patients sont dénombrés dans le monde. Il affecte autant d'hommes que de femmes et touche toutes les ethnies (5). En France, les dernières données retrouvent une incidence annuelle de 1/21 000 naissances (6). Il s'agit de la première cause d'obésité syndromique (7).

1.2 Génétique

1.2.1 Cytogénétique

Le syndrome de Prader-Willi est lié à une anomalie de l'empreinte génomique : ce mécanisme épigénétique consiste à mettre sous « silence » une partie des gènes d'un chromosome selon que ce dernier soit hérité de la mère ou du père, par hyper-méthylation des promoteurs de ces gènes dans le cas du syndrome de Prader-Willi (8).

C'est avec les progrès de la génétique dans les années 1980 qu'il a été démontré que ce syndrome était dû à l'absence d'expression de certains gènes de la région q11-q13 du chromosome 15 d'origine paternelle dont les principaux mécanismes sont (9):

- Dans 65-70% des cas environ, il s'agit d'une délétion *de novo* de cette région : soit une délétion de type I (entre les loci BP1 et BP3), soit, plus fréquemment, de type II (entre les loci BP2 et BP3), plus courte. La région critique du syndrome de Prader-Willi est bornée de segments répétés d'ADN ce qui prédispose aux délétions et en explique la fréquence plus importante. Il existe également des délétions atypiques, plus courtes ou plus longues que les délétions typiques de type I ou de type II.
- Dans 25 à 30 % des cas environ, le patient présente une disomie uniparentale (DUP) maternelle : les deux chromosomes 15 sont hérités de la mère. Le risque de disomie

augmente avec l'âge maternel. Il existe alors deux mécanismes possibles, comme l'illustre la figure 1 :

- Soit, l'erreur se situe au niveau du gamète maternel : lors de la méiose I, il se produit une non-dysjonction, ce qui conduit à une trisomie 15 au moment de la conception du fœtus, trisomie la plus courante. Si au moment de la division mitotique fœtale, un des trois chromosomes 15 est éliminé, il n'y a alors pas d'avortement spontané et s'il s'agit du chromosome 15 paternel, alors le fœtus aura deux chromosomes issus de sa mère. Il s'agit d'une hétérodisomie.
- Soit, l'erreur se situe au niveau du spermatozoïde : celui-ci ne possède pas de chromosome 15 à cause d'une anomalie au moment de la méiose et après la conception, il se produit une duplication du chromosome 15 d'origine maternelle. C'est une isodisomie, qui peut être segmentaire ou totale.

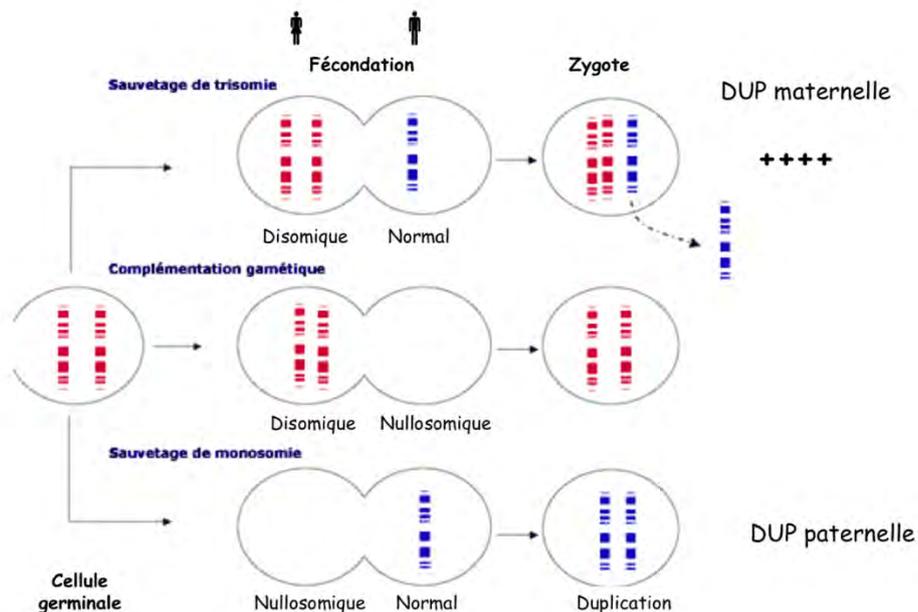


Figure 1 : illustration du mécanisme de disomie uniparentale (10)

La figure 2 illustre la transmission de l'empreinte en cas de DUP.

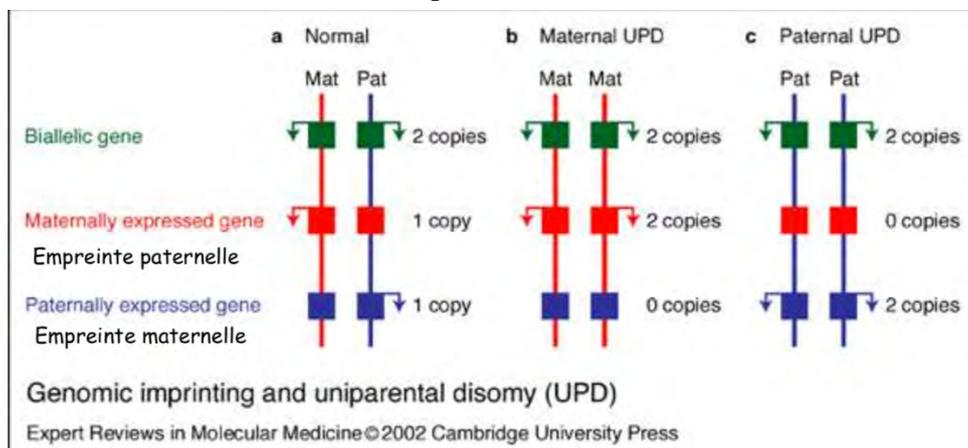


Figure 2 : lien entre DUP et empreinte génomique (10)

- Dans environ 4% des cas, c'est le centre d'empreinte qui est en cause : il n'y a pas de réactivation de la région q11-q13 du chromosome 15 du père si celui-ci est l'exemplaire hérité de sa propre mère. Donc les deux chromosomes 15 du fœtus sont silencieux.

Comme l'explique Hanel et al. sur la figure 3, les sujets A et B présentent une expression variable des gènes selon que l'allèle est hérité du père (allèle en bleu avec une flèche) ou de la mère (allèle en rose), mais les allèles présents dans les gamètes ne sont pas soumis à empreinte. L'individu C présente une mutation du centre d'empreinte sur l'allèle rose, mutation également retrouvée dans ses gamètes donc avec un risque de transmission à la descendance : si le fœtus reçoit cet allèle, il ne pourra y avoir d'expression des gènes d'origine paternelle.

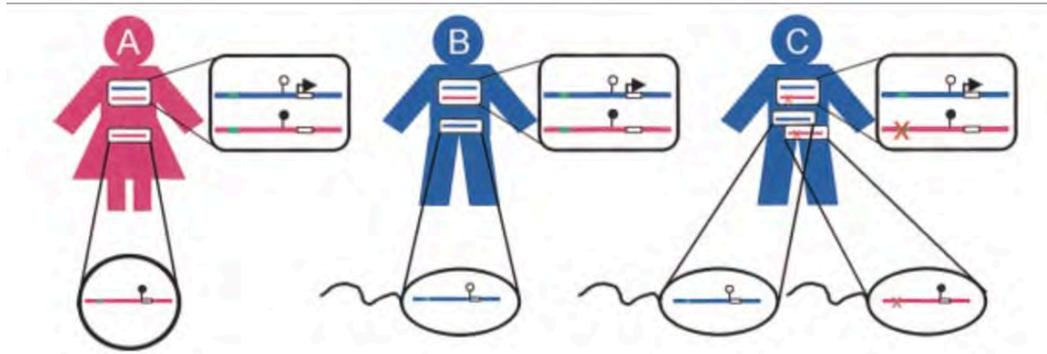


Figure 3 : transmission d'une anomalie du centre d'empreinte d'après Hanel et al. (8)

- Enfin, dans moins de 1% des cas, il peut s'agir d'une translocation balancée de cette région (5,9,11,12).

1.2.2 Biologie moléculaire

Le chromosome 15 comporte environ 600 gènes codant pour des protéines. La figure 4 illustre les gènes impliqués dans le syndrome de Prader-Willi.

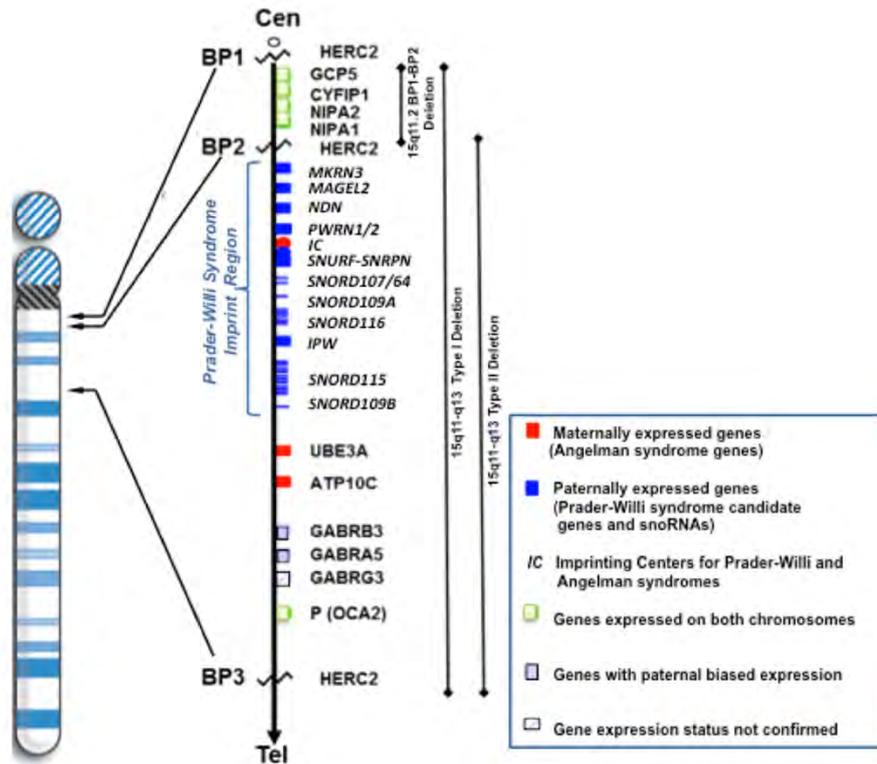


Figure 4, d'après Angula et al. (13)

La région entre les loci BP1 et BP2 reste intacte en cas de délétion de type II. Elle contient quatre gènes non soumis à empreinte qui en cas de délétion sont associés à des troubles neuro-développementaux. C'est pourquoi, les individus avec une délétion de type I seraient plus atteints de troubles du comportement (14).

L'absence de transcription de certains gènes de la région q11-q13 du chromosome 15 paternel semblerait plus particulièrement impliqué dans les manifestations cliniques du syndrome de Prader-Willi : cette région contient notamment les gènes SNURF-SNRPN, SNORD116, NDN (necdin), MKRN3, MAGEL2, IPW comme le montre la figure 5. L'absence d'expression individuelle de ces gènes n'explique pas entièrement le phénotype des patients, ce dernier serait plutôt dû aux multiples interactions entre les différents gènes de la région du syndrome de Prader-Willi (5). Mais les rôles des gènes SNORD116 et MAGEL2 apparaissent de plus en plus évidents : une microdélétion du cluster de gènes SNORD116 a été retrouvée chez quelques patients atteints du syndrome de Prader-Willi, avec un phénotype quasi-complet et une anomalie du gène MAGEL2 chez des patients atteints de trouble du spectre autistique (15). Concernant SNORD116, des souris KO pour SNORD116 sont caractérisées par une petite taille, une hyperphagie et une baisse de la dépense énergétique. Des études récentes avec des cellules souches pluripotentes induites et re-différenciées issues de patients avec un syndrome de Prader-Willi ont montré une baisse de la prohormone convertase 1 (PC1), par réduction de la transcription du gène PCSK1 codant pour PC1, en lien avec une baisse du facteur de transcription NHLH2. PC1 est une enzyme impliquée dans la maturation de nombreuses pro-hormones telles que la pro-opiomélanocortine (POMC), ce qui paraît expliquer les anomalies

neuro-endocrines du syndrome de Prader-Willi. Concernant *MAGEL2*, les patients et les modèles murins avec une mutation de ce gène présentent une hypotonie néonatale, une anorexie et des difficultés alimentaires, des déficits hormonaux centraux et des troubles neuropsychologiques. Les souris KO pour *MAGEL2* sont caractérisées par des anomalies des neurones à ocytocine (15).

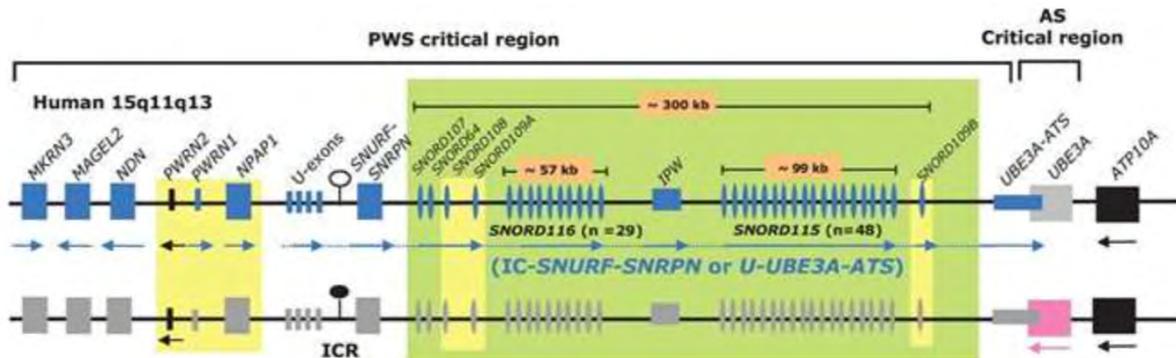


Figure 5 d'après Tauber et Hoyboy (15) : gènes impliqués dans le syndrome de Prader-Willi

1.2.3 Données génétiques en France

Dans une cohorte française de 154 adultes atteints du syndrome de Prader-Willi, les résultats retrouvaient 65,6% de délétion, 15,6% de disomie, 1,9% de translocation et 1,9% d'anomalie du centre d'empreinte (16). Les données les plus récentes tendent vers 50% de délétion et 50% de non-délétion, probablement du fait de l'avance en âge maternel (6,16).

1.2.4 Démarche diagnostique sur le plan génétique

Devant des signes cliniques évocateurs du syndrome de Prader-Willi, en première intention, il est recommandé de réaliser une analyse de méthylation de l'ADN au niveau du locus *SNURF-SNRPN* (9), elle confirme le diagnostic du syndrome de Prader-Willi dans 99% des cas mais ne permet pas de connaître le sous-type génétique (12,18). Il est nécessaire de demander en parallèle un caryotype pour ne pas méconnaître une translocation (19).

Pour identifier l'anomalie cytogénétique responsable de la maladie, il faut compléter le bilan par une hybridation *in situ* en fluorescence (fluorescence *in situ* hybridation – FISH) qui va permettre la mise en évidence d'une délétion. Actuellement, l'analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA ou CGH array) tend à être plus utilisée. En cas de négativité de cet examen, l'étude des haplotypes permettra d'identifier une DUP maternelle et dans le cas d'une délétion, d'analyser la taille de celle-ci. Cette analyse nécessite de prélever également les parents. Si cette dernière ne met pas en évidence d'anomalie, le syndrome de Prader-Willi est lié à une anomalie du centre d'empreinte. Dans ce cas, il faudra également réaliser l'étude du génome des parents et des analyses complémentaires par réaction de polymérisation en chaîne (polymerase chain reaction – PCR) pour déterminer s'il s'agit d'une microdélétion ou d'une épimutation, pour évaluer le risque de transmission et orienter le conseil génétique (9,12).

La figure 6 détaille les analyses génétiques à réaliser en cas de suspicion de syndrome de Prader-Willi.

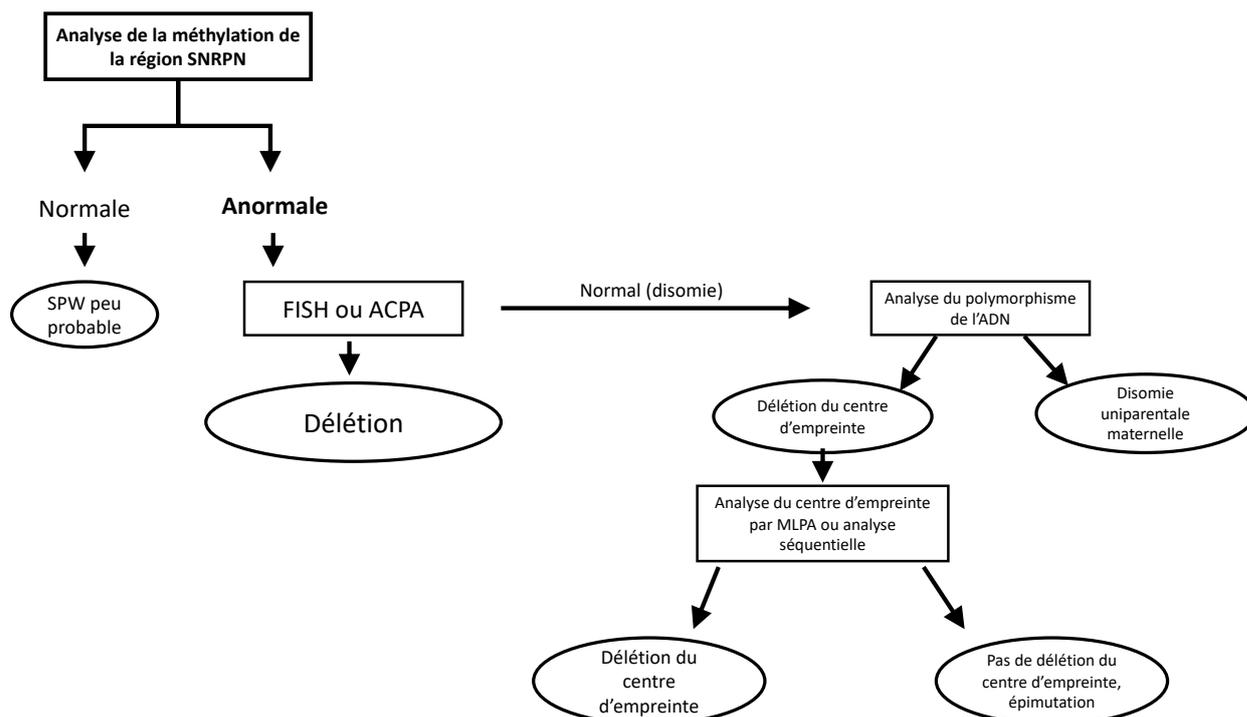


Figure 6 : démarche diagnostique génétique en cas de suspicion clinique de syndrome de Prader-Willi, d'après Cassidy et al. et MacCandless et al. (7,11).

1.2.5 Conseil génétique

Dans la majorité des cas, la maladie est sporadique dans une famille mais il est important de connaître l'étiologie du syndrome du cas index car, en cas de délétion ou de DUP, le risque de récurrence est de 1%. Ce risque peut atteindre 50% en cas d'anomalie du centre d'empreinte et de 25% en cas de translocation (20).

1.3 Manifestations cliniques

Les différentes manifestations cliniques du syndrome de Prader-Willi seront développées par tranches d'âge, sur les plans somatiques et neuro-psychologiques.

1.3.1 Anténatales

Pendant la grossesse, le syndrome de Prader-Willi peut se manifester par une diminution des mouvements actifs fœtaux (27 à 91 % des cas selon les études), un hydramnios (23 à 36 %), un retard de croissance *in utero* (15 à 65%) probablement en lien avec des anomalies placentaires, un positionnement du fœtus en siège, une augmentation du risque d'induction du travail et de césarienne par rapport à la population générale (6,18,21,22). Il a également été décrit davantage d'antécédents de fausses-couches chez les couples de parents d'un enfant malade (23,24). La

diminution des mouvements fœtaux et le retard de croissance *in utero* associés à un hydramnios (stade 0 des phases nutritionnelles décrites par Miller et al.) doivent amener à proposer des tests génétiques prénataux (25).

1.3.2 De la naissance à 2 ans

Cette période correspond à la première phase dite « nutritionnelle » (26). Elle peut être divisée en deux sous-parties :

- De 0 à 9 mois (phase 1a) : L'hypotonie et l'anorexie caractérisent cette période et concernent tous les nouveau-nés atteints du syndrome de Prader-Willi (27,28). L'absence d'appétit et du réflexe de succion sont responsables de difficultés d'alimentation impactant négativement la prise de poids, de troubles de la déglutition avec le risque de survenue de fausses routes et de régurgitations, d'une diminution des mouvements spontanés et des réflexes, d'un cri faible, les pleurs sont rares, l'enfant a moins de phases d'éveil (29).
- De 9 mois à 2 ans (phase 1b) : le tonus musculaire de l'enfant s'améliore, bien qu'il reste nettement hypotonique, ce qui permet une amélioration des prises alimentaires et de l'évolution pondérale mais la croissance staturale commence à se ralentir.

Sur le plan morphologique, le visage est caractérisé par une lèvre supérieure fine avec des commissures tombantes, historiquement décrite « en chapeau de gendarme », les yeux en amande, un diamètre bi-temporal diminué et un front étroit (aspect de dolichocéphalie). Il a également été décrit une acromicrie et des dents de petite taille, comme le montre la figure 7 (30).

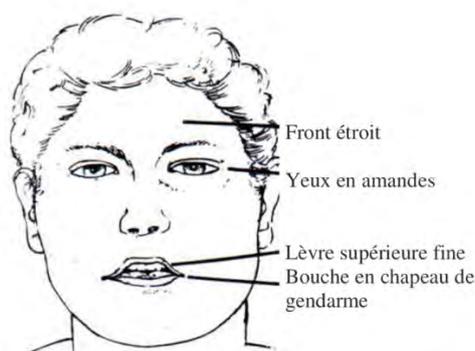


Figure 7, d'après Holms et al.

Des anomalies génitales sont fréquemment observées dans les deux sexes : cryptorchidie uni ou bilatérale (80-90%), hypoplasie et hypopigmentation scrotale et petit pénis chez le garçon, hypoplasie du clitoris et des petites lèvres chez la petite fille (76%) (29).

Sur le plan des acquisitions psychomotrices, celles-ci sont retardées c'est-à-dire que la tenue de la tête est acquise vers 6 mois, la tenue assise se fait vers 12 mois, la marche est acquise vers 24 mois (18,19).

Sur le plan orthopédique, il a été décrit un risque plus important de luxation de hanche (10-20%) (20).

Sur le plan respiratoire, l'enfant peut présenter des apnées, surtout d'origine centrale en période post-natale. Les décès sont dans environ 60% des cas de cause respiratoire (31).

Comme nous le verrons plus loin, le syndrome de Prader-Willi est un modèle de déficit hypothalamique, c'est pourquoi les patients peuvent présenter un trouble de la thermorégulation et ainsi ne pas avoir de fièvre en cas d'infection. Il a été décrit une diminution de la sensibilité à la douleur et de la sensation de soif (25,32).

1.3.3 De 2 à 8 ans

Le poids de l'enfant augmente de façon excessive, tout d'abord sans que son appétit n'augmente et qu'il n'ait d'apports alimentaires excessifs (phase 2a), puis son intérêt pour la nourriture se développe (stade 2b) vers l'âge de 4 ans et demi (33).

Sur le plan comportemental, il peut présenter des traits du spectre autistique : une certaine rigidité mentale, un attachement à des rituels, des idées fixes, des stéréotypies, des comportements obsessionnels (répétition de phrases, collection d'objets), des centres d'intérêt restreints. A cette période, débutent également les crises de colère, difficilement contrôlables, liées à une intolérance à la frustration, aux changements ou une mauvaise compréhension du contexte (34) et les comportements auto-agressifs, équivalents à des stéréotypies, comme les grattages cutanéomuqueux (notamment au niveau de la région anale), considérés comme de véritables reflets du niveau d'anxiété (35).

Sur le plan neuropsychologique, il existe des troubles cognitifs d'intensité variable avec le plus souvent un déficit intellectuel léger ou modéré (en moyenne le Quotient Intellectuel est de 60-70), des troubles des apprentissages, notamment un retard d'acquisition du langage qui peut s'associer à des troubles de l'articulation qui majorent les difficultés de socialisation, d'autant plus que les patients présentent des difficultés à comprendre le sens des mots (pragmatisme du langage), des troubles de l'attention, un déficit des habiletés sociales, de théorie de l'esprit, d'empathie, des difficultés à reconnaître les émotions. Il peut exister aussi des difficultés avec les mathématiques, des anomalies des fonctions exécutives et des capacités de mémorisation (36).

Sur le plan visuel, les patients atteints du syndrome de Prader-Willi peuvent présenter une baisse de l'acuité visuelle et ont plus de risque de strabisme (60-70%) et de trouble de la réfraction, myopie ou hypermétropie (20).

1.3.4 De 8 ans à l'âge adulte

Vers l'âge de 8 ans, le patient devient hyperphage, la sensation de satiété diminue alors que parallèlement, son métabolisme basal diminue. Il développe une pensée obsédante pour tout ce qui touche à l'alimentation, avec une impossibilité à résister aux pulsions alimentaires, des comportements de chapardage et de mise en danger pour se procurer de la nourriture, comparables à un comportement addictif à la nourriture. Ces troubles du comportement alimentaire, en l'absence d'un contrôle strict de l'accès à la nourriture, mènent à l'obésité. Le retard de croissance staturale en lien avec un déficit en hormone de croissance devient évident

en l'absence d'un traitement substitutif, d'autant plus que le pic de croissance pubertaire est impacté par une puberté le plus souvent retardée ou incomplète (29).

La survenue d'une déviation de la statique rachidienne doit être attentivement recherchée. La scoliose concerne 30 à 85% des enfants Prader-Willi et peut s'expliquer par l'hypotonie, l'obésité et probablement par des anomalies du métabolisme osseux. Deux périodes sont à risque : vers l'âge de 5 ans et en péri-puberté (37).

Sur le plan psychiatrique, à l'adolescence peuvent apparaître des signes de dépression (plus rarement) ou des troubles évoquant une psychose. A noter également, un risque important d'addiction au tabac, alcool ou drogue. Les crises de colère et les comportements d'automutilation peuvent devenir plus fréquents. Les grattages cutanés sont favorisés par l'anxiété et les lésions cutanées préexistantes (35).

Les patients peuvent également présenter des troubles du sommeil, des apnées d'origine centrale ou obstructives favorisées par l'obésité, avec pour conséquence une somnolence diurne excessive. La narcolepsie avec ou sans cataplexie (35,7%), avec une diminution des latences d'endormissement et une altération de l'architecture du sommeil est à dépister (13).

1.3.5 Chez les adultes

En l'absence d'un cadre strict permettant un contrôle du poids, l'individu est dans une situation d'obésité qui peut se compliquer de pathologies métaboliques comme le diabète de type 2 qui affecte 25% des adultes Prader-Willi obèses (38).

Dans une étude de cohorte française, les principales complications somatiques retrouvées à l'âge adulte sont la scoliose (75%), le syndrome d'apnées du sommeil ou une hypoventilation (35%), les lésions dermatologiques (50%), le lymphœdème (49%), les grattages cutanés (78%) (16).

L'apparition des grattages cutanés, d'une incontinence urinaire, d'une perte de poids peuvent être les premiers signes d'une décompensation psychotique. Les patients Prader-Willi peuvent avoir un intérêt accru pour les relations affectives avec le risque d'abus sexuel compte tenu de leur vulnérabilité (39).

1.3.6 Autres manifestations

Il a également été décrit une diminution des capacités à vomir, un sur-risque d'évènements thromboemboliques (40), une gastroparésie avec un risque de rupture gastrique et de nécrose de l'estomac. La constipation chronique impacterait 40% des patients, notamment les enfants. L'hygiène et les soins dentaires doivent être rigoureux et fréquents car la salive est plus épaisse et l'émail plus fragile (36).

1.4 Endocrinopathies

Le syndrome de Prader-Willi est lié à un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire : 63 à 74% des patients présentent une anomalie hypophysaire à l'IRM sans qu'il n'y ait de corrélation stricte avec un déficit hormonal d'origine central (41).

1.4.1 Déficit en hormone de croissance

Le déficit en hormone de croissance (Growth Hormone – GH) concerne 40 à 100% des enfants et 40 à 70% des adultes Prader-Willi. Le mécanisme physiopathologique du déficit en GH n'est pas parfaitement bien connu mais les données récentes mettent en avant le déficit en PC1 qui a un rôle dans la maturation de la neuro-hormone Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH). Il a été démontré qu'il existait à la fois une diminution de la sécrétion de GH sur le nyctémère en plus d'une réponse insuffisante après un test de stimulation (42). De plus, le taux d'Insuline Growth Factor 1 (IGF-1) est plutôt dans les valeurs basses de la norme et le taux de GH est plus faible chez les patients Prader-Willi obèses que chez les Prader-Willi non obèses.

La taille moyenne à l'âge adulte de patients Prader-Willi non traités par GH est de 141 à 150 cm chez la femme et 148 à 162 cm chez l'homme (43).

1.4.2 Hypogonadisme

L'étiologie de l'hypogonadisme dans le syndrome de Prader-Willi est mixte, il existe une composante centrale et une composante périphérique et elle ne semble pas être corrélée au génotype (44,45).

Chez le garçon, à la mini-puberté (vers 2 à 4 mois de vie), les gonadotrophines et la testostérone restent à des taux normaux. C'est à l'âge de la puberté que ces hormones se révèlent être plus basses que la normale : la puberté débute habituellement à l'âge physiologique et évolue jusqu'au stade 3 de TANNER (volume testiculaire de 10-15 ml). Les patients sont le plus souvent infertiles : l'Inhibine B, marqueur de la spermatogénèse et de la fonction sertolienne, sera alors indosable. (46).

Chez la fille, la puberté évolue classiquement jusqu'aux stades 3 ou 4 de TANNER, seules 8 à 25% ont des ménarches spontanées. De même, les taux de LH, FSH et œstrogènes sont plus bas au moment de la puberté et il est conseillé de doser l'Inhibine B pour évaluer le potentiel de fertilité. A noter que les taux d'œstrogènes peuvent être dans les limites de la normale par aromatisation des androgènes par le tissu adipeux (47).

1.4.3 Prématuration adrénarche

Quinze à trente % des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi présentent une prématuration adrénarche avec des taux d'androgènes plus élevés pendant la puberté mais le plus souvent

normaux à l'âge adulte. Elle peut entraîner une avance d'âge osseux également favorisée par l'obésité (25).

1.4.4 Insuffisance corticotrope

La fréquence de l'insuffisance corticotrope dans le syndrome de Prader-Willi est difficile à déterminer, variable de 0% à 60%, en fonction des tests de stimulation employés (48). Les études suggèrent que le taux de cortisol de base est dans les limites de la normale mais qu'il existe un défaut d'adaptation du cortisol en cas de stress. C'est pourquoi, il pourrait être proposé aux patients une prise d'Hydrocortisone dans certaines situations comme une chirurgie ou une anesthésie (49).

1.4.5 Insuffisance thyroïdienne

La prévalence de l'insuffisance thyroïdienne est retrouvée chez 2 à 30% des individus Prader-Willi selon les études alors qu'elle est de 2% dans la population générale (46). Le fonctionnement de l'axe thyroïdien est généralement normal à la naissance. Le déficit s'installe chez les jeunes enfants et peut majorer les anomalies du développement psychomoteur, de la croissance, l'augmentation de la masse grasse et l'hypotonie, s'il n'est pas dépisté et traité (50). Une surveillance du bilan thyroïdien est proposée après introduction du traitement par GH car la T4 libre diminue par augmentation de la conversion en T3 alors que la TSH reste dans les valeurs normales (51).

1.4.6 Obésité

Comme nous l'avons développé plus haut, après une phase d'anorexie dans la petite enfance, c'est vers l'âge de 2 à 4 ans que le poids des patients commence à augmenter sans qu'ils ne majorent leurs apports énergétiques, puis surviennent, vers l'âge de 8 ans, l'hyperphagie et la diminution voire l'abolition de la sensation de satiété qui majorent le risque d'évolution pondérale vers l'obésité. Selon les études, 40-45% des enfants avec un syndrome de Prader-Willi sont en surcharge pondérale, surpoids ou obésité et 80 à 100% des adultes (52). Il s'agit d'une obésité de répartition androgéno-gynoïde, elle intéresse peu les membres. La surcharge adipeuse concerne surtout la graisse sous-cutanée et moins la graisse viscérale (25), donc le risque sur le plan métabolique semble moindre. Les enfants atteints du syndrome de Prader-Willi ont une masse grasse significativement plus importante et une masse non grasse plus faible comparativement à des sujets de même corpulence non Prader-Willi (53).

Différentes dysfonctions hormonales et neuro-hormonales semblent impliqués dans la survenue de l'hyperphagie et de l'obésité (25,52) :

- La ghréline :

Hormone orexigène, elle est sécrétée au niveau de l'estomac, son taux augmente normalement à jeun et baisse juste après un repas. Elle se fixe sur un récepteur spécifique, GHSR1, présent

notamment au niveau cérébral. Cette hormone existe sous deux formes, acylée (après l'action de la ghréline-O-acyl-transferase – GOAT), stimulant l'appétit, et non-acylée, qui au contraire l'inhibe.

La ghréline stimule, au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus, la libération de neuro-peptide Y (NPY) et du peptide lié à la protéine Agouti (AgRP), qui ont des propriétés orexigènes. Ils inhibent la sécrétion de Leptine et pourraient être impliqués dans la survenue de l'hyperphagie et de l'obésité. L'hyperactivité des NPY serait également en cause dans l'hypogonadisme et le déficit en GH. Le noyau infundibulaire contient aussi des neurones à POMC qui sont inhibés par les neurones à AgRP (47).

La ghréline active également d'autres voies neuro-hormonales comme la voie dopaminergique, la voie sérotoninergique et le système des cannabinoïdes, impliqués dans le système de la récompense.

Chez des patients Prader-Willi obèses, les taux plasmatiques de ghréline acylée sont plus élevés alors que les taux de la forme non-acylée restent comparables à ceux de sujets obèses non Prader-Willi qui ont des taux de ghréline acylée et non-acylée bas. Il a été montré que pendant la petite enfance des individus Prader-Willi, le taux de ghréline non-acylée est élevé alors que celui de la ghréline acylée est dans des valeurs normales et que le rapport s'inverse chez les sujets plus âgés (54). La forme non-acylée est donc prédominante pendant la phase anorectique alors que la forme acylée l'est lorsque l'individu développe une hyperphagie. L'hypothèse est que l'inversion de proportion entre ces deux formes joue un rôle dans le switch des phases nutritionnelles (55).

De nouvelles voies thérapeutiques impliquant le système ghréline sont à l'étude.

- L'ocytocine :

Hormone sécrétée au niveau des noyaux para-ventriculaire et supra-optique de l'hypothalamus, elle joue un rôle bien connu dans les contractions utérines, l'allaitement, dans l'attachement, les compétences sociales, elle a aussi un effet anorexigène. Sa composition peptidique est proche de celle de la Vasopressine. Il a été démontré que les patients Prader-Willi avaient un nombre réduit de neurones à ocytocine dans le noyau paraventriculaire, une quantité de récepteurs à l'ocytocine plus faible dans les régions cérébrales impliquées dans les compétences sociales et des taux plasmatiques d'ocytocine élevés (52).

Il y a eu plusieurs essais cliniques menés avec de l'ocytocine intra-nasale en traitement de courte durée : l'étude de Tauber et al. en 2017 a montré une amélioration du comportement alimentaire et de la socialisation des enfants de moins de 6 mois ayant été traités par 4 UI d'ocytocine pendant une semaine selon trois modalités différentes (un jour sur deux, une fois par jour ou deux fois par jour). L'essai clinique en crossover de Kuppens et al. chez des enfants âgés de 6 à 14 ans traités par Ocytocine (24 à 48 UI) ou placebo pendant 4 semaines, n'a mis en évidence une amélioration que dans le sous-groupe des 6-11 ans et pas chez les plus grands. L'étude de Miller et al. a montré une amélioration non significative du comportement alimentaire, de l'anxiété, des comportements répétitifs et de la socialisation chez des enfants de 5 à 11 ans traités par 16 UI d'ocytocine pendant 14 jours vs. placebo (56–58). Chez des adultes

Prader-Willi, l'étude de preuve de concept de Tauber et al. en 2011 a mis en évidence une amélioration significative, deux jours après une administration unique d'ocytocine intra-nasale, des troubles du comportement, de la tristesse, de la confiance envers les autres (59).

- La leptine :

Hormone anorexigène sécrétée au niveau du tissu adipeux, ses taux sont plus élevés chez les sujets Prader-Willi mais restent corrélés à l'excès de masse grasse. Son implication dans la survenue de l'obésité semble exclue (52).

- Le polypeptide pancréatique :

Hormone anorexigène sécrétée surtout après un repas protéiné, elle a été retrouvée à des taux plus faibles à jeun et en post-prandial chez des sujets Prader-Willi (52). Cela pourrait être dû à une anomalie du tonus vagal parasympathique (47).

- Peptides intestinaux :

Peptide YY, glucagon-like-peptide 1 (GLP1), cholecystokinine intestinal (CCK). Ils sont anorexigènes. Leurs taux et leur rôle dans la survenue de l'obésité dans le syndrome de Prader-Willi sont débattus (52).

- Le brain-derived neurotrophic factor (BDNF):

Il est impliqué dans la régulation de l'homéostasie énergétique en activant le signal de la satiété. Il a été observé que le taux de BDNF circulant était réduit. Il semblerait que la baisse du taux basal et du pic post-prandial de BDNF contribue à une persistance du signal de faim chez les patients Prader-Willi (52).

- L'adiponectine :

Adipokine qui joue un rôle dans le métabolisme des glucides et des lipides, la sensibilité à l'insuline et l'inflammation, elle semble également jouer un rôle dans la régulation de l'appétit et de l'homéostasie énergétique en stimulant la prise alimentaire à jeun et a été retrouvée à des taux supérieurs chez des sujets Prader-Willi en comparaison à des sujets contrôles (52).

- Le neuropeptide Y (NPY) :

Orexigène, il semblerait que l'absence d'expression de SNORD116 dans les neurones à NPY entraînait une sur-expression de NPY (52).

- L'orexine :

Neuropeptide orexigène, son taux est plus élevé chez les patients Prader-Willi, il contribuerait au développement des troubles du comportement alimentaire (52).

La figure 8 résume les connaissances actuelles concernant les anomalies neuro-hormonales.

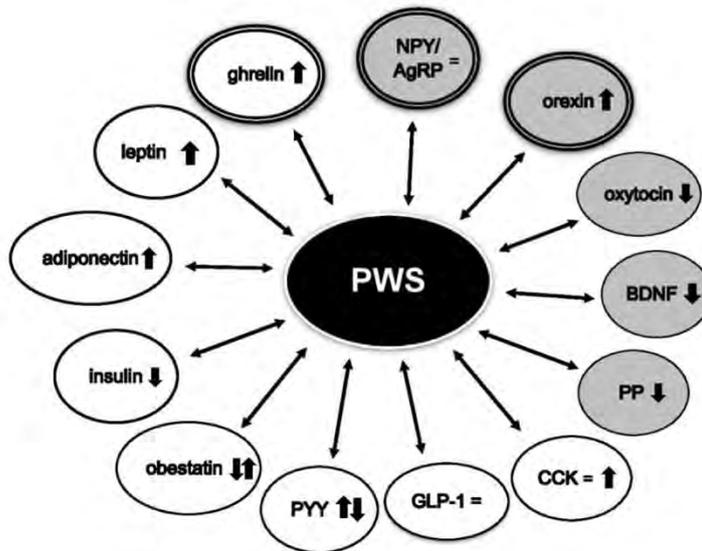


Figure 8 : anomalies neuro-hormonales dans le syndrome de Prader-Willi d'après Crino et al. (52).

L'implication physiopathologique de ces hormones n'est pas encore bien connue. Le syndrome de Prader-Willi est décrit comme un modèle de famine avec plutôt qu'une impossibilité à gérer la faim, avec une impossibilité à intégrer la sensation de satiété (60–62).

1.4.7 Complications métaboliques

Plus de 25% des adultes Prader-Willi développent un diabète de type 2, l'incidence augmente à partir de l'âge de 20 ans en moyenne, en lien avec leur âge, leur niveau d'obésité et un métabolisme altéré du glucose (meilleure insulino-sensibilité mais avec une insulinopénie relative) (38). 38% des adultes Prader-Willi seraient hypertendus et un tiers des patients Prader-Willi développent une dyslipidémie. La survenue de maladies cardio-vasculaires est responsable de 16% des décès (25). Les recommandations pour le dépistage des complications métaboliques reposent sur un dosage annuel de la glycémie à jeun, de l'hémoglobine glyquée, des transaminases hépatiques et la recherche d'anomalies lipidiques (25).

1.4.8 Ostéoporose

Chez les enfants Prader-Willi, il n'a pas été démontré de diminution de la densité minérale osseuse contrairement aux adultes chez qui, il a également été retrouvé un risque important d'ostéoporose (60-90%) et de fractures (29%). La densité minérale osseuse d'adulte Prader-Willi obèses est plus basse que celle de sujets obèses non Prader-Willi (63). La diminution de la densité minérale osseuse est liée en partie à l'hypogonadisme (63,64) et à l'hypotonie neuromusculaire. Elle est majorée par des apports faibles en calcium et vitamine D. Il semblerait que la délétion de la région critique et notamment du complexe SNORD116 ait un impact sur le métabolisme osseux (15).

1.5 Mortalité et espérance de vie

Le taux de mortalité des patients atteints du syndrome de Prader-Willi est de 3% par an.

Les pathologies respiratoires sont responsables de 50% des décès, il s'agit de la première cause de décès chez les patients Prader-Willi, aussi bien les enfants (infections respiratoires) que les adultes (insuffisance respiratoire). Viennent ensuite les pathologies cardiaques et les morts subites dans l'étude de cohorte française de patients Prader-Willi de Pacorincona et al. avec un âge médian de 30 ans au moment du décès. Dans cette étude, il n'y avait pas de différence significative selon le sexe, le sous-type génétique ou le traitement par GH (65).

Les autres études retrouvent comme principales causes de décès une insuffisance cardiorespiratoire secondaire à l'obésité, une complication du diabète de type 2, un évènement thromboembolique, une septicémie secondaire à une infection cutanée, une pneumopathie, un étouffement après l'ingestion rapide de nourriture (8% des décès), une nécrose après rupture gastrique (2%) (20,25). L'impact d'une décompensation surrénalienne aigüe a été évoquée mais reste difficilement objectivable.

1.6 Diagnostic

1.6.1 Critères diagnostiques

Holms et al. ont proposé en 1993 un score diagnostique (figure 9) en fonction de l'âge des patients et de la présence de certains signes cliniques, classés en critères majeurs (valant 1 point) ou mineurs (0,5 points) : jusqu'à l'âge de 3 ans, le diagnostic de syndrome de Prader-Willi peut être retenu si le score atteint au moins 5 points, dont au moins 4 critères majeurs. Après 3 ans, il faut que le score soit d'au moins 8 points dont au moins 5 critères majeurs.

Critères majeurs:

1. Hypotonie axiale, néonatale et infantile avec une difficulté de succion qui s'améliore progressivement avec l'âge.
2. Difficultés d'alimentation en bas âge avec nécessité d'un support nutritionnel, faible gain de poids/difficultés à maintenir un poids constant
3. Gain de poids excessif ou rapide sur les courbes de croissance poids-longueur (c'est-à-dire à plus de +2DS) après 12 mois mais avant l'âge de 6 ans ; obésité majeure en l'absence d'intervention
4. Traits caractéristiques du visage avec dolichocéphalie dans l'enfance, visage étroit ou diamètre bifrontal, yeux en amande, petite bouche apparaissant avec lèvre supérieure mince, coins de la bouche tournés vers le bas (3 ou plus requis)
5. Hypogonadisme – en fonction de l'âge, selon l'un ou l'autre des facteurs suivants :
 - a. Hypoplasie génitale (garçon : hypoplasie scrotale, cryptorchidie, petite taille de la verge et/ou testicules pour l'âge [<5e percentile] ; fille : absence ou hypoplasie sévère des petites lèvres et/ou du clitoris
 - b. puberté retardée ou incomplète avec signes pubertaires retardés en l'absence d'intervention après l'âge de 16 ans (garçon : testicules de petit volume, diminution de la pilosité, absence de changement de la voix ; fille : aménorrhée/oligoménorrhée après l'âge de 16 ans)
6. Retard global du développement chez un enfant de moins de 6 ans ; retard mental léger à modéré ou problèmes d'apprentissage chez les enfants plus âgés
7. Hyperphagie/recherche alimentaire /obsession alimentaire
8. Délétion 15q11-13 en haute résolution (>650 bandes) ou autre anomalie cytogénétique/moléculaire de la région Prader-Willi sur le chromosome, y compris la disomie maternelle

Critères mineurs:

1. Diminution des mouvements fœtaux, hypotonie néonatale, cri faible qui s'améliorent avec l'âge
2. Problèmes de comportement caractéristiques — crises de colère, accès de violence et comportement obsessionnel/compulsif ; tendance à être opposant, rigide, manipulateur, possessif et têtu ; persévérance, vol et mensonge (au moins cinq de ces symptômes sont requis)
3. Troubles du sommeil ou apnée du sommeil
4. Petite taille par rapport à la taille cible génétique avant l'âge de 15 ans (en l'absence de traitement par hormone de croissance)
5. Hypopigmentation – peau et cheveux clairs par rapport à la famille
6. Petites mains (25e percentile) et/ou pieds (10e percentile) pour l'âge
7. Mains étroites avec bordure ulnaire rectiligne
8. Anomalies oculaires (strabisme convergent, myopies)
9. Salive visqueuse épaisse avec croûtes aux coins de la bouche
10. Trouble de l'articulation
11. Grattage cutané

Résultats positifs (augmentent la certitude du diagnostic, mais ne sont pas côtés) :

1. Seuil de tolérance à la douleur élevé
2. Faible capacité à vomir
3. Trouble de la thermorégulation chez les enfants en bas âge ou altération de la sensibilité à la température chez les enfants plus âgés et les adultes
4. Scoliose et/ou cyphose
5. Adrénararchie précoce
6. Ostéoporose
7. Habiletés particulières aux puzzles
8. Examens neuromusculaires normaux

Figure 9 : critères diagnostiques d'après Holms et al. (30)

Gunay-Aygun et al. en 2001 (32) et Goldstone et al. en 2008 (25) recommandaient de proposer une analyse génétique à la recherche d'un syndrome de Prader-Willi devant la présence des signes cliniques suivants en fonction de l'âge du patient :

- De la naissance à 2 ans : hypotonie avec difficultés de succion,
- Entre 2 et 6 ans : hypotonie avec antécédent de difficultés de succion, retard global du développement, petite taille ou cassure de la croissance associée à une accélération de la courbe pondérale,
- Entre 6 et 12 ans : hypotonie avec antécédent de difficultés de succion, retard global du développement, alimentation excessive avec hyperphagie et obsession pour la nourriture, compliqués d'une obésité en cas d'absence de contrôle,
- Après l'âge de 13 ans : déficit intellectuel, alimentation excessive avec hyperphagie et obsession pour la nourriture, compliqués d'une obésité en cas d'absence de contrôle, hypogonadisme central, troubles du comportement comme des crises de colère et des troubles obsessionnels-compulsifs.

Depuis presque vingt ans, le diagnostic est fait devant une hypotonie néonatale et des troubles de la succion ce qui a diminué l'utilisation de ces scores qui gardent une valeur pédagogique.

1.6.2 Intérêts d'un diagnostic précoce

D'après Bacheré et al, un diagnostic précoce et une prise en charge multidisciplinaire semblent réduire la durée d'hospitalisation, la durée de la nutrition artificielle, améliorer le dépistage des déficits hormonaux et prévenir le retard de croissance et le développement d'une obésité (66). Dans 90% des cas, le diagnostic de syndrome de Prader-Willi est posé dans les trois premiers mois de vie. Dans l'étude de Bar et al., l'âge médian au diagnostic en France en 2013 était de 18 jours alors qu'il était d'environ 1 mois, voire jusqu'à 6 mois et demi dans les cohortes plus anciennes (1,3,4). Un diagnostic précoce permet d'informer les familles sur l'histoire naturelle de la maladie et de favoriser ainsi la mise en place d'une prise en charge adaptée pluri-professionnelle, de traitements médicamenteux précoces et l'accompagnement des familles.

1.6.3 Relation génotype-phénotype

Des études ont recherché une association entre l'anomalie génétique responsable du syndrome de Prader-Willi et certains signes cliniques. Le Tableau 1 résume les liens entre le génotype (disomie vs. délétion) et le phénotype associé.

| DUP | Délétion |
|---|---|
| Induction du travail pour l'accouchement | Hydramnios |
| Naissance post-terme ou prématurité | Petit poids de naissance |
| Nécessité de gestes de réanimation à la naissance | Hypopigmentation |
| Petite taille de naissance | Lymphœdème |
| Score Apgar faible | Ostéoporose |
| Visage moins dysmorphique | Troubles de l'articulation |
| Anémie (secondaire à des grattages péri-anaux) | Troubles du sommeil |
| Incontinence urinaire | Épilepsie (sévère ou fébrile, surtout en cas de délétion longue vers le télomère) |
| Psychose | |
| QI verbal plus élevé | |
| Somnolence diurne excessive | En cas de délétion type I, on retrouve davantage de compulsions, de déficit intellectuel, de troubles du comportement, de trouble des apprentissages, par rapport à une délétion de type II |
| Trouble du sommeil | |
| Troubles auditifs | |
| Troubles du spectre autistique | |
| Moindre sensibilité à la douleur | |

Tableau 1 : relation génotype-phénotype (20,23,39,67–69)

1.7 Prise en charge médicale multidisciplinaire

Il a été démontré qu'une prise en charge précoce et pluridisciplinaire permet d'améliorer l'histoire naturelle de la maladie, la qualité de vie, réduire les coûts médicaux, en personnalisant tout en harmonisant la prise en charge des patients atteints de ce syndrome rare (6).

En France, les Centres de Référence Maladies Rares ont été créés par la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 et mis en œuvre par le premier Plan National Maladies Rares (2005-2008). Pour le syndrome de Prader-Willi, il s'agit de la Pitié Salpêtrière et l'hôpital Marin d'Hendaye (qui fait aussi parti des Hôpitaux de Paris), et le Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse (centre coordonnateur). Le Centre de Référence fait partie de la filière DéfiScience depuis 2014. L'équipe multidisciplinaire comprend des médecins et professionnels paramédicaux, experts du syndrome et travaillant en lien avec le Centre Intégré de l'Obésité de Toulouse, des praticiens ambulatoires de proximité et les Équipes de Relais Handicap Rare. Les centres de compétence répartis sur tout le territoire travaillent en lien avec les sites du Centre de référence. Un établissement de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) spécialisé pédiatrique, le centre OCSYHTAN, a été inauguré en 2016 dans le cadre du plan obésité, en lien avec le site de Toulouse.

En France, un Plan National de Diagnostic et de Soins pour la prise en charge du syndrome de Prader-Willi a été élaboré en 2012 (70), il est en cours de mise à jour avec une publication prévue en 2021.

1.7.1 Prise en charge nutritionnelle et pondérale

Durant la première phase nutritionnelle, il est le plus souvent nécessaire d'assurer des apports alimentaires par nutrition entérale (dans 87% des cas), plutôt par sonde naso-gastrique, exceptionnellement aujourd'hui par gastrostomie. La durée de nutrition entérale est courte, environ 40 jours (61).

La famille reçoit des conseils diététiques à mettre en place le plus tôt possible, souvent dès la diversification (qui ne doit pas être retardée) : les apports glucidiques doivent se faire sous forme de glucides complexes en évitant les sucres simples, les apports protéiques et lipidiques et la quantité de fibres seront adaptés à l'âge. Il est recommandé de débiter une restriction calorique dès la phase 2a (quand le poids de l'enfant commence à augmenter) à environ 60-80% des apports nutritionnels recommandés pour l'âge avec 30% de lipides, 45% de glucides et 25% de protéines (71), soit environ 1200 à 1400 kcal/jour chez l'adulte Prader-Willi (20).

Des conseils sont donnés pour réduire les quantités consommées au repas, structurer les prises alimentaires en trois repas par jour en autorisant une collation afin d'éviter les grignotages. Des mesures pour limiter l'accès à la nourriture pourront être mises en place lorsque l'enfant a des comportements de chapardage comme fermer à clé la cuisine, les placards, le réfrigérateur (72), éviter de donner de l'argent de poche, les distraire en proposant une activité comme la danse ou le puzzle qu'ils affectionnent. Dans la mesure du possible, il faut modifier les habitudes alimentaires de toute la famille. Instaurer un cadre rassurant et une certaine routine permet de diminuer l'anxiété autour de la nourriture (11,52,62).

Concernant l'indication d'une supplémentation vitamino-calcique, il n'existe pas de recommandation, mais la supplémentation en vitamine D est systématique (73).

La chirurgie bariatrique n'a pas montré de réduction de l'hyperphagie ni de perte de poids et *a contrario* est associée à une hausse de la morbi-mortalité (25). Elle n'est pas indiquée dans le syndrome de Prader-Willi.

Les analogues du GLP1 ont montré des effets bénéfiques sur le contrôle pondéral en lien avec une diminution de l'appétit chez les patients Prader-Willi en surcharge pondérale (74).

La pratique d'une activité physique d'au moins 30 minutes par jour est recommandée, elle a montré une diminution significative de l'obésité, de l'hypersomnolence et de la fatigue musculaire (25). Il est également nécessaire de lutter contre la sédentarité au quotidien chez les individus Prader-Willi (se garer plus loin, prendre les escaliers etc) et une prise en charge en kinésithérapie et en psychomotricité est également intéressante pour développer le tonus et l'éveil musculaires (52,73).

1.7.2 Prise en charge endocrinologique

1.7.2.1 Supplémentation par hormone de croissance recombinante

a) Chez les enfants

La substitution par hormone de croissance recombinante (GH) dans le syndrome de Prader-Willi a été validée aux États-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) en juin 2000, en Europe en 2001, et est remboursée depuis 2002 en France.

Le traitement par GH est recommandé dans le syndrome de Prader-Willi, sans qu'il ne soit nécessaire de rechercher un déficit somatotrope chez l'enfant, en complément d'une prise en charge diététique, environnementale et d'un mode de vie adapté (75). Il est conseillé d'évoquer ce traitement avec la famille le plus tôt possible après le diagnostic en expliquant les bénéfices et les risques et de le débiter au moins avant la survenue de l'obésité, au mieux vers l'âge de 3 à 6 mois car il favorise la croissance du périmètre crânien (76).

Chez l'enfant atteint du syndrome de Prader-Willi, il a été démontré que le traitement par GH a amélioré la croissance staturale et le pronostic de taille à l'âge adulte (77) et ce, d'autant plus que le traitement est démarré tôt (78). Il existe des courbes de croissance adaptée à la population pédiatrique avec un syndrome de Prader-Willi. L'amélioration de la composition corporelle est bien connue avec une augmentation de la masse maigre et une réduction de la masse grasse. Les autres bénéfices décrits sont la baisse de l'indice de masse corporelle, l'augmentation de la densité minérale osseuse, surtout dans les douze premiers mois après l'instauration (79,80), l'amélioration du développement psychomoteur (81), des capacités cognitives notamment du langage (18), du quotient intellectuel (82), de la communication et des compétences de socialisation (83).

La GH améliore le profil lipidique (baisse du cholestérol total et du LDL-cholestérol, hausse du HDL-cholestérol) et la pression artérielle, mais pourrait augmenter les chiffres de glycémie et de l'insulinémie à jeun qui tendent à rester toutefois dans les limites de la normale (80).

Il est recommandé de débiter le traitement à dose progressive : environ 0,5 mg/m²/jour chez l'enfant jusqu'à la dose optimale d'1 mg/m²/jour (soit 0,035 mg/kg/jour) à adapter selon la réponse clinique et le taux de l'IGF1 (entre 0 et +2DS). Le traitement est monitoré par le dosage de l'IGF-1 et de l'IGF-BP3, 1 à 3 mois après l'introduction de l'hormonothérapie ou après chaque modification puis au moins annuellement. Le traitement est généralement bien toléré mais il est nécessaire de surveiller le bilan métabolique (glycémie, HbA1C, HOMA-IR, insulinémie, bilan lipidique), le bilan thyroïdien, la vitamine D3 et le calcium, la densité minérale osseuse et dépister la survenue ou l'aggravation d'une scoliose, au moins une fois par an (73,75).

Le traitement est contre-indiqué transitoirement en cas d'obésité sévère, d'un diabète déséquilibré, d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) sévère non traité, de psychose décompensée ou de cancer actif (75).

Il est en effet indiqué de réaliser une polysomnographie avant l'initiation et 3 à 6 mois après, puis s'il existe des signes évocateurs de syndrome d'apnées du sommeil (SAS). De même, un bilan en oto-rhino-laryngologie est nécessaire à la recherche d'une hypertrophie amygdalienne ou des végétations adénoïdes car le traitement par GH a été associé à une augmentation du risque de décès inattendu après son introduction par une hypertrophie amygdalienne et des végétations, une augmentation du métabolisme basal donc des besoins en oxygène et un état de surcharge volumique en améliorant l'état d'hydratation (84). Mais les différentes études réalisées n'ont pas mis en évidence d'association significative entre le traitement par GH et le risque de décès (13). Concernant l'aggravation de la scoliose, les études n'ont pas montré d'association significative avec le traitement par GH et il n'est pas contre-indiqué en cas de scoliose (85).

Les potentiels effets indésirables du traitement par GH décrits sont une hyperplasie lymphoïde (86), l'apparition de douleurs articulaires, de céphalées en lien avec une hypertension intracrânienne bénigne, d'œdème, une augmentation de l'insulinémie à jeun, la survenue d'une intolérance au glucose voire d'un diabète de type 2, le risque de néoplasie et d'hémorragie intracérébrale (non décrits chez les patients avec un syndrome de Prader-Willi) (46,75).

b) Chez les adultes

Chez l'adulte, le déficit en GH se définit par un pic inférieur à 3 ng/ml (inférieur à 6 ng/ml chez l'adolescent) après un test de stimulation par hypoglycémique insulinique. Les dosages d'IGF1 et d'IGFB3 ne sont pas suffisamment fiables, du fait d'une baisse physiologique avec l'âge, pour être utilisés pour le diagnostic du déficit en GH (87) mais il faut savoir que le pic de GH est plus bas en cas d'IMC et de pourcentage de masse grasse élevés (17).

Les recommandations de 2013 concernant la supplémentation par GH chez l'adulte atteint du syndrome de Prader-Willi rappelle la nécessité d'une évaluation dynamique de l'axe somatotrope avant l'initiation du traitement. En cas de déficit, la posologie du traitement est plus faible chez les adultes (0,1 à 0,2 mg par jour) avec un objectif d'IGF1 entre 0 et +2 DS. Les modalités de surveillance clinique, biologique et morphologique et les contre-indications restent les mêmes qu'en pédiatrie (75).

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la survenue d'œdème des membres inférieurs. Les études divergent au sujet des modifications des paramètres glycémiques (88).

Les différentes études sur le traitement par GH chez les adultes Prader-Willi s'accordent à un bénéfice de la supplémentation en GH sur la composition corporelle avec une augmentation de la masse maigre et une baisse de la masse grasse (masse grasse viscérale et sous-cutanée) (89–91).

Le Tableau 2 résume les bénéfices et risques potentiels significatifs du traitement par GH, chez les enfants et adultes Prader-Willi.

| Bénéfices démontrés sur | Risques potentiels |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Normalisation du périmètre crânien • Amélioration de la croissance staturale et du pronostic de taille à l'âge adulte • Amélioration de la composition corporelle : augmentation de la masse maigre et réduction de la masse grasse • Indice de masse corporelle • Densité minérale osseuse • Travail musculaire • Fatigue • Développement psychomoteur • Capacités cognitives (langage, quotient intellectuel, communication, compétences de socialisation) • Profil lipidique : baisse du cholestérol et du LDL-cholestérol, hausse du HDL-cholestérol • Pression artérielle • Qualité de vie et du bien-être psychologique • Volume et force musculaires • Tolérance à l'effort | <ul style="list-style-type: none"> • Douleurs articulaires • Œdèmes périphériques • Troubles respiratoires au cours du sommeil (SAOS) • Métabolisme du glucose (augmentation de la glycémie, insulino-résistance) |

Tableau 2, d'après Grugni et al (92) et les recommandations du groupe de travail international sur le traitement par GH recombinante dans le syndrome de Prader-Willi datant de 2013 (75).

1.7.2.2 Supplémentation par Hydrocortisone

Concernant l'insuffisance corticotrope, il n'y a pas de consensus. Si le traitement est indiqué, il est recommandé d'utiliser 30 à 50 mg/m² par jour, et procéder à une injection de 75 à 100 mg d'Hydrocortisone avant une chirurgie majeure ou une anesthésie (48).

1.7.2.3 Supplémentation par hormone thyroïdienne

Sur le plan thyroïdienne, une substitution hormonale sera prescrite en cas d'anomalie du bilan sanguin (13).

1.7.2.4 Traitement des anomalies de l'axe gonadotrope

Il n'y a pas de consensus pour la prise en charge de l'hypogonadisme. Dans la petite enfance, un traitement par hormone chorionique gonadotrope humaine (human chorionic gonadotropin – hCG) est recommandé pendant 6 semaines chez le nouveau-né garçon avec un micropénis et/ou une cryptorchidie pour laquelle une prise en charge chirurgicale s'avère le plus souvent nécessaire (76%) (93). L'hormonothérapie substitutive par Testostérone ou Oestrogènes a montré des bénéfices sur la réduction de la masse grasse, l'augmentation de la masse maigre et de la densité minérale osseuse (44,94).

Il n'existe pas de consensus concernant la prise en charge des pubertés précoces dans le syndrome de Prader-Willi qui concernerait 4% des patients (25).

Quatre cas de grossesses ont été publiés chez des patientes Prader-Willi, c'est pourquoi, l'instauration d'une contraception doit être discutée avec la patiente et son entourage : un taux d'Inhibine B supérieur à 20 pg/ml est un marqueur de fertilité. Il n'a pas été décrit de cas de paternité chez les hommes atteints du syndrome de Prader-Willi (13,95).

1.7.2.5 Prémature adrénarchie

Concernant la prémature adrénarchie, il n'y a pas d'indication à introduire un traitement médicamenteux en l'absence d'avance d'âge osseux. Dans ce cas, un traitement par Hydrocortisone peut être discuté (96). Un essai clinique avec un inhibiteur de l'aromatase est en cours d'analyse.

1.7.2.6 Traitements du diabète

Les recommandations de prise en charge des patients Prader-Willi diabétiques ne sont pas différentes de celles émises pour le diabète de type 2. Il paraît intéressant, si cette classe médicamenteuse est indiquée, bien tolérée et non contre-indiquée, de traiter les patients Prader-Willi atteints d'un diabète de type 2 par un analogue du GLP1 car en plus de l'effet régulateur de la glycémie, ces molécules diminuent l'appétit par ralentissement de la vidange gastrique (74). Aucun effet indésirable grave digestif n'a été rapporté mais il faut informer le patient et rester vigilant du fait du risque de rupture gastrique connu chez les patients Prader-Willi (97). Trois case report ont été publiés concernant l'utilisation d'un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) chez des patients Prader-Willi diabétiques avec une bonne efficacité sur l'équilibre glycémique (98–100).

1.7.3 Prise en charge neuro-psycho-comportementale

Le plus tôt possible, il faut accompagner les familles dans l'identification et la gestion des troubles du comportement afin d'apporter aux patients une réponse adaptée, à l'aide d'une prise en charge pluridisciplinaire, psychiatrique, psychologique, en psychomotricité.

Le Topiramate est un traitement utilisé pour les grattages cutanéomuqueux avec une bonne tolérance puisqu'il n'entraîne pas d'augmentation de l'appétit ni de la corpulence (101).

En cas de survenue de troubles psychiatriques selon la classification du DSM V, le psychiatre pourra prescrire la classe pharmaceutique adaptée au trouble.

Concernant les crises de colère, identifier les facteurs déclenchants les crises permet de les éviter. Des stratégies comme distraire la personne, la mettre à l'écart de la situation, lui rappeler les conséquences ou essayer de lui faire entendre raison, peuvent être utilisées pour les résoudre (102).

Des études ont mis en évidence une diminution de l'anxiété et des comportements compulsifs après un traitement par ocytocine (55–57).

Pour les troubles du langage et de la communication, le patient doit être orienté vers une rééducation orthophonique qui peut démarrer dès la naissance pour la prise en charge des troubles de l'oralité (73).

1.7.4 Troubles du sommeil

Pour la prise en charge de la narcolepsie confirmée par une polysomnographie et un test de latence, le Modafinil a montré son efficacité avec une bonne tolérance chez les patients avec un syndrome de Prader-Willi (103).

Pour la gestion des apnées du sommeil d'origine obstructive, une adénoïdectomie couplée à une amygdalectomie sont recommandées chez l'enfant lorsque ces organes sont hypertrophiés, et en cas de persistance du SAOS, un appareillage est indiqué (73).

1.7.5 Autres

Il n'y a pas de contre-indication à suivre le calendrier vaccinal (11).

Les soins dentaires doivent au mieux être réalisés tous les 3 à 6 mois (73).

Il est à noter que les patients avec un syndrome de Prader-Willi ont une hypersensibilité médicamenteuse qu'il faudra signaler notamment avant une anesthésie (104).

1.8 Sociale et éducative

La scolarité des enfants et adolescents Prader-Willi peut se faire en milieu ordinaire, souvent dans des classes adaptées (classe pour l'inclusion scolaire, CLIS, unité localisée pour l'inclusion scolaire, ULIS) ou spécialisée (institut médico-éducatif, IME, institut thérapeutique éducatif et pédagogique, ITEP) en fonction de leurs capacités cognitives et intellectuelles. De même, certains patients poursuivent une formation professionnelle et travaillent, la plupart du temps en milieu protégé (ESAT).

La majorité des patients vivent à domicile, certains vivent dans une structure adaptée (foyer d'accueil médicalisé FAM ou maison d'accueil spécifique MAS).

Les prestations de compensation du handicap se font auprès de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Les familles peuvent être accompagnées sur le plan social par des travailleurs sociaux, des équipes de relais maladies rares, les associations de patients notamment l'association Prader-Willi France.

2 La transition

La définition Larousse du mot transition est celle d'un passage d'un état à un autre, degré intermédiaire, passage progressif entre deux états, deux situations, passage graduel d'une idée ou d'un développement à un autre.

L'adolescence est une transition entre l'enfance et l'âge adulte.

Cette période est marquée par des changements physiques, psychologiques, sociaux. L'individu se forge une identité, cherche à s'autonomiser, à prendre son indépendance vis-à-vis de ses parents, à créer des liens avec ses pairs et des adultes autres que ceux faisant partie de sa famille et essaie de trouver sa voie. Ces changements peuvent générer de l'appréhension, de l'anxiété aussi bien chez les adolescents que chez leurs parents.

Ce processus n'est pas facile pour un adolescent en bonne santé mais les difficultés, l'anxiété et la détresse psychologique générées sont exacerbées en cas de pathologie chronique (105) car en plus des bouleversements précédemment cités, le jeune patient doit trouver sa place dans le parcours de soins et être capable de prendre de plus en plus de décisions pour sa santé et ses attentes, ses projets, ses espoirs, se heurtent à la réalité de cette pathologie persistante.

Le risque d'une rupture de suivi, d'une dégradation ou d'une décompensation de la pathologie, et *in fine* d'une hospitalisation sont inhérents à la transition d'une pathologie chronique.

2.1 Épidémiologie

2.1.1 Maladie chronique et adolescence

Les progrès de la médecine ont permis aux enfants et adolescents atteints de pathologie chronique d'atteindre l'âge adulte. En effet, on estime qu'environ 10% des adolescents ont une maladie chronique dans les pays industrialisés et que 90% d'entre eux atteindront l'âge adulte. En France, environ 15% des adolescents sont concernés par une maladie chronique (106).

2.1.2 Dans la littérature

La problématique de la transition est apparue il y a plus de trente ans, tout d'abord aux États-Unis et au Canada, plus récemment en France. Dans la littérature, la recherche « transition of care » met en évidence que les premiers articles sur le sujet datent des années 1980 et les publications connaissent une croissance exponentielle depuis, comme l'illustre la figure 10.

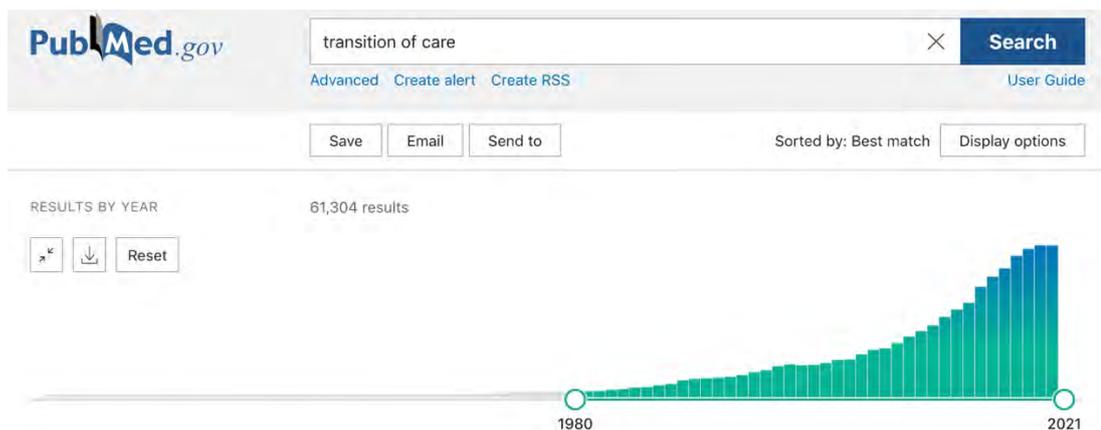


Figure 10 : nombre d'articles publiés pour la recherche « transition of care » sur PubMed

2.2 Définition et concepts

La première définition de la transition a été proposée en 1993 : « mouvement intentionnel et planifié des adolescents et jeunes adultes atteints d'un handicap physique ou d'une maladie chronique, d'une structure de soins centrée sur l'enfant, vers une structure orientée vers la prise en charge des adultes » (107). Elle a été élaborée par la Société Américaine de Médecine de l'Adolescent qui a également émis pour la première fois, les principes de la transition. Le concept de transition est différent d'un simple transfert. En effet, la notion de transfert sous-entend un évènement soudain et bref, c'est une étape qui s'intègre au parcours de transition. La transition est un processus plus long et complexe car elle survient dans cette période de multiples changements qu'est l'adolescence. C'est une étape logique dans le suivi de ces jeunes. Le groupe d'experts recommandait que les parents soient aidés à trouver une nouvelle place auprès de leur enfant, décideurs de leurs soins en pédiatrie, ils vont progressivement partager puis transférer cette responsabilité à leur enfant grandissant et en quête d'indépendance. Il invitait les équipes de pédiatrie à transmettre leurs connaissances et compétences aux équipes d'adultes moins habituées à suivre des patients atteints de ces pathologies jusqu'alors réservées à la pédiatrie, pour assurer la continuité des soins, des prises en charge optimales et fidèles aux dernières recommandations. Enfin, il recommandait une prise en charge pluridisciplinaire pour permettre une approche holistique du patient (107), ce qui est plus souvent le cas en Pédiatrie.

2.2.1 Principes fondamentaux et recommandations

La Société Américaine de Médecine de l'Adolescent a émis en 2003 les principes fondamentaux d'une transition réussie (108) :

- Les soins gagnent à être adaptés à l'âge chronologique et au niveau d'autonomie du patient,
- La transition nécessite d'être préparée et doit prendre en compte le sujet dans sa globalité : son niveau d'indépendance, ses questionnements sur la sexualité, la

consommation de toxiques, la présence de comportements à risque ou de troubles mentaux,

- Les adolescents atteints de pathologie chronique ont plus de risque de difficultés psychosociales et de retard de développement, la transition doit favoriser son autonomisation et sa responsabilisation,
- La transition est modulable et personnalisée,
- Un professionnel coordonne le processus de transition.

Les recommandations suivantes avaient alors été élaborées :

- Le pédiatre assure la coordination,
- Le développement psychosocial, l'état de santé, le niveau éducatif, les projets professionnels et le sentiment de bien-être du patient sont au cœur de la transition,
- L'implication des associations de patients et d'usagers est importante,
- Il est nécessaire que les adultes soient pris en charge par des services d'adultes et par des professionnels formés,
- Les services d'adultes se rendent disponibles pour le jeune et veillent à limiter les freins financiers ainsi qu'aux difficultés administratives qu'ils peuvent rencontrer,
- Il faut essayer de suivre les recommandations de bonnes pratiques et les faire évoluer, ne pas limiter la transition dans la durée à cause de protocoles ou politiques de santé restrictives et encourager la recherche dans ce domaine.

Il en résulte six étapes clés à mettre en œuvre pour que la transition soit réussie :

- 1) Planifier et coordonner la transition
- 2) Favoriser la formation des professionnels de santé sur la pathologie
- 3) Intégrer les soins de proximité (médecin traitant, professionnels paramédicaux libéraux...)
- 4) Mettre en place une fiche de liaison pour faciliter la transmission d'informations entre professionnels du milieu pédiatrique et adulte
- 5) Décider du déroulement de la transition en collaboration avec le patient et sa famille
- 6) Proposer les mêmes prises en charge pour les jeunes avec ou sans maladie chronique

2.2.2 Objectifs de la transition

La qualité de la relation qui se construit entre le service d'adultes et le patient conditionne l'adhésion de ce dernier à son suivi. Une observance des traitements et une adhésion aux soins optimales participent à prévenir les complications de la pathologie et ainsi à maintenir une qualité de vie et une autonomie, satisfaisantes pour le patient.

Le but recherché par la société, en sociologie, est de permettre à l'individu de s'accomplir et de s'épanouir dans toutes les sphères de sa vie. Une transition est aboutie lorsque les multiples attentes de l'adolescent et de ses parents sont satisfaites, qu'ils aient le meilleur sentiment de

bien-être possible et une appréciation globalement bonne de leur état de santé et de leur autonomie (109).

Du point de vue des professionnels de santé, le principal objectif de la transition est d'assurer une continuité des soins entre la pédiatrie et les services de soins adultes, en conservant une alliance thérapeutique avec le patient et en évitant les complications de sa maladie.

2.2.3 Facteurs influençant la transition

2.2.3.1 L'âge

Idéalement, il faudrait débiter tôt le processus de transition. Elle démarre dès lors que les familles sont informées que le patient sera un jour suivi en unité d'adultes. Dans la littérature, l'âge de la transition est variable, on retrouve l'âge de 14 ans pour l'initiation et un transfert effectif vers l'âge de 18 ans (110). Mais il semblerait que l'âge auquel débiter la transition ne soit pas un élément déterminant, il s'agit plutôt d'une période opportune marquée par la stabilité de la maladie et de l'environnement familial et social du patient. La maturité est davantage à prendre en compte que l'âge chronologique. Il convient donc de s'assurer que le développement physique et cognitif du jeune soit suffisant et qu'il s'y sente prêt (111). Il est donc nécessaire d'être flexible pour amorcer la transition (112,113).

2.2.3.2 Facteurs liés au patient

Différents facteurs liés au patient lui-même peuvent compliquer la transition. Ils ont été décrits par Morsa et al. d'après le modèle de transition de Deccache (109) :

a) Les facteurs cognitifs

Le manque d'information concernant la transition peut être un frein à celle-ci de même que le manque de connaissance sur la pathologie et son évolution, sur la sexualité et la peur de l'avenir. Pour limiter ces freins, il est recommandé d'informer le jeune sur le fonctionnement des services d'adultes, de mettre des programmes en œuvre afin d'augmenter les compétences et les connaissances des patients sur sa pathologie, de favoriser son autonomisation en proposant sa venue seul sur tout ou partie de la consultation sans toutefois mettre les parents à l'écart. Ainsi, lui et sa famille seront plus à l'aise face aux médecins d'adultes. Le jeune devient ainsi plus responsable en ayant plus de compétences, de confiance en lui et d'autonomie jusqu'à être quasiment indépendant pour la gestion de sa maladie, avant le transfert chez les adultes. Mais pour cela, il faut que le patient se sente prêt à prendre la responsabilité des décisions pour lui-même. Le niveau d'autonomie de l'adolescent est donc un élément déterminant pour la réussite de la transition (110).

b) Les facteurs psychosociaux

Le manque de confiance envers les services d'adultes, l'ambivalence entre le besoin d'indépendance et la persistance d'une nécessité de dépendance aux parents, le sentiment de ne pas se sentir encore capable de gérer sa pathologie et ses traitements ou de poser des questions aux adultes peuvent être des freins à la transition. Les sentiments d'attachement et de confiance envers l'équipe pédiatrique et la connaissance des locaux, peuvent entraîner une résistance à quitter ce monde familial et générer de l'anxiété voire de la réticence à découvrir un monde encore inconnu (114). Le jeune et ses parents ont établi une relation de confiance voire de proximité avec les membres de l'équipe pédiatrique, ils peuvent se sentir abandonnés lors de la transition et craindre de ne plus avoir de lien avec le service de pédiatrie. Pour éviter cela, il convient d'évoquer la transition le plus tôt possible avec l'adolescent et sa famille et au fil des consultations, rediscuter régulièrement de sa capacité à franchir le pas, à se responsabiliser, à prendre en charge lui-même son traitement.

c) Les facteurs sociaux

La transition implique toute la famille : les parents peuvent avoir des difficultés à quitter l'équipe de pédiatrie et à transférer leurs compétences et la prise de décision à leurs enfants. Ils ont besoin de soutien. Il faut les préparer à accepter un nouveau rôle, les aider à lâcher-prise. Ils peuvent craindre d'avoir moins d'importance et avoir la sensation de perdre de contrôle (112,113). Les parents ont un rôle clé pour faciliter la transition car ils transfèrent leurs compétences de soins à leur enfant pour qu'il devienne acteur de sa prise en charge. Mais pour cela, les parents eux-mêmes doivent faire leur transition (115). C'est un véritable défi pour les parents (110).

d) Les facteurs socio-démographiques

Le sexe masculin, l'âge jeune et appartenir à un milieu social défavorisé ont été décrits comme des facteurs de risque d'échec de la transition.

e) Les facteurs médicaux et physiologiques

L'un des objectifs du parcours de transition est de permettre au patient de devenir co-expert de sa pathologie via l'acquisition de l'autonomie et des nouvelles compétences d'auto-soins nécessaires à la gestion des traitements, parfois complexes et avec des éventuels effets indésirables, à l'anticipation de l'évolutivité de la maladie, à l'organisation du suivi. Cela a comme bénéfices la satisfaction du besoin de valorisation de l'individu, de sentiment de confiance en soi, de bien-être et d'efficacité personnelle (109,110). Centrer la transition sur le patient est un élément déterminant pour le succès de la transition en visant l'amélioration de sa qualité de vie de l'individu (116) et la satisfaction de ses besoins essentiels (117).

A l'adolescence, le cerveau se modifie, sous l'influence entre autres, des hormones de la puberté et de l'ocytocine, ce qui se traduit par des changements comportementaux tels que la recherche

de nouveauté, de récompense, une impulsivité, des comportements à risque, une plus importante sociabilité. Ces éléments sont à connaître et à prendre en compte pour travailler sur l'adhésion du jeune au programme de transition (118).

En ce qui concerne les adolescents et jeunes adultes avec une déficience intellectuelle et développementale, les recommandations de bonnes pratiques ne sont pas différentes mais la transition est vécue comme un véritable défi pour ces patients et leur famille car les attentes en termes d'implications, que requièrent le transfert dans les services d'adultes, se heurtent aux capacités cognitives et adaptatives ce qui majorent la complexité de ce processus (119).

2.2.3.3 Facteurs liés au système de soins et à l'interaction entre adolescents, parents, professionnels de santé

La préparation de la transition est très importante. En effet, la transition peut être vécue comme un événement brutal si elle n'est pas suffisamment préparée en amont. Pour cela, il semble qu'organiser des visites communes avec le pédiatre et le médecin d'adultes qui suivra le patient, visiter le service de soins d'adultes avant le transfert améliore l'adhésion du patient (114).

La prise de contact du jeune avec les soignants d'adultes peut être médiatisée par le pédiatre et en présence de ses parents. Cette première rencontre peut être l'occasion de reprendre de façon exhaustive les antécédents du jeune pour le médecin adulte qui le suivra par la suite. Il faut chercher à recueillir l'opinion de l'adolescent pour qu'il ait le sentiment de contrôler son destin et qu'il prenne un rôle actif dans l'organisation de la transition (112,113). Rencontrer les soignants d'adultes bien avant le transfert permet de construire une relation de confiance et une collaboration mutuelle. Ainsi le patient et ses proches pourront percevoir que l'approche est différente de celle qu'ils connaissent en pédiatrie, elle sera probablement plus formelle, que la durée des consultations sera limitée et que les différentes démarches seront à son initiative (110) mais peut-être plus en adéquation avec son besoin d'indépendance. Le patient peut trouver un bénéfice à la transition car il a le sentiment d'être davantage écouté et pris au sérieux par les équipes adultes, d'avoir plus de responsabilité, de pouvoir parler face à face avec le médecin alors qu'en pédiatrie, l'échange se faisait surtout avec ses parents (111,114).

Les services de soins pédiatriques ont un fonctionnement en équipe pluridisciplinaire, une vision centrée sur la famille entière et par définition, les soins sont apportés avec le consentement des parents. Alors que les services de soins adultes ont une vision plus centrée sur le patient (et moins sur la famille), et nécessitent du patient des capacités d'indépendance et autonomie. Ces deux cultures différentes peuvent générer de l'anxiété chez le jeune (113). Les pédiatres peuvent avoir des difficultés à percevoir le niveau d'indépendance acquis par leur patient qu'ils suivent parfois depuis leur plus jeune âge. A l'inverse, le médecin d'adultes peut ne pas montrer autant d'attention au mode de vie du patient et à ses projets futurs, ses attentes, l'évolution de ses besoins biopsychosociaux et éducationnels (110,113) et peut être différent à chaque rendez-vous. Ce changement d'interlocuteur dans le monde des adultes peut donner aux patients l'impression d'une manque de stabilité (114).

Les retours négatifs de patients qui ont déjà achevé la transition peuvent majorer la résistance au changement. De même que voir des patients plus âgés, plus malades peut effrayer l'adolescent. Ces difficultés sont majorées par le manque de recommandations sur la transition, les lacunes des politiques de santé, du manque de communication entre Pédiatrie et Médecine Adultes et des problèmes d'organisation (109).

A l'inverse, le fait que les professionnels de santé d'adultes peuvent s'intéresser à tous les aspects du jeune, pas seulement à son état de santé, lui témoignent de la confiance et partagent la prise de décisions avec lui, améliorent le sentiment de confiance du patient envers l'équipe adulte et en lui-même. La proximité des locaux de la pédiatrie et des services de médecine d'adultes peut faciliter pour le patient l'idée de changer de service et ainsi faciliter la transition (109).

Lorsque les équipes pédiatriques affichent une attitude positive et encourageante concernant la transition et témoignent leur confiance envers les médecins d'adultes cela facilite la transition. Favoriser la communication et la collaboration entre pédiatre et médecin d'adultes permet de mieux anticiper les besoins des patients au cours de la transition par le biais de l'élaboration d'un plan d'action, de la rédaction d'une feuille de route de transition avec un professionnel de santé qui coordonne le parcours du patient et fait le pont entre pédiatrie et médecine d'adultes (110) afin que les adolescents n'aient pas le sentiment de ne pas appartenir ni à l'un ni à l'autre des services ou au contraire, qu'il existe une certaine redondance (111).

L'idée d'une personne référente, soit un professionnel de santé, soit un patient ayant déjà achevé la transition paraît intéressante (120).

La pluridisciplinarité des équipes permet de mieux cerner les problématiques du jeune. Le médecin généraliste doit également être impliqué, de même que les professionnels paramédicaux et travailleurs sociaux qui s'occupent du jeune à l'extérieur du CHU (110).

Le délai entre le transfert et le premier rendez-vous chez les adultes est un élément clé pour l'adhésion au suivi futur, il devrait au mieux avoir lieu dans les 6 mois. Un suivi régulier en pédiatrie dans l'année qui précède la transition permet de maintenir un bon contact (121). Un suivi rapproché en pré transfert permet de renforcer la relation pédiatre/patient, de mieux préparer la transition mais aussi consolider la relation médecin d'adultes/patient qui se construit. Il est alors important de reprogrammer les rendez-vous annulés ou manqués par le jeune. En revanche, si le patient n'est pas ou que peu observant lors de son suivi en pédiatrie, c'est un facteur de risque de non adhésion au suivi chez les adultes (114).

Suris et al. a proposé une liste d'éléments clés pour une bonne transition (112,113) :

- La préparation
- La coordination entre les services de pédiatrie et de médecine d'Adultes
- L'implication du médecin traitant

- L'intérêt de Clinique de transition ou de consultation conjointe pédiatre/médecin d'Adultes ou d'une alternance pédiatre/médecin d'Adultes bien que cela nécessite une bonne organisation et coordination des discours
- L'utilité d'un professionnel qui a le rôle de Coordinateur

2.2.3.4 Questionnaires

Des questionnaires validés en français ont été élaborés pour analyser le sentiment de préparation du jeune à entrer en phase de transition : STARx (122,123), SMART (124), TRAQ (125), TR(x)ANSITION (126), Am I on trac (127), TRANSITION-Q (128). Ce sont des questionnaires génériques, qui interrogent les connaissances et compétences du jeune sur sa maladie et ses capacités de gestion, ainsi que sur la maturité psychique et les habiletés sociales.

2.3 Les clés pour réussir la transition

2.3.1 Étapes clés de la transition

A la suite d'une réunion internationale d'Endocrinologues experts en transition, une feuille de route avec les étapes clés de la transition a été élaborée (129) :

- Questionner le jeune patient et ses parents à propos de leurs sentiments et de leurs préoccupations, comprendre le besoin d'indépendance du patient, inclure les parents dans le processus de transition, aider le patient à s'impliquer dans sa prise en charge en l'incluant à ce duo pédiatre-parents qui jusque-là avait la parole, pour petit à petit décaler le dialogue vers un duo patient-médecin adulte (quand l'autonomie du jeune le permet).
- Instaurer une collaboration étroite entre les services de soins pédiatriques et d'adultes car les différences de compétences et les ressources organisationnelles peuvent constituer un frein à la réussite de la transition des patients.
- Élaborer un programme de transition structuré, aborder la transition assez tôt au cours de la prise en charge et discuter des modalités et des résultats attendus de la transition en amont de celle-ci.
- Identifier un coordonnateur de soin pour aider les patients et leur famille à se repérer dans ce parcours.
- Surveiller l'évolution des paramètres cliniques, biologiques ou morphologiques spécifiques de la pathologie, la qualité de vie et l'adhésion des patients au cours de la transition.
- Limiter le nombre de patient perdu de vue en utilisant des moyens modernes pour faciliter le suivi de ces jeunes.

2.3.2 Indicateurs de réussite de la transition

L'étude de Suris et al. a permis de proposer des indicateurs pour guider la réussite d'un parcours de transition (113) :

- Pas de patient perdu de vue
- Pas de consultation manquée
- Relation de confiance construite avec les équipes d'Adultes
- Développement des capacités d'autogestion
- Première visite chez les Adultes dans les 3 à 6 mois après le transfert
- Satisfaction de la famille
- Pas de passage aux urgences
- Stabilité ou amélioration des paramètres de surveillances de la maladie

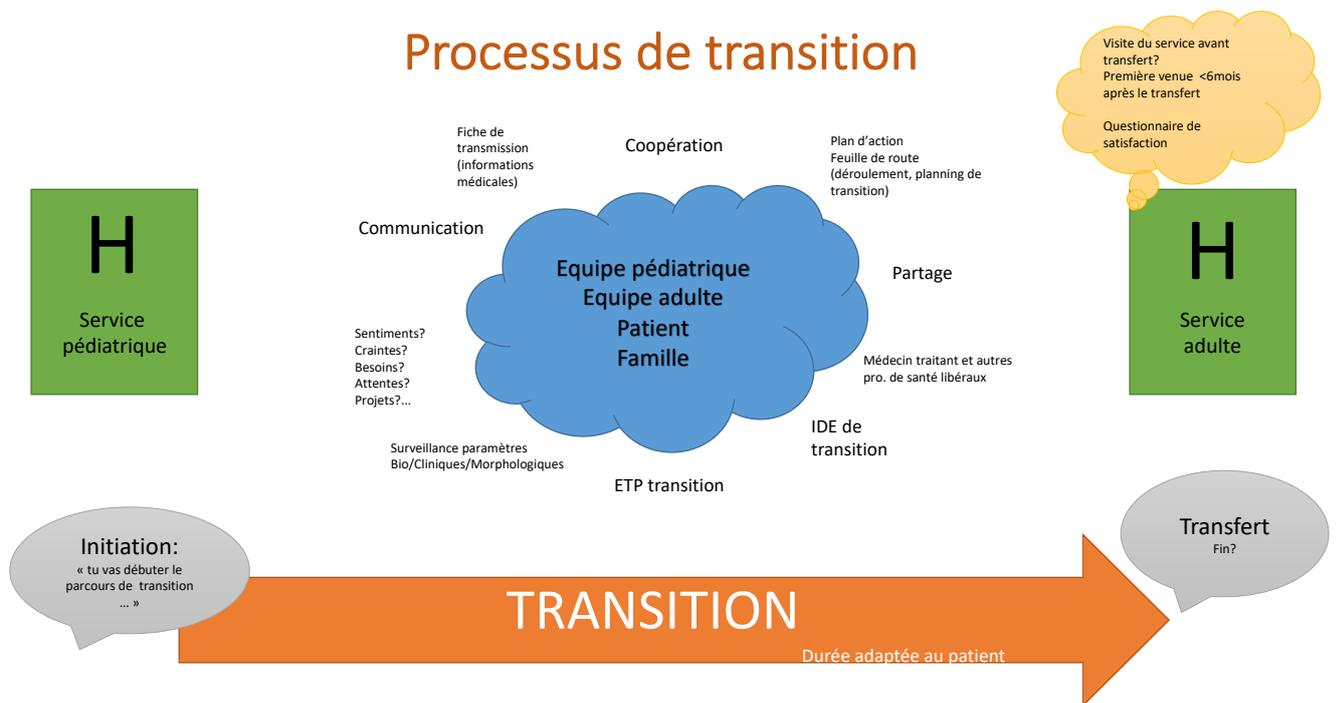
2.3.3 Programmes d'éducation thérapeutique centrés sur la transition

Des programmes d'éducation thérapeutique centrés sur la transition ont ainsi vu le jour. En endocrinologie, la plupart ont d'abord concerné le diabète de type 1.

En France, on peut citer le programme d'éducation thérapeutique mis en place par le service d'endocrinologie diabétologie nutrition de la Pitié Salpêtrière concernant les pathologies endocriniennes chroniques : les jeunes patients sont adressés par leur pédiatre vers ce service où ils seront dorénavant suivis et bénéficient d'un parcours de transition adapté à leurs besoins avec des séances d'éducation collectives et/ou individuelles. Ils sont accompagnés sur les plans médicaux, sociaux, psychologiques par une équipe pluridisciplinaire et un agent coordonne le parcours (130,131).

2.4 Schéma de la transition

L'infographie 1 permet de visualiser plus concrètement le concept du parcours de transition.



Infographie 1, adaptée de Singh et al. (132) : parcours de transition

2.5 Transition et syndrome de Prader-Willi

Les modalités de la transition des patients suivis pour un syndrome de Prader-Willi ne sont pas différentes : nécessité d'une approche pluridisciplinaire et coordonnée entre la pédiatrie et la médecine d'adultes pour conserver une même vision de la prise en charge de ces patients notamment en ce qui concerne l'alimentation et les troubles psychiatriques.

Pour Crinó et al., la transition des patients Prader-Willi doit être soigneusement préparée et être l'occasion de prendre en compte leur projet professionnel et leur besoin, à un certain degré, d'indépendance. Ceux-ci seront adaptés à leurs capacités cognitives et à leur environnement. L'un des enjeux de la transition dans cette population est la perte de poids ou le maintien d'un poids normal, pour limiter la survenue des complications liées à l'obésité. Le lien avec le psychiatre est essentiel car la prévalence des pathologies psychiatriques augmente à l'adolescence chez les patients Prader-Willi (133).

Paepegaey et al. ont étudié l'impact de la transition chez les individus Prader-Willi ayant bénéficié d'un processus de transition. Les recommandations de bonnes pratiques ne sont pas différentes pour ce syndrome que pour les autres pathologies chroniques mais la transition apparaît plus complexe, du fait de l'aggravation à l'adolescence des troubles du comportement et des pathologies psychiatriques chez ces patients. Il est rappelé l'importance d'une collaboration précoce et étroite entre pédiatres et endocrinologues d'adultes afin de favoriser le partage d'informations et de conseils, notamment sur l'alimentation (134), d'impliquer les patients et leur famille dans le processus de transition. La transition doit prendre en compte les aspects endocriniens mais aussi sociaux et psychologiques pour être plus efficiente, au sein d'une équipe pluridisciplinaire, pédiatrique ou adulte (135).

2.5.1 Au CHU de Toulouse

Au CHU de Toulouse, c'est à partir de 1996 qu'un parcours de transition a été initié entre les services d'endocrinologie pédiatrique et adulte, initialement pour les patients suivis pour un déficit somatotrope ou un syndrome de Turner. Cette collaboration s'est par la suite développée pour les patients pris en charge pour une tumeur cérébrale avec retentissement endocrinien et pour l'obésité commune ou syndromique.

La transition des patients atteints du syndrome de Prader-Willi est coordonnée par le service de pédiatrie. La première rencontre du patient et de sa famille avec l'endocrinologue adulte se fait lors d'une hospitalisation ou d'une consultation, en présence de l'endocrinologue pédiatre. Cette première prise de contact est l'occasion de discuter de l'organisation du suivi chez les adultes, des modalités pratiques de venue à l'hôpital et pour le patient et sa famille, de poser toutes les questions qu'ils souhaitent. Un psychiatre a rejoint l'équipe adulte, il voit en consultation le jeune patient et son entourage à chacune de leur venue.

3 Problématique

Ce travail de thèse s'est intéressé à la transition des patients atteints du syndrome de Prader-Willi. C'est une étape cruciale au cours de la vie des patients avec des changements importants, notamment sur le plan médical. La place de la GH dans l'arsenal thérapeutique a plus particulièrement été étudiée.

Il s'articule en deux parties.

La première partie s'est intéressée à recueillir le vécu, le ressenti, des patients et de leur famille au cours de ce transfert du service de Pédiatrie vers les services de médecine d'Adultes, au CHU de Toulouse, centre de référence de cette pathologie.

La seconde partie a étudié l'impact du traitement par hormone de croissance sur les paramètres anthropométriques et métaboliques, au moment de la transition.

PATIENTS ET METHODES

1 Types d'études et patients

Ce travail de thèse a comporté deux parties :

- Une étude qualitative sur le vécu des patients et de leur famille au sujet de la transition,
- Une étude descriptive rétrospective.

Une cohorte de soixante-dix patients a été constituée, trente-sept femmes et trente-trois hommes, suivis au CHU de Toulouse pour un syndrome de Prader-Willi, âgés de 14 à 31 ans (nés entre 1989 et 2005) lorsque le recueil de données les concernant a été réalisé, entre juin 2019 et mars 2020.

Les critères d'inclusion étaient :

- Avoir un syndrome de Prader-Willi confirmé génétiquement,
- Être suivi en Endocrinologie Pédiatrique du CHU de Toulouse
- Avoir bénéficié d'un bilan de fin de croissance c'est-à-dire arrêt du traitement par GH depuis au moins un mois avant la réalisation d'un test de stimulation à la recherche d'un déficit somatotrope alors que la période pubertaire s'était achevée (au plan clinique) et que la taille adulte était atteinte (vitesse de croissance < 2 cm/an).

Treize patients nés entre 2002 et 2005 ont été exclus car ils n'avaient pas encore réalisé ce bilan et deux patients ont été exclus car ils n'étaient venus au CHU de Toulouse qu'une seule fois.

Au total, les données cliniques et biologiques de cinquante-cinq patients, trente femmes et vingt-cinq hommes, ont été analysées.

La figure 11 présente le diagramme de flux ainsi constitué.

Les patients ont été répartis en trois groupes selon qu'ils ont durablement arrêté le traitement par GH à l'issue du bilan de fin de croissance (groupe GH arrêtée), ou qu'ils l'aient repris après un arrêt d'au moins douze mois (groupe GH reprise), ou que la substitution somatotrope n'ait pas été arrêtée ou arrêtée moins de douze mois (groupe témoin).

S'agissant d'une étude n'impliquant pas la personne humaine, conformément aux dispositions du décret n°2017-884, l'accord du Comité de Protection des Personnes n'a pas été nécessaire.

La note d'information élaborée par le CHU de Toulouse relative aux études hors loi Jardé a été mise à disposition des patients.

1.1 Étude qualitative

Pour recueillir le vécu des patients et de leur famille au moment de la transition, un questionnaire a été élaboré (ANNEXE I) : il comportait deux parties, une à remplir par le patient lui-même, l'autre par son entourage, le plus souvent ses parents.

Les patients concernés par cette étude étaient ceux suivis en Endocrino-pédiatrie puis dans les services d'Endocrinologie, de Diabétologie ou de Nutrition, du CHU de Toulouse, quelle que soit la poursuite de leur traitement par GH ou non.

Les familles ont été contactées au cours de la période septembre-octobre 2020 par téléphone à partir des coordonnées (numéro de téléphone ou mail) renseignées sur Orbis, le logiciel médical du CHU de Toulouse.

Au total, vingt-cinq familles ont été contactées.

Treize familles ont répondu favorablement à notre sollicitation et ont accepté de participer à cette étude après avoir reçu des explications, lors d'une conversation téléphonique ou par mail, sur le sujet de la thèse et les modalités de réponse au questionnaire. Il leur a été envoyé soit par mail soit par courrier postal, selon leur convenance, aucune n'a souhaité répondre par téléphone.

Les autres familles n'ont pas répondu au questionnaire malgré une phase de relance en décembre 2020, certaines avaient initialement donné leur accord pour participer et d'autres n'avaient pas donné suite dès le premier appel téléphonique ou mail.

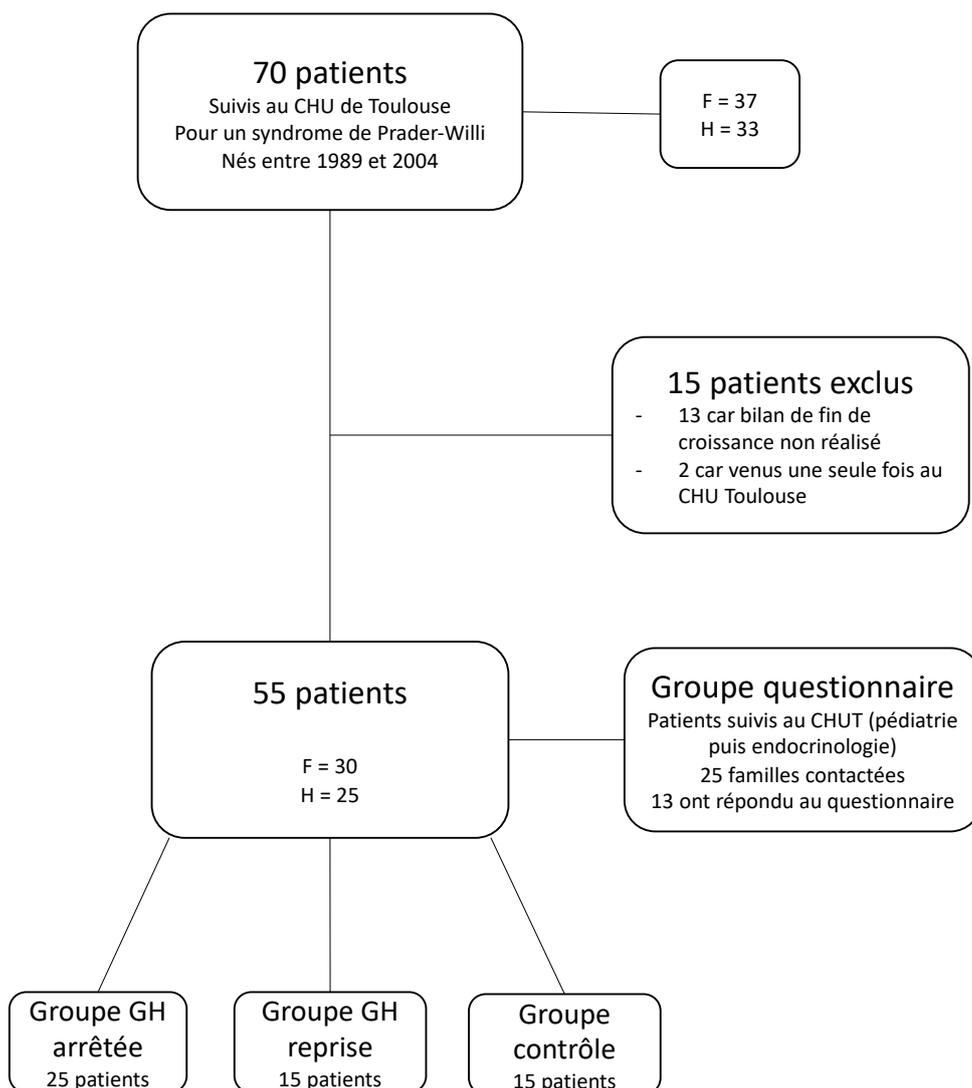


Figure 11 : Diagramme de flux

1.2 Étude descriptive

Les données collectées concernaient :

- Le type de mutation génétique responsable du syndrome de Prader-Willi
- L'âge au moment du diagnostic du syndrome de Prader-Willi
- La recherche d'un déficit somatotrope en pédiatrie : date, type de test de stimulation utilisé, résultat (pic GH en mU/L)
- L'arrêt du traitement par hormone de croissance : date d'arrêt, date du bilan de fin de croissance, type de test de stimulation utilisé, résultat (pic GH en ng/ml), durée de l'arrêt
- La reprise du traitement par GH : date, éléments pris en compte pour décider de la reprise (IGF1, composition corporelle, poids)
- Les autres traitements hormonaux poursuivis, en pédiatrie et à l'âge adulte
- Les données anthropométriques : la composition corporelle et l'ostéodensitométrie ont été mesurées par absorptiométrie biphotonique, au moment du bilan de fin de croissance et douze mois après
- Les données métaboliques : glycémie à jeun, insulinémie à jeun, HbA1c, insulino-résistance (par le calcul de l'HOMA-IR = insuline à jeun (mUI/ml) x glycémie à jeun (mmol/l) /22,5), bilan lipidique (triglycérides, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol), tour de taille
- Le déroulement de la transition : organisation de la transition (vers le CHU de Toulouse ou un autre CHU), modalités selon lesquelles le patient a rencontré le médecin d'Adultes (date, lieu, nom du médecin d'Adultes), durée de la période de transition, modalité du suivi depuis la fin de la transition (médecins d'Adultes, lieu, date), perte de vue

2 **Analyses statistiques**

Les résultats ont été exprimés en nombre de sujets et pourcentages pour les variables qualitatives, en moyenne \pm écart type pour les variables quantitatives.

Les moyennes des variables quantitatives, pour des comparaisons simples (avant et 12 mois après l'arrêt de la GH dans un groupe), ont été comparées :

- Pour les comparaisons de séries indépendantes en utilisant le test T de Student pour des séries indépendantes. Le test U de Mann-Whitney lorsque les variables étudiées n'autorisaient pas l'utilisation d'un test paramétrique.
- Pour les comparaisons de séries appariées en utilisant le T test de Student pour séries appariées. Le test de rangs de Wilcoxon a été utilisé lorsque les variables n'autorisaient pas l'utilisation de test paramétrique (en raison de la faible taille de l'effectif).

Lorsqu'il s'agissait de comparaisons multiples (plus de deux groupes), les moyennes des variables quantitatives ont été comparées en réalisant une analyse de variance (ANOVA à 1 facteur) à mesures répétées ou un test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les données statistiques ont été traitées à l'aide des logiciels Excel et Graphpad Prism (Version 9.0.2).

Les analyses régression linéaire ont été effectuée grâce au logiciel Graphpad Prism (Version 9.0.2).

Le seuil de significativité a été fixé à 5% (valeur p).

RÉSULTATS

1 Données des patients de la cohorte

1.1 Caractéristiques des patients de la cohorte

Le tableau suivant (tableau 3) décrit les caractéristiques des 55 patients Prader-Willi de la cohorte.

| | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| Age (années) | 22,3 ± 4,5 | |
| Nombre F / M (%) | 30 (55%) / 25 (45%) | |
| Nombre délétion / disomie / autre (%) | 36 (65%) / 16 (29%) / 4 (7%) | |
| Poids (kg) | 82,8 ± 25,8 | |
| Taille (m) | 1,62 ± 0,10 | |
| IMC (kg/m ²) | 31,7 ± 10,9 | |
| Substitutions hormonales | | |
| Somatotrope : | | |
| - Âge d'introduction (années) | 6,1 ± 4,3 | |
| - Déficit : enfance / bilan d'arrêt (%) | 47 / 44 | |
| Autres : enfance / âge adulte (%) | | |
| - Thyrotrope | 74,5 / 43,6 | |
| - Corticotrope | 61,8 / 18,2 | |
| - Gonadotrope | 65,5 / 45,5 | |
| | Bilan d'arrêt | 12 mois après l'arrêt |
| Paramètres métaboliques : | | |
| - HbA1c (%) | 5,5 ± 0,3 | 5,4 ± 0,3 |
| - Glycémie à jeun (g/l) | 0,75 ± 0,1 | 0,8 ± 0,1 |
| - Insulinémie à jeun (mUI/l) | 10,6 ± 6,9 | 9,8 ± 6,6 |
| - HOMA-IR | 2 ± 1,3 | 1,9 ± 1,3 |
| - LDL-c (g/l) | 1 ± 0,3 | 0,88 ± 0,3 |
| - HDL-c (g/l) | 0,57 ± 0,1 | 0,59 ± 0,2 |
| - Triglycérides (g/l) | 0,88 ± 0,4 | 0,83 ± 0,4 |
| - Tour de taille (cm) | 86 ± 12 | 88 ± 26 |
| IGF-1 entre 0 et +2 DS (%) | 21,8 | 25,5 |
| Composition corporelle : | | |
| - Masse grasse (kg) | 28,3 ± 12,2 | 34,3 ± 13,8 |
| - % de masse grasse | 40 ± 9,6 | 44,6 ± 7,1 |
| - Masse maigre (kg) | 35,1 ± 6,8 | 37 ± 6,0 |
| Ostéodensitométrie : | | |
| • DMO rachis lombaire | | |
| - g/cm ² | 1,081 ± 0,105 | 1,117 ± 0,125 |
| - Z score | -0,4 ± 0,9 | -0,7 ± 1,0 |
| • DMO totale | | |
| - g/cm ² | 1,087 ± 0,079 | 1,137 ± 0,073 |
| - Z score | -0,1 ± 1,1 | -0,2 ± 0,8 |

Tableau 3 : caractéristiques de la cohorte de patients Prader-Willi nés entre 1989 et 2004, suivis au CHU de Toulouse

Il s'agit de jeunes adultes, l'âge moyen est de 22 ans environ, l'âge médian de 21 ans.

Parmi ces cinquante-cinq patients, trois ont un diabète de type 2 dont un seul est traité par une insuline lente, un est connu pour une hyperglycémie modérée à jeun et un patient a un diabète de type 1. Deux sujets ont une hypertension artérielle traitée. La présence d'un tabagisme actif n'est connue que chez un seul patient. Cinq cas de syndrome d'apnées du sommeil sévère nécessitant un appareillage ont été répertoriés, ainsi qu'un cas de stéatopathie métabolique sans fibrose.

Seize patients ont au moins un traitement psychotrope et six patients sont traités par Modafinil pour une narcolepsie, à l'âge adulte.

Dans l'enfance, cinq patients ont bénéficié d'une chirurgie pour leur scoliose, trois autres ont eu un corset, un a eu une chirurgie de varisation fémorale avec mise en place d'une butée acétabulaire et un patient a suivi un traitement pour une ostéoporose sévère non fracturaire par Biphosphonate.

Quatre patients ont bénéficié d'une chirurgie de strabisme.

Trois cas de puberté précoce traitée par Triptoreline DECAPEPTYL^o ont été retrouvés.

Dans cette cohorte, un cas de syndrome de Klinefelter est connu ainsi qu'une patiente en aménorrhée primaire.

1.1.1 Causes d'arrêt et de reprise de la GH

Les causes décrites d'arrêt de la substitution somatotrope, mise à part l'arrêt un mois avant le bilan de fin de croissance, sont la survenue d'une intolérance au glucose (N=1), d'une protéinurie (N=1) chez l'un des patients ayant un diabète de type 2, l'augmentation du poids en l'absence d'un suivi régulier (N=1), des troubles majeurs du comportement (N=1), l'absence de bénéfice statural (N=1), une mauvaise observance (N=6).

Les raisons de reprise du traitement par GH sont la persistance d'un déficit au bilan de fin de croissance pour les patients l'ayant arrêté moins de 12 mois et pour ceux l'ayant interrompu au moins 12 mois, les propositions de reprise retrouvées sont une IGF1 basse (N=3), l'augmentation du poids et/ou de la masse grasse (N=5) ou la réalisation d'un nouveau test de stimulation à distance qui s'est avéré déficitaire (N=1).

Il a été proposé de réintroduire une substitution somatotrope à cinq autres patients qui l'ont refusée.

1.1.2 Informations sur la transition des patients de la cohorte

Les informations recueillies au sujet de la transition ont permis de constater que trente-six patients avaient achevé leur transition, trente-trois au CHU de Toulouse et trois dans un autre CHU (un au CHU de Tours et deux à l'APHP). Néanmoins, sept patients qui avaient pourtant

fini la transition et étaient suivi par un service d'adultes au CHU de Toulouse ont été perdus de vue.

Les informations sur les modalités de la transition de deux patients n'ont pas été trouvées c'est-à-dire que la prise en charge de ces patients après leur suivi en endocrino-pédiatrie au CHU de Toulouse n'ont pas été retrouvées dans le dossier médical informatisé.

Cinq patients ont rencontré le médecin d'adultes lors d'une venue en pédiatrie, c'est-à-dire que la phase de transition a été initiée : deux patients nés en 1997 ont rencontré le médecin d'adultes, l'un en 2014 et l'autre en 2016, et ne sont pas revenus au CHU par la suite, les trois autres patients sont nés entre 2001 et 2003 et ont débuté la transition entre fin 2018 et fin 2019.

Douze patients, nés entre 2000 et 2004, n'ont pas encore amorcé le processus de transition (ils n'ont pas encore rencontré de médecin d'adultes). Parmi ces patients, le suivi à l'âge adulte est envisagé vers un autre CHU que celui de Toulouse pour trois d'entre eux.

1.1.3 Évolution pondérale depuis le début de la transition

Sur la période allant du début de la transition à la dernière venue au CHU de Toulouse, dix patients ont maintenu un poids stable, alors que le poids a augmenté chez dix-neuf patients, parfois de plus de trente kilos, et trois patients ont réussi à perdre du poids, environ une dizaine de kilos.

2 Résultats concernant l'étude qualitative : vécu de la transition

2.1 Population ayant répondu au questionnaire

Le tableau 4 montre les caractéristiques des patients Prader-Willi adultes ayant répondu au questionnaire sur le vécu de la transition (N=13).

| | | |
|---|-------------------------|----------------------|
| Age (années) | 24,6 ± 4,1 | |
| Nombre F / M (%) | 5 (38) / 8 (62) | |
| Nombre délétion / disomie / autre (%) | 8 (62) / 4 (31) / 1 (8) | |
| Poids (kg) | 85,5 ± 24,4 | |
| Taille (m) | 1,63 ± 0,10 | |
| IMC (kg/m ²) | 31,5 ± 7,0 | |
| Substitutions hormonales | | |
| • Somatotrope : | | |
| - Âge début (années) | 6,6 ± 4,0 | |
| - Déficit : enfance / bilan d'arrêt (%) | 31/38 | |
| - Reprise (%) | 62 | |
| • Autres : enfance/à l'âge adulte (%) | 85/69 | |
| - Thyrotrope | 54/31 | |
| - Corticotrope | 77/85 | |
| - Gonadotrope | | |
| | Bilan d'arrêt GH | 12 mois après |
| Paramètres métaboliques : | | |
| - HbA1c (%) | 5,3 ± 0,3 | 6 ± 0,9 |
| - Glycémie à jeun (g/l) | 0,8 ± 0,1 | 0,9 ± 0,1 |
| - Insulinémie à jeun (mUI/l) | 12,8 ± 9,6 | 9,2 ± 2,3 |
| - HOMA-IR | 2,3 ± 1,8 | 1,9 ± 0,4 |
| - LDL-c (g/l) | 0,83 ± 0,3 | 0,8 |
| - HDL-c (g/l) | 0,67 ± 0,3 | 0,6 |
| - Triglycérides (g/l) | 1 ± 0,5 | 1,1 ± 0,5 |
| - Tour de taille (cm) | 87 ± 14 | 92 ± 13 |
| Poids (kg) | 69,8 ± 12,9 | 76,1 ± 15 |
| IGF1 entre 0 et +2 DS (%) | 23,1 | 30,8 |
| Données anthropométriques : | | |
| • Composition corporelle | | |
| - Masse grasse (kg) | 24,2 ± 7,3 | 30,4 ± 8,4 |
| - % masse grasse | 36,1 ± 8,7 | 42,7 ± 6,5 |
| - Masse maigre (kg) | 34,8 ± 8,1 | 37,0 ± 6,0 |
| • Ostéodensitométrie | | |
| - Rachis lombaire | | |
| g/cm ² | 1,027 ± 0,118 | 1,100 ± 0,112 |
| Z score | -0,9 ± 0,9 | -1 ± 1 |
| - DMO totale | | |
| g/cm ² | 1,086 ± 0,096 | 1,134 ± 0,097 |
| Z score | -0,7 ± 1,3 | -0,4 ± 1 |

Tableau 4 : caractéristiques des patients ayant répondu au questionnaire

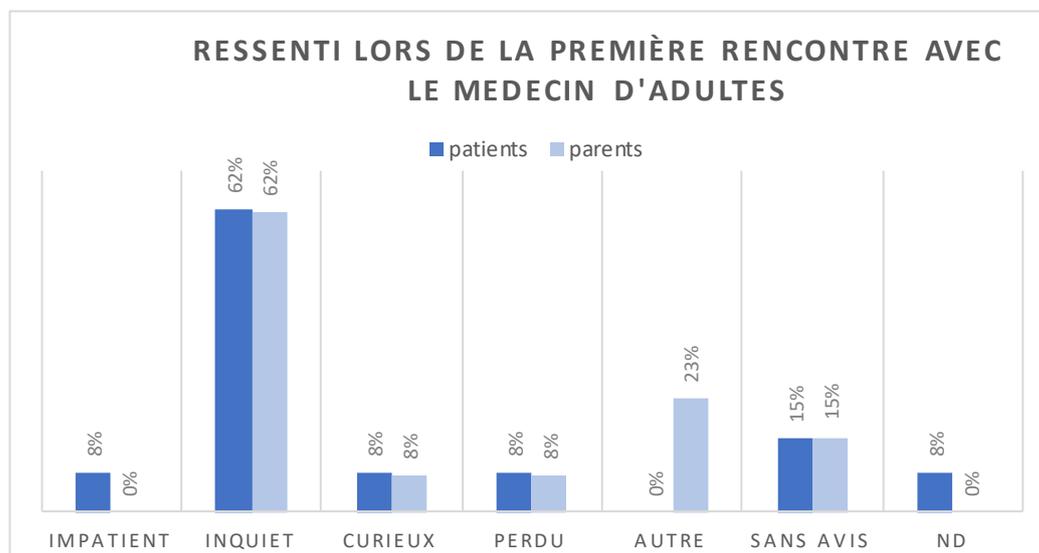
Il s'agit d'un échantillon de patients dont les caractéristiques ne sont pas significativement différentes des patients de la cohorte initiale dont il est issu (données non montrées).

Les patients ont également été interrogés sur leur mode de vie : sept vivaient à domicile, cinq dans un foyer d'accueil médicalisé (FAM) et un dans une maison d'accueil spécialisée (MAS). Cinq patients travaillaient en établissement et service d'aide par le travail (ESAT).

2.2 Résultats des réponses du questionnaire

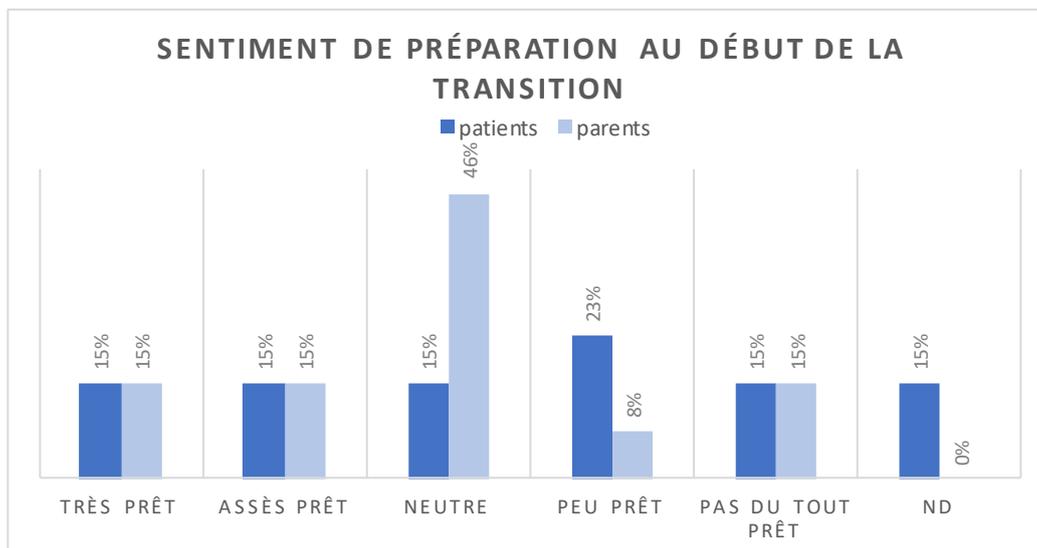
Les quatre premières questions cherchaient à déterminer si les patients et leur entourage se rappelaient de l'organisation de la transition : 46% des patients et 23% des parents n'avaient pas de souvenir de la date du début de la transition ou de la date du premier rendez-vous dans le service adulte (considéré comme la date du transfert et de la fin de la transition). La plupart des familles (62% des patients, 77% des parents) se souvenaient que la première rencontre avec le médecin d'adultes a eu lieu dans le service de pédiatrie en présence du pédiatre et tous les patients avaient été accompagnés lors de cette consultation par au moins l'un de leurs parents.

A l'approche de cette première rencontre avec le médecin d'adultes, une majorité de patients et des parents se sentaient inquiets. Les autres parents se disaient « *sans stress ni inquiétude* » ou « *rassurés car la transition se faisait au CHU de Toulouse, et au Centre de Référence du syndrome de Prader-Willi* », sans avis, curieux ou perdus. Ils avaient perçu que leur enfant était inquiet (62%) ou bien curieux (23%) ou encore impatient (15%) en vue du début de la transition (question 5).

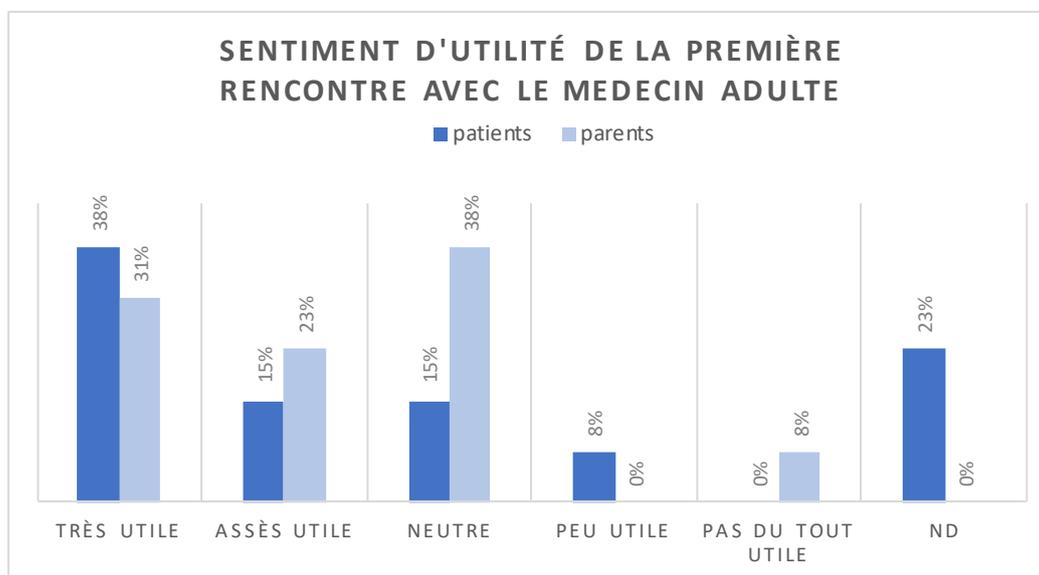


Question 5 : *Qu'avez-vous ressenti au moment de cette première rencontre avec le médecin d'adultes ?*

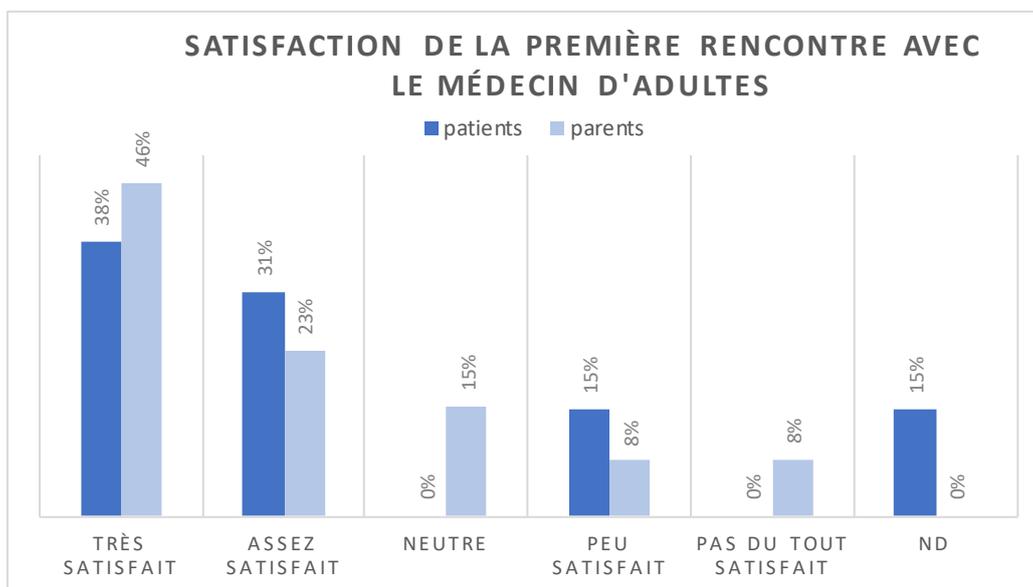
En majorité, les familles ne se sentaient pas suffisamment prêtes pour amorcer la transition (question 6) mais étaient satisfaites de l'organisation de cette première rencontre (question 8) et la plupart des patients l'avaient trouvée utile (question 7). Des patients ont pu écrire « *qu'il était plus facile de parler avec le médecin d'adulte* » et des parents ont témoigné de leur « *satisfaction du lien qui existe entre les services d'Endocrinologie Pédiatrique et Adultes au sein du CHU de Toulouse ce qui facilite la continuité des soins* ».



Question 6 : Vous sentiez vous prêt c'est à dire suffisamment préparé et informé au moment d'amorcer cette période de transition ?

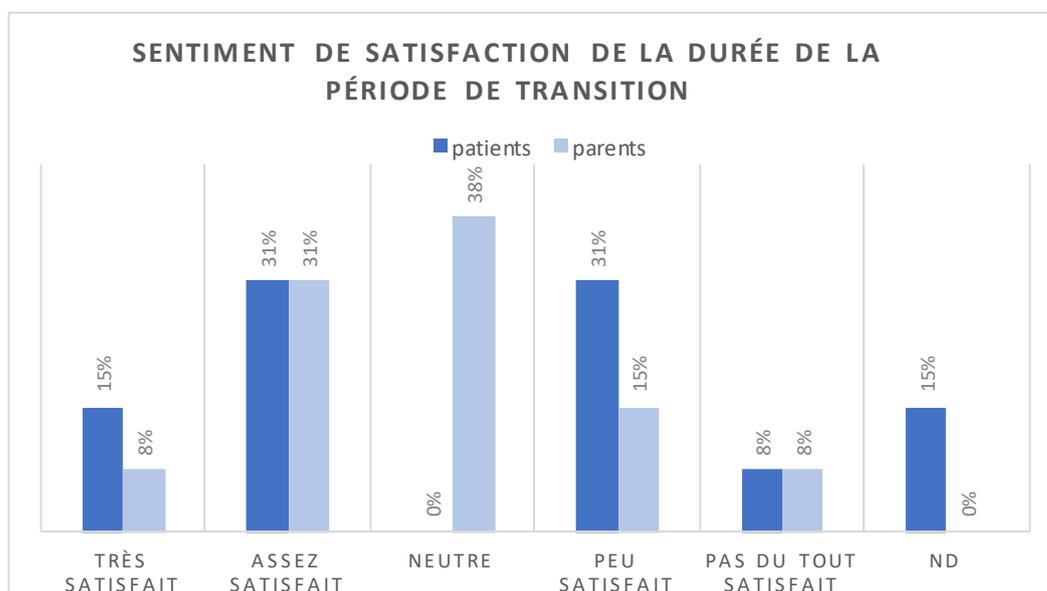


Question 7 : Avez-vous trouvé cette première rencontre avec le médecin d'adultes utile ?



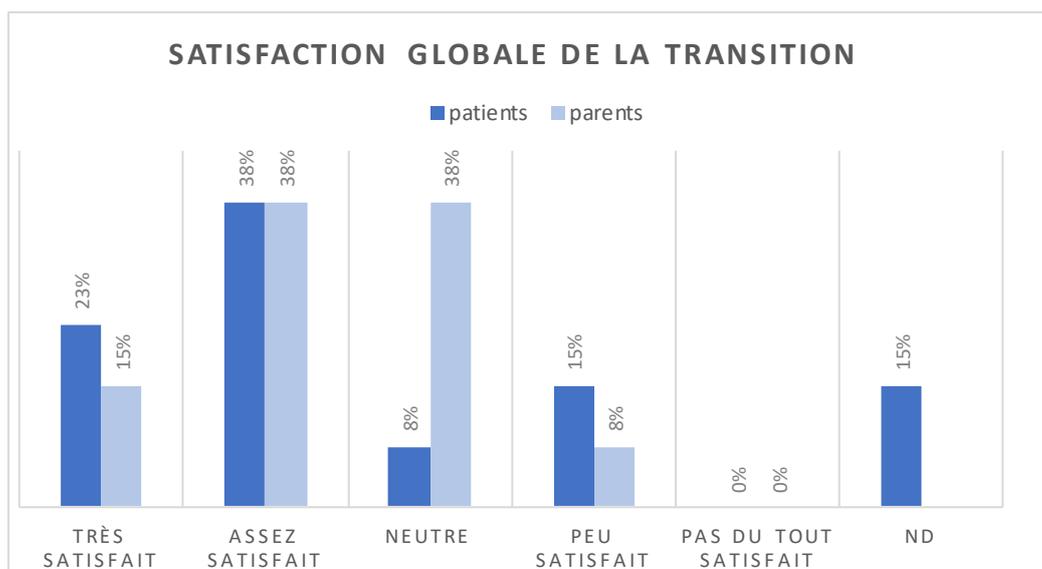
Question 8 : Êtes-vous satisfait des modalités de cette 1ère rencontre avec le médecin d'adultes ?

Concernant la durée de la période de transition, 46% des patients étaient plutôt satisfaits, 39% plutôt insatisfaits (deux patients n'ayant pas répondu) alors que 61% des parents n'étaient pas satisfaits et ont exprimé le « *besoin de plus d'une consultation avec le médecin d'adultes en pédiatrie avant le transfert* » à cause de « *difficultés à quitter une équipe qu'ils connaissent depuis longtemps, et en qui ils ont confiance* » (question 10).



Question 10 : Êtes-vous satisfait de la durée de la période de transition ?

Globalement, les familles ont été satisfaites du déroulement de cette transition (61% des patients, 53% des parents) (question 9).

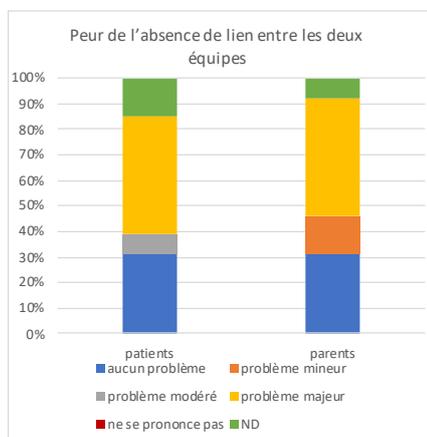
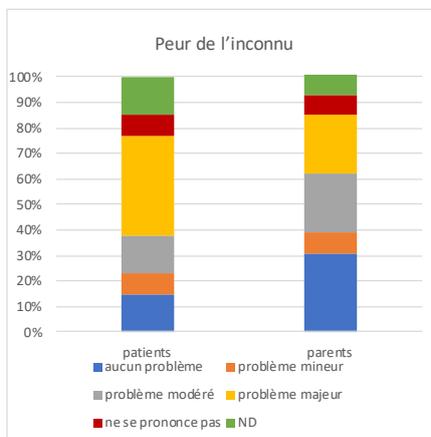
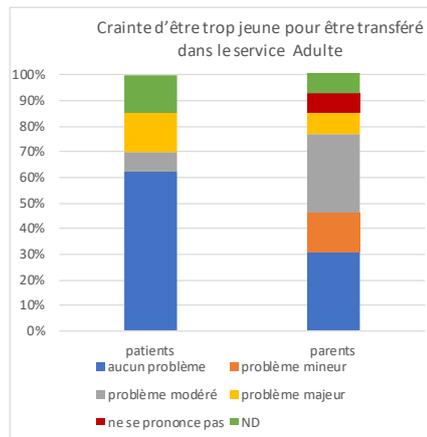
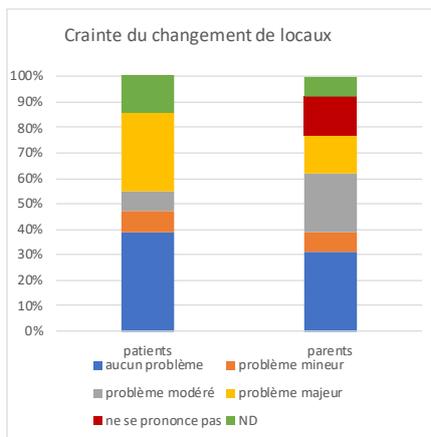
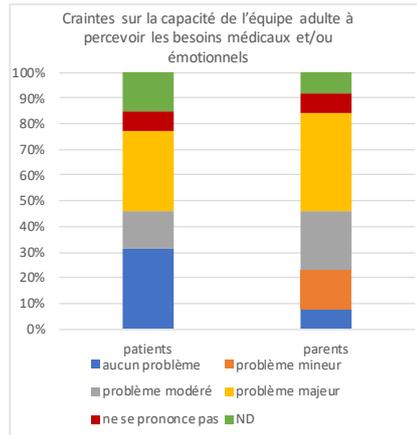
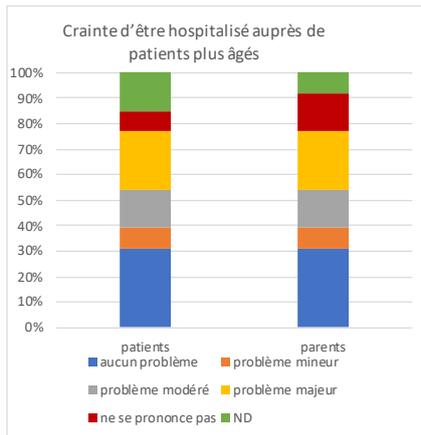
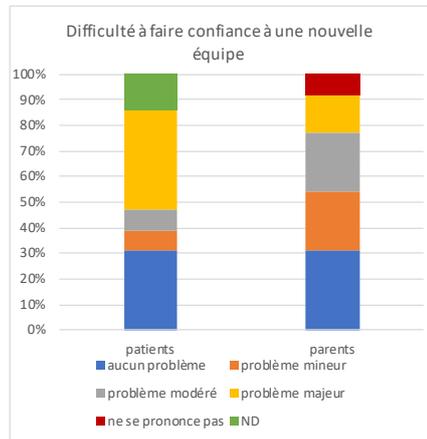
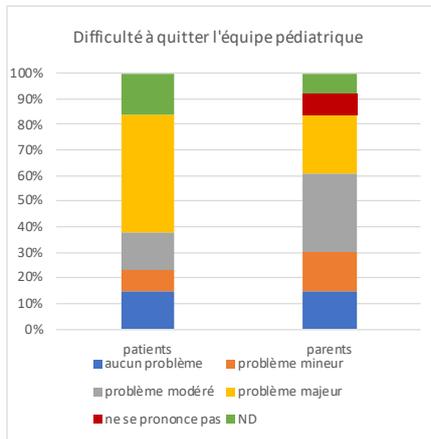


Question 9 : Êtes-vous globalement satisfait du déroulement de cette période de transition ?

La difficulté à quitter l'équipe de pédiatrie est apparue aux patients comme un problème pour 69% d'entre eux alors que 15% d'entre eux déclaraient ne pas avoir ressenti de difficulté. Ce sentiment a été partagé par leur entourage : 69% ont répondu avoir rencontré des difficultés et 15% des parents disaient que quitter l'équipe pédiatrique n'avait pas été un problème.

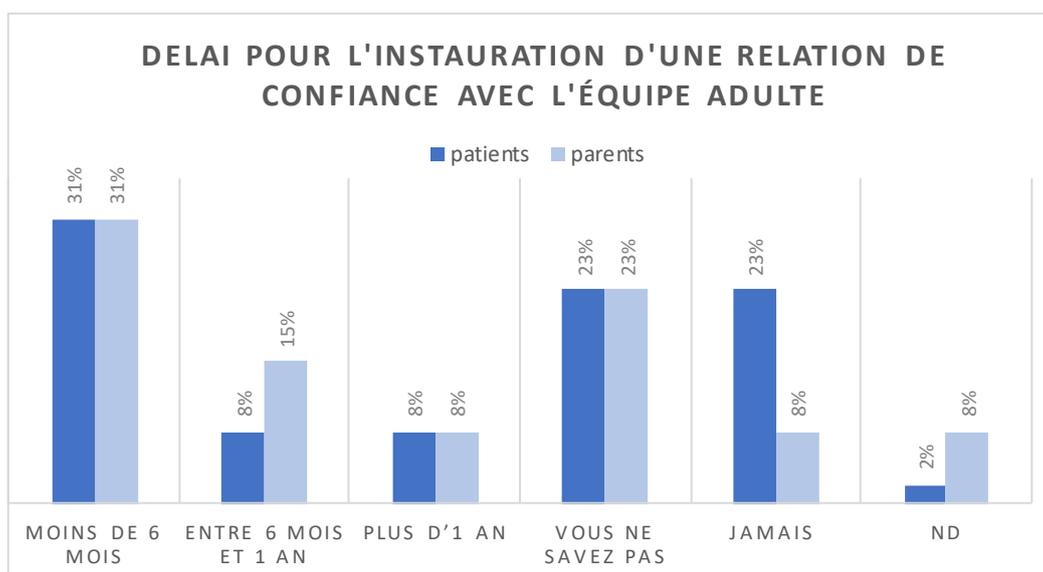
Cela s'est traduit pour 55% des patients par des difficultés à faire confiance aux équipes adultes avec des réponses concordantes chez les parents (61%). Pour 31% des patients et de leur entourage, il a été toutefois possible de faire rapidement confiance aux soignants des services d'adultes.

La plupart des familles ont exprimé une peur d'une hospitalisation avec des patients plus âgés, de changer de locaux et une crainte que les équipes d'adultes n'arrivent pas à percevoir les besoins médicaux spécifiques liés au syndrome de Prader-Willi et que l'organisation des soins soit différente de celle qu'ils avaient connue jusque-là. Il est apparu que la peur de l'absence de lien entre les différentes équipes préoccupait beaucoup les familles. Toutefois, les parents ne se sentaient pas en difficulté face à la responsabilité de la gestion des soins pour leur enfant (question 11).



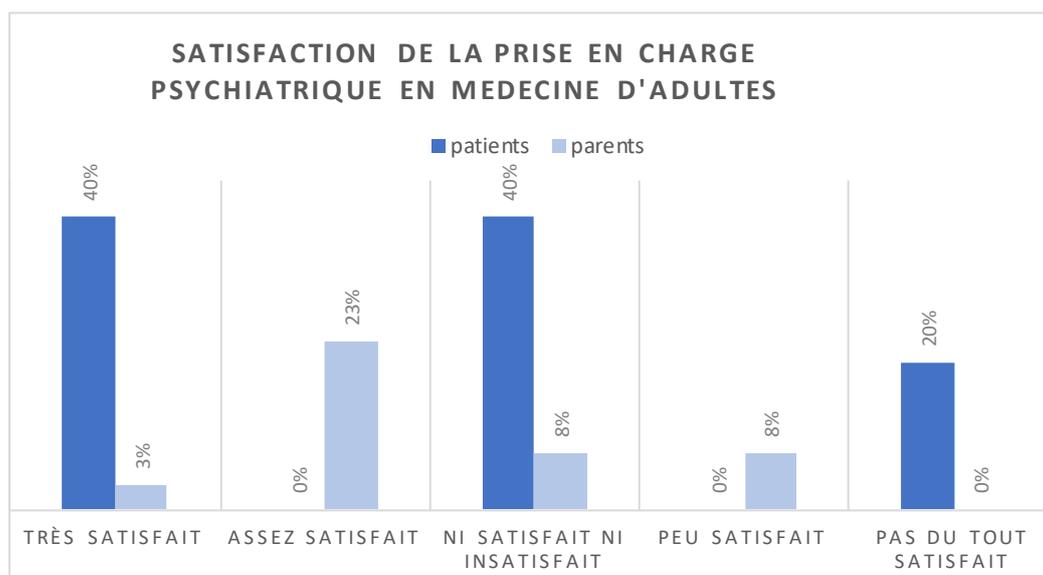
Question 11

Depuis le transfert chez les adultes, les patients avaient revu au moins une fois un médecin adulte, qui était parfois différent d'une venue à l'autre. Des familles ont pu exprimer que changer de médecin à chaque venue était « *déstabilisant* » et ont perçu certains membres des équipes adultes comme « *peu à l'aise avec le syndrome de Prader-Willi* ». Des patients ont pu exprimer « *une angoisse avant leur rendez-vous ne sachant pas quel médecin ils verraient* », il en résulte des difficultés à construire une relation de confiance avec les équipes adultes (questions 12, 13, 14).



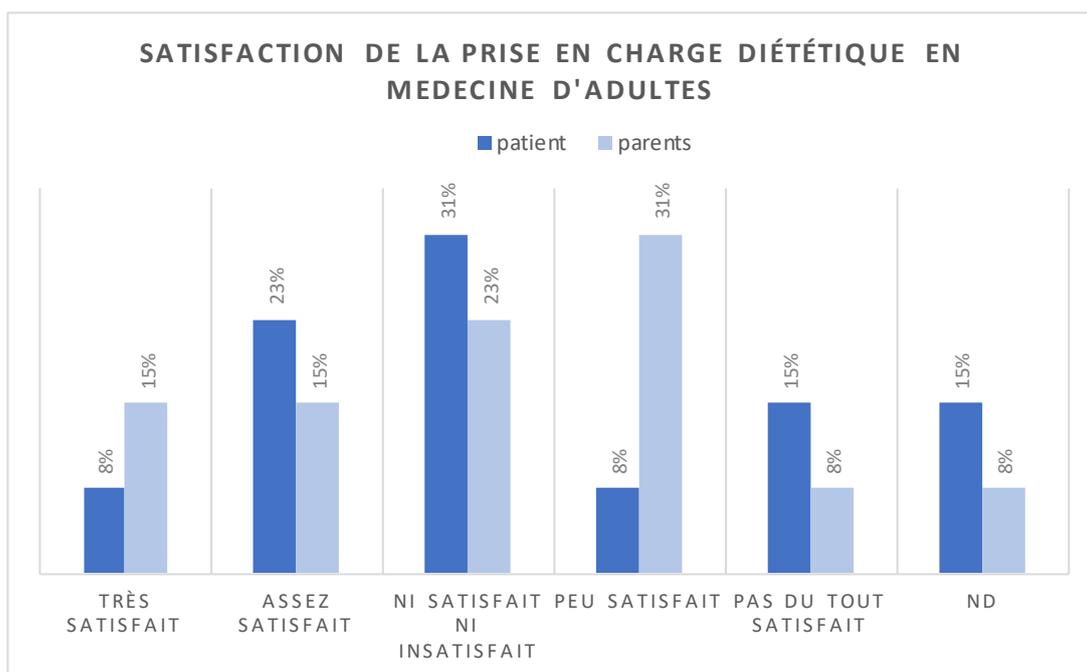
Question 14 : Après combien de temps vous êtes-vous senti en confiance avec l'équipe adulte ?

Au cours de la phase de transition, cinq familles avaient rencontré le psychiatre lors d'une hospitalisation en pédiatrie et avaient jugé cela utile et parmi les familles qui ne l'avaient pas vu, 88% des parents et 56% des patients auraient préféré une transition prévue également sur le plan psychiatrique (question 15).

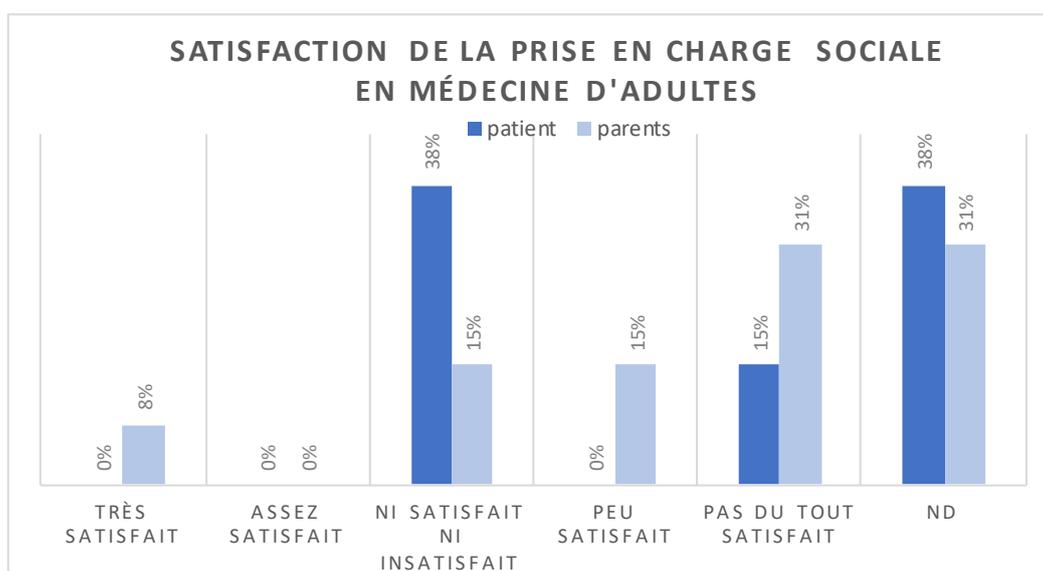


Question 15 : Avez-vous rencontré le psychiatre ou le psychologue d'adultes du CHU de Toulouse quand vous étiez encore suivi en Pédiatrie ? Si vous avez répondu oui, avez-vous trouvé cela utile ?

Après le passage chez les adultes, les familles exprimaient en majorité une insatisfaction vis-à-vis de la prise en charge diététique et sociale (questions 16 et 17).



Question 16 : Êtes-vous satisfait de la prise en charge diététique chez les adultes ?



Question 17 : Êtes-vous satisfait de la prise en charge sociale chez les adultes ?

Les deux dernières questions étaient ouvertes afin que les familles puissent exprimer librement les points négatifs et positifs de leur transition.

Concernant les éléments négatifs, des patients ont répondu « *que parler de cette transition bien avant sa mise en place et que rencontrer le psychiatre adulte auraient pu (les) aider* », un autre, « *qu'il ne s'était pas senti à sa place car les consultations avec le médecin d'adulte avaient eu lieu à la Maternité* ». Des parents ont exprimé un « *manque d'accompagnement sur le plan social* » et « *regrettent que la prise en charge ne soit pas plus globale, pas seulement médicale et diététique* ». La nécessité d'une personne coordonnant le parcours des patients Prader-Willi a été évoquée par deux familles.

Parmi les points positifs, des familles ont décrit une « *satisfaction vis-à-vis de la pluridisciplinarité des consultations* », « *de la disponibilité et de l'écoute* » des équipes adultes. Un patient a écrit avoir été satisfait « *de changer de lieu et de médecin référent* » et un autre, que « *la transition (lui) a permis de grandir et de passer doucement dans un monde différent* ».

3 Résultats concernant l'étude de cohorte rétrospective : évolution des paramètres métaboliques, de composition corporelle et de masse osseuse lors de la transition

3.1 Comparaison des paramètres anthropométriques et métaboliques selon l'arrêt ou non du traitement par GH

Le tableau 5 décrit et compare les trois groupes de patients définis selon la continuité du traitement par GH :

- Ceux ayant durablement arrêté la GH (groupe GH arrêtée),
- Ceux l'ayant repris après un arrêt d'au moins 12 mois (groupe GH reprise)
- Ceux ne l'ayant pas stoppée ou moins de 12 mois (groupe témoin).

| | N | Groupe GH arrêtée N = 25 | Groupes GH reprise N = 15 | Groupe contrôle N = 15 | p |
|---------------------------------------|-------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------|---------|
| Age (années) | 55 | 20,6 ± 3,1 | 22,9 ± 4,9 | 24,3 ± 5,3 | 0,03 |
| Nombre F/M (%) | 55 | 10 (40)/15 (60) | 10(67) / 5(33) | 10 (67) / 5 (33) | NS |
| Délétion/disomie/autre(%) | 55 | 16(64)/8(32)/1(4) | 11(73)/4(27)/0 | 9(60)/4(27)/2(14) | NS |
| Poids (kg) | 50 | 81,6 ± 29,2 | 87,1 ± 23,0 | 81,8 ± 25,7 | NS |
| Taille (m) | 53 | 1,63 ± 0,12 | 1,60 ± 0,11 | 1,63 ± 0,06 | NS |
| IMC (kg/m ²) | 52 | 30,1 ± 11,9 | 34,7 ± 10,9 | 30,8 ± 9,0 | NS |
| Substitutions hormonales : | | | | | |
| • Somatotrope : | | | | | |
| - Âge début(années) | 55 | 5,2 ± 3,5 | 6 ± 4,2 | 7,8 ± 5,3 | NS |
| - Déficit : | | | | | |
| Enfance (%) | 30 | 48 | 27 | 67 | NS |
| bilan d'arrêt (%) | 40 | 32 | 47 | 60 | NS |
| • Autres : enfance/à l'âge adulte (%) | | | | | |
| - Thyrotrope | 53/58 | 76/32 | 73/60 | 73/47 | NS/NS |
| - Corticotrope | | 80/24 | 47/13 | 47/13 | 0,04/NS |
| - Gonadotrope | | 60/36 | 73/67 | 67/40 | NS/NS |

Tableau 5 : comparaison des caractéristiques des trois groupes (groupe GH arrêtée vs. Groupe GH reprise vs. Groupe contrôle, tests de Kruskal-Wallis et exact de Fischer)

Le tableau 6 compare ces trois groupes selon les données métaboliques, de composition corporelle et de mesure de masse osseuse au moment du bilan d'arrêt de la GH.

Les différents paramètres ne sont pas statistiquement différents entre ces trois groupes lors du bilan de fin de croissance.

| Bilan d'arrêt GH | N | Groupe GH arrêtée N = 25 | Groupes GH reprise N = 15 | Groupe contrôle N = 15 | p |
|--------------------------------|----------|---|--|---------------------------------------|----------|
| Paramètres métaboliques | | | | | |
| - HbA1c (%) | 34 | 5,6 ± 0,3 | 5,4 ± 0,3 | 5,5 ± 0,2 | NS |
| - Glycémie à jeun (g/l) | 44 | 0,8 ± 0,1 | 0,7 ± 0,1 | 0,7 ± 0,1 | NS |
| - Insuline à jeun (mUI/l) | 32 | 12,5 ± 8,5 | 9,5 ± 4,5 | 7,9 ± 4,7 | NS |
| - HOMA-IR | 32 | 2,3 ± 1,5 | 1,7 ± 0,8 | 1,6 ± 1,2 | NS |
| - LDL-c (g/l) | 32 | 1,05 ± 0,3 | 0,78 ± 0,1 | 0,98 ± 0,3 | 0,062 |
| - HDL-c (g/l) | 32 | 0,55 ± 0,1 | 0,63 ± 0,2 | 0,56 ± 0,1 | NS |
| - Triglycérides (g/l) | 35 | 0,83 ± 0,4 | 0,78 ± 0,3 | 1,02 ± 0,4 | NS |
| - Tour de taille (cm) | 33 | 88 ± 13 | 84 ± 12 | 85 ± 10 | NS |
| Poids (kg) | 49 | 67,9 ± 15,2 | 71,1 ± 20 | 68,9 ± 14,4 | NS |
| IMC (kg/m ²) | 49 | 26,0 ± 6,8 | 29,6 ± 9,7 | 25,8 ± 4,7 | NS |
| IGF-1 [0 ; +2] (%) | 41 | 20 | 26,7 | 20 | NS |
| Composition corporelle | | | | | |
| - Masse grasse (kg) | 37 | 29,3 ± 12,3 | 26,8 ± 13,0 | 28,5 ± 12,4 | NS |
| - % masse grasse | | 40,6 ± 10,1 | 38,3 ± 9,8 | 41,0 ± 8,8 | NS |
| - Masse maigre (kg) | | 36,7 ± 5,4 | 33,3 ± 8,3 | 33,9 ± 7,9 | NS |
| Ostéodensitométrie | | | | | |
| • Rachis lombaire | 33 | | | | |
| - g/cm ² | | 1,095 ± 0,096 | 1,073 ± 0,136 | 1,028 ± 0,096 | NS |
| - Z score | | -0,3 ± 0,7 | -0,4 ± 1,0 | -0,9 ± 1,2 | NS |
| • DMO totale | | | | | |
| - g/cm ² | | 1,097 ± 0,083 | 1,066 ± 0,079 | 1,093 ± 0,069 | NS |
| - Z score | | 0,1 ± 1,3 | -0,5 ± 1,0 | 0,1 ± 0,9 | NS |

Tableau 6 : comparaison des paramètres métaboliques et anthropométriques des trois groupes au moment du bilan d'arrêt de la GH (test de Kruskal-Wallis)

Le tableau 7 compare les trois groupes, 12 mois après le bilan de fin de croissance.

Le taux de LDL-c est significativement plus élevé dans le groupe contrôle et le taux de HDL-c dans le groupe où la GH sera reprise par la suite. Le nombre de patients avec une IGF-1 considérée comme normale (exprimés en pourcentage de patients), entre 0 et +2 déviations standard (DS), est plus élevé dans le groupe contrôle au moment du bilan réalisé 12 mois après le bilan de fin de croissance, sachant que seuls ces patients étaient traités par GH au moment de cette évaluation.

| Bilan 12 mois après le bilan d'arrêt de la GH | N | Groupe GH arrêtée N = 25 | Groupes GH reprise N = 15 | Groupe contrôle N = 15 | p |
|--|----------|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Paramètres métaboliques | | | | | |
| - HbA1c (%) | 34 | 5,4 ± 0,3 | 5,4 ± 0,2 | 5,4 ± 0,3 | NS |
| - Glycémie à jeun (g/l) | 42 | 0,8 ± 0,1 | 0,8 ± 0,1 | 0,8 ± 0,1 | NS |
| - Insuline à jeun (mUI/l) | 32 | 10,6 ± 7,4 | 8,2 ± 4,6 | 9,7 ± 5,6 | NS |
| - HOMA-IR | 32 | 2,1 ± 1,4 | 1,5 ± 0,8 | 1,9 ± 1,1 | NS |
| - LDL-c (g/l) | 29 | 0,92 ± 0,3 | 0,77 ± 0,2 | 1,35 ± 0,3 | 0,014 |
| - HDL-c (g/l) | 29 | 0,54 ± 0,2 | 0,71 ± 0,2 | 0,5 ± 0,1 | 0,049 |
| - Triglycérides (g/l) | 35 | 0,86 ± 0,4 | 0,75 ± 0,3 | 1,04 ± 0,5 | NS |
| - Tour de taille (cm) | 31 | 95 ± 18 | 75 ± 35 | 89 ± 12 | NS |
| Poids (kg) | 44 | 76,3 ± 22,3 | 85,6 ± 21,7 | 76,8 ± 16,5 | NS |
| IMC (kg/m ²) | 44 | 28,8 ± 8,9 | 29,7 ± 6,8 | 28,5 ± 5,3 | NS |
| IGF-1 [0 ; +2] (%) | 45 | 16 | 26,7 | 60 | 0,014 |
| Composition corporelle | | | | | |
| | 38 | | | | |
| - Masse grasse (kg) | | 34,7 ± 15,7 | 34,5 ± 11,4 | 30,7 ± 9,6 | NS |
| - % masse grasse | | 45,0 ± 9,1 | 44,9 ± 6,8 | 43,2 ± 7,6 | NS |
| - Masse maigre (kg) | | 35,6 ± 6,6 | 38,2 ± 5,4 | 35,3 ± 5,1 | NS |
| Ostéodensitométrie | | | | | |
| | 39 | | | | |
| • Rachis lombaire | | | | | |
| - g/cm ² | | 1,104 ± 0,128 | 1,162 ± 0,121 | 1,144 ± 0,104 | NS |
| - Z score | | -0,8 ± 1,0 | -0,4 ± 1,1 | -0,5 ± 0,6 | NS |
| • DMO totale | | | | | |
| - g/cm ² | | 1,145 ± 0,071 | 1,118 ± 0,080 | 1,118 ± 0,071 | NS |
| - Z score | | -0,2 ± 0,9 | 0 ± 0,8 | -0,3 ± 0,7 | NS |

Tableau 7 : comparaison des paramètres métaboliques et anthropométriques des groupes GH arrêtée, GH reprise et groupe contrôle, 12 mois après le bilan de fin de croissance (test de Kruskal-Wallis)

3.2 Comparaison des paramètres anthropométriques et métaboliques au sein de chaque groupe

3.2.1 Population n'ayant pas repris la GH = groupe GH arrêtée

La durée moyenne depuis l'interruption du traitement par GH était de 55 mois.

Le tableau 8 compare les données métaboliques, de la composition corporelle et de l'ostéodensitométrie lors du bilan de fin de croissance et 12 mois après, au sein du groupe pour lequel la GH n'a pas été reprise.

Durant cette période d'arrêt de 12 mois, il a été mis en évidence une augmentation significative du poids ($p=0,0003$), de l'IMC ($p=0,007$), aux dépens d'une hausse significative de la masse grasse ($p=0,0001$) avec une tendance à la baisse de la masse maigre. Il a également été retrouvé une augmentation significative du tour de taille ($p=0,015$), et de la DMO totale ($p<0,0001$) et une dégradation significative du Z-score sur le rachis lombaire $p=0,046$.

| Groupe GH arrêtée | Bilan d'arrêt | | 12 mois après | | p |
|---------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------|
| Paramètres métaboliques | N | | N | | |
| - HbA1c (%) | 16 | 5,6 ± 0,3 | 18 | 5,4 ± 0,3 | NS |
| - Glycémie à jeun (g/l) | 20 | 0,8 ± 0,1 | 21 | 0,8 ± 0,1 | 0,07 |
| - Insuline à jeun (mUI/l) | 15 | 12,5 ± 8,5 | 16 | 10,6 ± 7,4 | NS |
| - HOMA-IR | 15 | 2,3 ± 1,5 | 16 | 2,1 ± 1,4 | NS |
| - LDL-c (g/l) | 15 | 1,05 ± 0,3 | 17 | 0,92 ± 0,3 | NS |
| - HDL-c (g/l) | 14 | 0,55 ± 0,1 | 17 | 0,54 ± 0,2 | NS |
| - Triglycérides (g/l) | 17 | 0,83 ± 0,4 | 18 | 0,86 ± 0,4 | NS |
| - Tour de taille (cm) | 17 | 88 ± 13 | 15 | 95 ± 18 | 0,015 |
| Poids (kg) | 22 | 67,9 ± 15,2 | 20 | 76,3 ± 22,3 | 0,0003 |
| IMC (kg/m ²) | 22 | 26,0 ± 6,8 | 20 | 28,8 ± 8,9 | 0,007 |
| IGF-1 [0 ; +2] (%) | 17 | 20 | 21 | 16 | NS |
| Composition corporelle | 19 | | 19 | | |
| • Masse grasse (kg) | | 29,3 ± 12,3 | | 33,9 ± 15,5 | 0,0001 |
| • % masse grasse | | 40,6 ± 10,1 | | 45,0 ± 9,1 | 0,0007 |
| • Masse maigre (kg) | | 36,7 ± 5,4 | | 35,6 ± 6,5 | NS |
| Ostéodensitométrie | 19 | | 19 | | |
| • Rachis lombaire | | 1,095 ± 0,096 | | 1,104 ± 0,128 | NS |
| - g/cm ² | | -0,3 ± 0,7 | | -0,8 ± 1,0 | 0,046 |
| • DMO totale | | 1,097 ± 0,083 | | 1,145 ± 0,071 | <0,0001 |
| - g/cm ² | | 0,0 ± 1,3 | | -0,2 ± 0,9 | NS |
| - Z score | | | | | |

Tableau 8 : comparaison des paramètres métaboliques et anthropométriques dans le groupe GH arrêtée, à l'arrêt et 12 mois après (test de Wilcoxon)

3.2.2 Population ayant repris la GH après un arrêt d'au moins 12 mois = groupe GH reprise

La durée moyenne d'arrêt du traitement était de 29,5 mois, avec une durée médiane de 25 mois.

Le tableau 9 compare les données métaboliques, de la composition corporelle et de l'ostéodensitométrie lors du bilan de fin de croissance et 12 mois après, au sein du groupe pour lequel la GH a été reprise après une période minimale d'arrêt de 12 mois.

Au cours de ces 12 mois d'arrêt, il a été constaté une hausse significative du poids ($p=0,002$), de l'IMC ($p=0,009$) avec une tendance à l'augmentation de la masse grasse et de la masse maigre. Sur le plan métabolique, la glycémie à jeun était significativement plus élevée au bilan réalisé 12 mois après l'arrêt ($p=0,03$).

| Groupe GH reprise | Bilan d'arrêt | | 12 mois après l'arrêt | | p |
|---------------------------|---------------|---------------|-----------------------|---------------|-------|
| | N | | N | | |
| Paramètres métaboliques | | | | | |
| - HbA1c (%) | 8 | 5,4 ± 0,3 | 6 | 5,4 ± 0,2 | NS |
| - Glycémie à jeun (g/l) | 12 | 0,7 ± 0,1 | 11 | 0,8 ± 0,1 | 0,03 |
| - Insuline à jeun (mUI/l) | 9 | 9,5 ± 4,5 | 8 | 8,2 ± 4,6 | NS |
| - HOMA-IR | 9 | 1,7 ± 0,8 | 8 | 1,5 ± 0,8 | NS |
| - LDL-c (g/l) | 7 | 0,78 ± 0,1 | 6 | 0,77 ± 0,2 | NS |
| - HDL-c (g/l) | 7 | 0,63 ± 0,2 | 6 | 0,71 ± 0,2 | NS |
| - Triglycérides (g/l) | 8 | 0,78 ± 0,3 | 9 | 0,75 ± 0,3 | NS |
| - Tour de taille (cm) | 7 | 84 ± 12 | 8 | 75 ± 35 | NS |
| Poids (kg) | 14 | 71,1 ± 20 | 14 | 72,7 ± 17,6 | 0,002 |
| IMC (kg/m ²) | 14 | 29,6 ± 9,7 | 14 | 29,7 ± 6,8 | 0,009 |
| IGF-1 [0 ; +2] (%) | 12 | 26,7 | 12 | 26,7 | NS |
| Composition corporelle | 12 | | 12 | | |
| • Masse grasse (kg) | | 26,8 ± 13,0 | | 34,5 ± 11,4 | 0,12 |
| • % masse grasse | | 38,3 ± 9,8 | | 44,9 ± 6,8 | NS |
| • Masse maigre (kg) | | 33,3 ± 8,3 | | 38,2 ± 5,4 | NS |
| Ostéodensitométrie | 12 | | 12 | | |
| • Rachis lombaire | | 1,073 ± 0,136 | | 1,162 ± 0,121 | 0,12 |
| - g/cm ² | | -0,4 ± 1,0 | | -0,4 ± 1,1 | NS |
| - Z score | | | | | |
| • DMO totale | | 1,066 ± 0,079 | | 1,118 ± 0,080 | 0,06 |
| - g/cm ² | | | | | |
| - Z score | | -0,5 ± 1,0 | | 0 ± 0,8 | 0,15 |

Tableau 9 : comparaison des paramètres métaboliques et anthropométriques dans le groupe GH reprise, à l'arrêt et 12 mois après (Test de Wilcoxon)

Il nous est apparu intéressant d'étudier l'évolution des paramètres métaboliques et anthropométriques 12 mois après la reprise de la GH. Le moment de reprise (« Bilan de reprise ») de la GH étant parfois postérieur au temps « 12 mois après l'arrêt », nous avons comparé ces données au « bilan de reprise » et 12 mois après ce bilan (afin qu'il s'écoule une période d'un an et que cela soit comparable avec la période d'arrêt antérieure).

Le tableau 10 compare les données métaboliques, de composition corporelle et d'ostéodensitométrie lors du bilan après lequel la GH a été reprise et 12 mois après ce bilan, au sein du groupe où la GH a été reprise.

Entre le bilan réalisé à la reprise et 12 mois après celle-ci, il n'a pas été mis en évidence de modification significative des paramètres métaboliques bien qu'il y ait eu une tendance à la hausse de la GAJ ($p=0,18$) et de l'insulinorésistance ($p=0,12$). Le poids a eu tendance à augmenter, ainsi que l'IMC, avec une hausse de la masse grasse et de la masse maigre avec une stabilité du pourcentage de masse grasse. La masse osseuse sur le rachis lombaire a augmenté mais non significativement ($p = 0,86$), ainsi que la masse osseuse totale ($p=0,4$). On note une augmentation du pourcentage de patients avec un IGF1 entre 0 et +2 DS à l'issue de cette année de traitement par GH.

| Groupe GH reprise | Bilan de reprise | | 12 mois après la reprise | | p |
|--------------------------------|-------------------------|---------------|---------------------------------|---------------|----------|
| Paramètres métaboliques | N | | N | | |
| - HbA1c (%) | 8 | 5,5 ± 0,7 | 6 | 5,9 ± 0,7 | NS |
| - Glycémie à jeun (g/l) | 10 | 0,8 ± 0,1 | 9 | 0,9 ± 0,1 | 0,18 |
| - Insuline à jeun (mUI/l) | 10 | 6,3 ± 2,9 | 7 | 13,8 ± 8,6 | 0,12 |
| - HOMA-IR | 10 | 1,4 ± 0,5 | 7 | 3,0 ± 1,9 | 0,12 |
| - LDL-c (g/l) | 5 | 0,8 ± 0,2 | 7 | 1,0 ± 0,3 | NS |
| - HDL-c (g/l) | 6 | 0,6 ± 0,2 | 7 | 0,6 ± 0,1 | NS |
| - Triglycérides (g/l) | 9 | 0,9 ± 0,4 | 9 | 1,0 ± 0,3 | NS |
| - Tour de taille (cm) | 8 | 87,6 ± 18 | 7 | 94,7 ± 16,4 | NS |
| Poids (kg) | 12 | 76,2 ± 19,9 | 12 | 85,6 ± 21,7 | 0,13 |
| IMC (kg/m ²) | 12 | 29,7 ± 6,8 | 12 | 34,8 ± 11,2 | NS |
| IGF-1 [0 ; +2 DS] (%) | 10 | 6,7 | 8 | 46,7 | 0,035 |
| Composition corporelle | 10 | | 7 | | |
| • Masse grasse (kg) | | 35,1 ± 14,0 | | 41,9 ± 13,7 | NS |
| • % masse grasse | | 45,5 ± 7,0 | | 45,3 ± 7,2 | NS |
| • Masse maigre (kg) | | 38,1 ± 7,4 | | 41,3 ± 5,8 | NS |
| Ostéodensitométrie | 10 | | 10 | | |
| • Rachis lombaire | | 1,112 ± 0,141 | | 1,138 ± 0,130 | NS |
| - g/cm ² | | 0,1 ± 0,5 | | 0,1 ± 1,0 | NS |
| - Z score | | | | | |
| • DMO totale | | 1,127 ± 0,077 | | 1,173 ± 0,116 | NS |
| - g/cm ² | | | | | |
| - Z score | | -0,1 ± 0,8 | | 0,5 ± 1,0 | NS |

Tableau 10 : comparaison des paramètres métaboliques et anthropométriques dans le groupe GH reprise, lors du bilan de reprise et 12 mois après la reprise (test de Wilcoxon)

3.2.3 Population n'ayant pas arrêtée la GH ou arrêt de moins de 12 mois = groupe témoin

Le tableau 11 compare les données métaboliques, de la composition corporelle et de l'ostéodensitométrie lors du bilan de fin de croissance et 12 mois après, au sein du groupe témoin.

Au cours de l'année entre ces deux bilans, le poids et l'IMC de ces patients ont significativement augmenté (respectivement $p=0,006$ et $p=0,004$) sans qu'il n'y ait eu de dégradation significative de la composition corporelle malgré une légère tendance à la hausse de la masse grasse et de la masse maigre. Le taux de LDL-c a eu tendance à augmenter ($p=0,06$). Il a également été noté une amélioration des paramètres osseux avec une hausse significative de la DMO sur le rachis lombaire et de la DMO totale (à noter que le test statistique qui a dû être fait était celui de Student apparié car, du fait d'un manque de paires (faible effectif), il n'a pu être fait de test de Wilcoxon).

| Groupe contrôle | Bilan d'arrêt | | Bilan 12 mois après | | p |
|---------------------------|---------------|---------------|---------------------|---------------|-------------|
| | N | | N | | |
| Paramètres métaboliques | | | | | |
| - HbA1c (%) | 12 | 5,5 ± 0,2 | 10 | 5,4 ± 0,3 | NS |
| - Glycémie à jeun (g/l) | 12 | 0,7 ± 0,1 | 10 | 0,8 ± 0,1 | NS |
| - Insuline à jeun (mUI/l) | 7 | 7,9 ± 4,7 | 8 | 9,7 ± 5,6 | NS |
| - HOMA-IR | 7 | 1,6 ± 1,2 | 8 | 1,9 ± 1,1 | NS |
| - LDL-c (g/l) | 10 | 0,98 ± 0,3 | 10 | 1,35 ± 0,3 | 0,06 |
| - HDL-c (g/l) | 10 | 0,56 ± 0,1 | 8 | 0,5 ± 0,1 | NS |
| - Triglycérides (g/l) | 10 | 1,02 ± 0,4 | 8 | 1,04 ± 0,5 | NS |
| - Tour de taille (cm) | 8 | 85 ± 10 | 8 | 89 ± 12 | NS |
| Poids (kg) | 12 | 68,9 ± 14,4 | 11 | 76,8 ± 16,5 | 0,006 |
| IMC (kg/m ²) | 12 | 25,8 ± 4,7 | 11 | 28,5 ± 5,3 | 0,004 |
| IGF-1 [0 ; +2 DS] (%) | 12 | 20 | 10 | 60 | 0,06 |
| Composition corporelle | 7 | | 8 | | |
| • Masse grasse (kg) | | 28,5 ± 12,4 | | 30,7 ± 9,6 | NS |
| • % masse grasse | | 41,0 ± 8,8 | | 43,2 ± 7,6 | NS |
| • Masse maigre (kg) | | 33,9 ± 7,9 | | 35,3 ± 5,1 | NS |
| Ostéodensitométrie | 7 | | 8 | | |
| • Rachis lombaire | | 1,028 ± 0,096 | | 1,144 ± 0,104 | 0,02 |
| - g/cm ² | | -0,9 ± 1,2 | | -0,5 ± 0,6 | NS |
| - Z score | | | | | |
| • DMO totale | | 1,093 ± 0,069 | | 1,118 ± 0,071 | 0,07 |
| - g/cm ² | | | | | |
| - Z score | | 0,1 ± 0,9 | | -0,3 ± 0,7 | NS |

Tableau 11 : comparaison des paramètres métaboliques et anthropométriques du groupe GH contrôle, au bilan d'arrêt et 12 mois après (test de Wilcoxon ou test de Student apparié lorsque non faisable par un test de Wilcoxon (en gras))

3.2.4 Étude de corrélation : variation des données métaboliques et de composition corporelle selon la durée d'arrêt de la GH dans le groupe GH arrêtée

L'évolution du poids, des paramètres métaboliques et de la composition corporelle a été analysée par régression linéaire en fonction de la durée d'arrêt de la GH, dans le groupe où la GH n'a pas été reprise.

La figure 12 montre la variation du poids en fonction de la durée d'arrêt de la GH : il existe une relation significative entre la hausse pondérale et la durée depuis l'interruption de la substitution somatotrope ($p= 0,0133$). Un peu plus d'un tiers de la variabilité des changements pondéraux est expliqué par la durée d'arrêt de la GH.

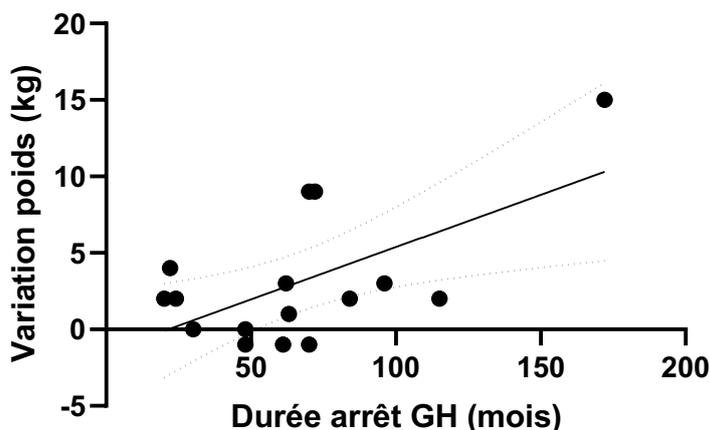


Figure 12 : variation du poids selon la durée d'arrêt de la GH dans le groupe GH arrêtée avec $Y = 0,06829 * X - 1,449$, $P = 0,0133$, $R^2 = 0,3645$

La figure 13 illustre la variation de la masse grasse (MG) en fonction de la durée d'arrêt de la GH dans le groupe GH arrêtée : l'augmentation de la MG est significativement corrélée à la durée de l'arrêt de la GH ($p= 0,0436$) Un peu plus d'un quart de la variabilité du changement de masse grasse est expliqué par la variabilité de la masse grasse.

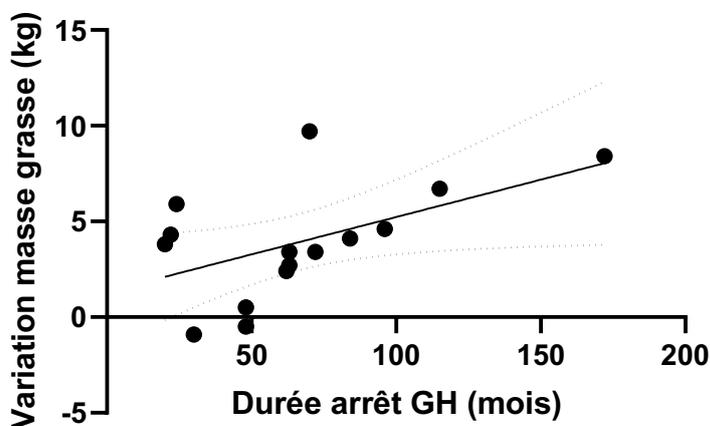


Figure 13 : variation de la masse grasse selon la durée de l'arrêt de la GH dans le groupe GH arrêtée avec $Y = 0,03903 * X + 1,326$, $P = 0,0436$, $R^2 = 0,2777$

La figure 14 montre l'évolution de la masse maigre (MM) en fonction de la durée d'arrêt de la GH dans le groupe GH arrêtée : la majoration de la MM est associée positivement à la durée de l'interruption du traitement par GH, bien que cette association ne soit pas significative ($p=0,0886$).

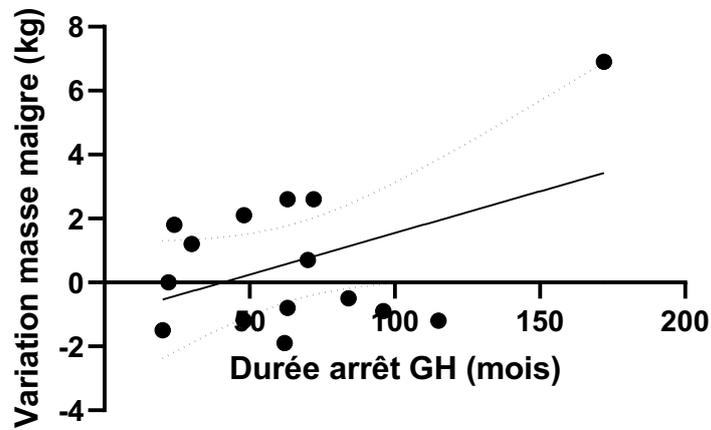


Figure 14 : variation de la masse maigre selon la durée d'arrêt de la GH dans le groupe GH arrêtée avec $Y = 0,02607 * X - 1,059$, $P = 0,0886$, $R^2 = 0,2068$

La figure 15 montre la variation de l'insulinémie à jeun en fonction de la durée d'arrêt de la GH et retrouve une association négative entre ces deux valeurs.

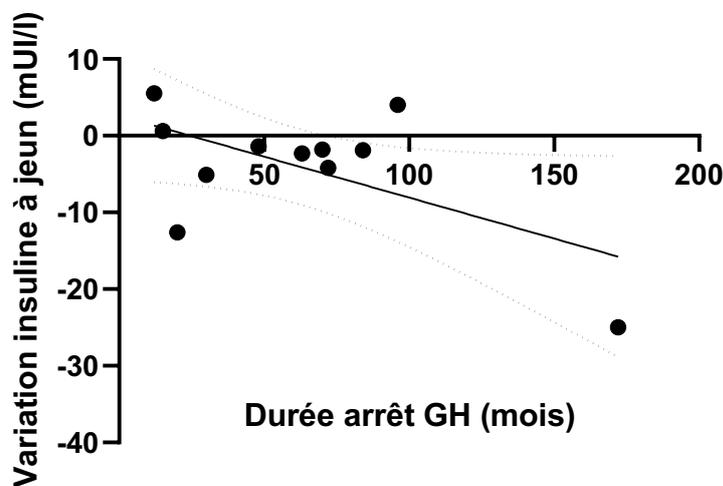


Figure 15 : Variation de l'insulinémie à jeun selon la durée d'arrêt de la GH dans le groupe GH arrêtée avec $Y = -0,1068 * X + 2,601$, $P = 0,0568$, $R^2 = 0,3464$

Il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre la durée d'arrêt de la GH et aucun des paramètres métaboliques : HbA1c, glycémie à jeun (GAJ), HOMA-IR, triglycérides (TG), LDL cholestérol, HDL cholestérol et tour de taille (TT) (figure 16).

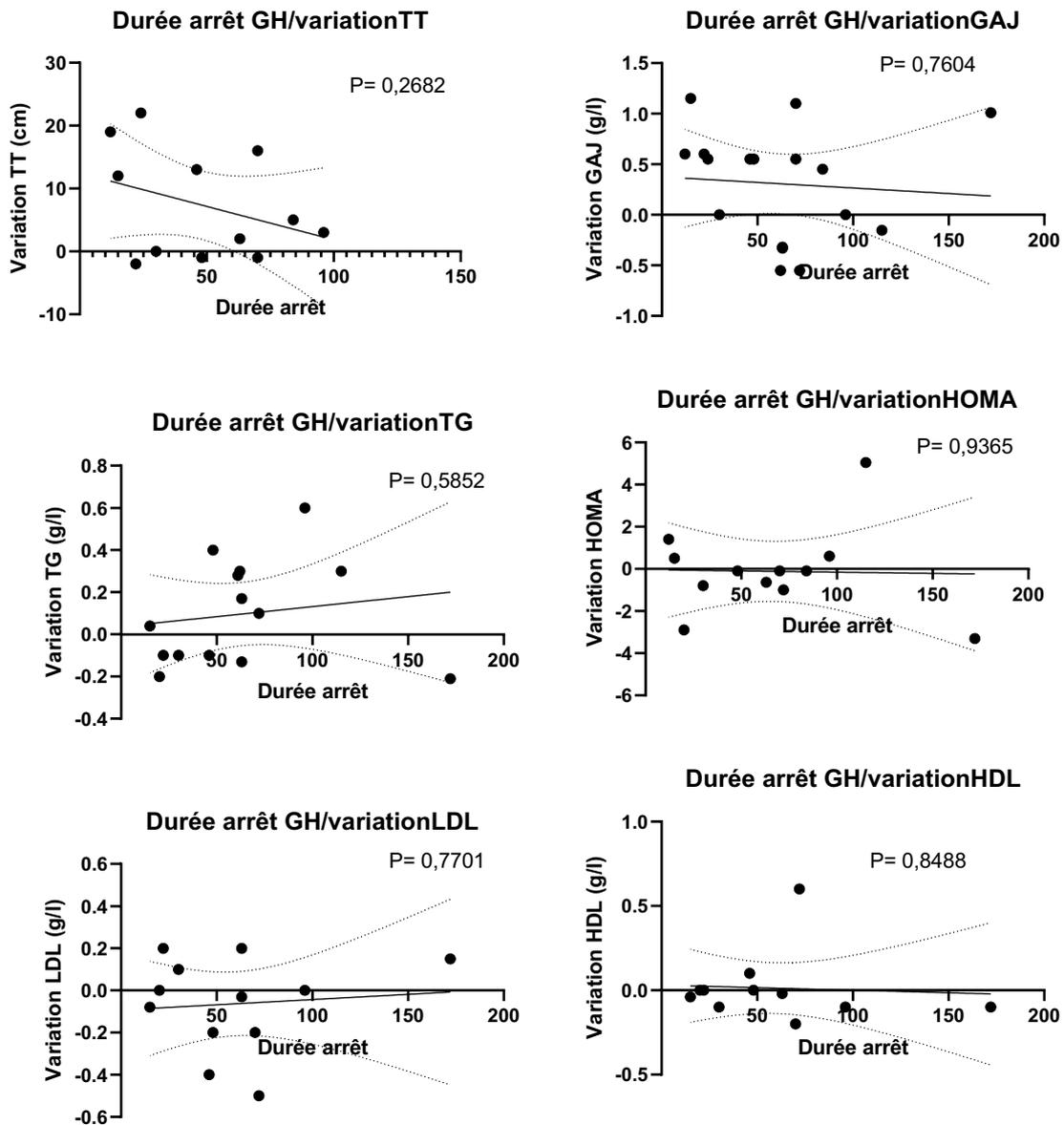


Figure 16 : HbA1c, glycémie à jeun (GAJ), HOMA-IR, triglycérides (TG), LDL cholestérol, HDL cholestérol et tour de taille (TT) selon la durée d'arrêt de la GH dans le groupe GH arrêtée

DISCUSSION

Cette thèse avait pour objectif de recueillir le vécu des patients suivis pour un syndrome de Prader-Willi et de leurs parents au cours de la transition, de la préparation jusqu'au transfert en médecine d'adultes, afin d'harmoniser les pratiques et améliorer la satisfaction des familles suivies au CHU de Toulouse, centre de référence de la pathologie.

L'autre objectif de ce travail était d'étudier le lien entre la continuité (poursuite ou interruption) du traitement par GH et l'évolution des paramètres métaboliques, compositionnels et ostéodensitométriques au moment de la transition, dans une cohorte d'adolescents et de jeunes adultes Prader-Willi, au moment de la transition.

1 Discussion des résultats de l'étude qualitative sur le vécu de la transition

A ce jour, il n'existe pas de consensus concernant la transition des patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi mais en 2016, Crinó et al. ont proposé des recommandations pour la transition des patients Prader-Willi avec comme principaux objectifs visés, la continuité des soins et la baisse du poids afin d'en éviter la progression et ses conséquences possibles (133). Peu d'études se sont intéressées au ressenti des patients atteints de syndrome de Prader-Willi et de leurs proches lors de cette phase de transition, particulièrement difficile dans cette pathologie, et de manière plus générale en contexte de handicap.

Certains critères relatifs à la qualité de la transition ont été développés en introduction. Il s'agit des indicateurs conceptualisés par Suris et al. (113). Nous allons confronter ces indicateurs aux résultats de notre enquête.

- Pas de patients perdus de vue :

Dans notre cohorte de patients Prader-Willi adultes, sept patients (19%) ne sont pas revenus au CHU de Toulouse depuis au moins trois ans, alors qu'ils avaient achevé leur transition et qu'ils étaient suivis par un endocrinologue d'adultes et deux patients (4%) ont interrompu leur suivi pédiatrique depuis trois ans au moins. Il n'y a pas de données dans la littérature concernant le nombre de patients avec un syndrome de Prader-Willi perdus de vue lors de la transition.

Les patients Prader-Willi peuvent être suivis par le centre de référence parisien ou son SSR à l'Hôpital Marin d'Hendaye sans que cette information n'ait pu être retrouvée dans leur dossier médical informatisé du CHU de Toulouse.

- Pas de consultation non honorée :

Concernant la notion de non venu en consultation, cette information n'a pas été recherchée. Toutefois, pour sept patients ayant bénéficié d'une transition avec les équipes d'endocrinologie-diabétologie-nutrition adultes toulousaines, il y a eu une discontinuité de 2, 3 ou 4 ans au cours de leur prise en charge, notamment après le départ du CHU d'un médecin d'adultes fin 2017.

- Relation de confiance avec les équipes adultes :

Parmi les patients ayant répondu au questionnaire, une majorité ont déclaré qu'établir une relation de confiance avec les équipes adultes avait été difficile (55% des patients, 61% des parents) bien que la plupart ont répondu avoir établi une relation de confiance avec les équipes adultes en moins d'un an (39% des patients, 46% des parents) (questions 11 et 14).

- Développement des capacités d'autogestion :

Ce paramètre n'a pas été étudié dans l'étude qualitative sur le vécu de la transition et il n'existe actuellement pas de programme d'ETP centré sur la transition au CHU de Toulouse. Parmi les questions soumises aux familles, celle concernant le sentiment de préparation (question 6) a révélé que la majorité ne se sentait pas prête au moment de débiter la transition (53% des patients, 69% des parents).

- Première visite chez les Adultes dans les 3 à 6 mois après le transfert :

Les données recueillies ont mis en évidence qu'au CHU de Toulouse, la première consultation en service d'adultes avait lieu 6 à 12 mois environ après la dernière venue du patient en endocrino-pédiatrie.

- Satisfaction des familles :

Le questionnaire envoyé aux patients a pu montrer qu'ils étaient plutôt satisfaits du déroulement global de la transition et de sa durée (respectivement 61% et 46%), leurs parents sont également plutôt satisfaits de l'organisation globale de la transition (53%) mais non satisfaits concernant la durée (61%) (questions 9 et 10).

Depuis la mise en œuvre d'une transition pour les pathologies endocriniennes chroniques au CHU de Toulouse et notamment pour le syndrome de Prader-Willi, il a pu exister différentes modalités de parcours vers les services adultes. Les premières consultations de transition pour les patients les plus âgés de la cohorte ont eu lieu en 2005. Initialement c'était un médecin endocrino-diabétologue qui rencontrait les patients à l'hôpital Paule de Viguié lors d'une venue en pédiatrie puis le suivi se faisait à Rangueil en consultation ou en hospitalisation de Jour de diabétologie. Puis le relai a été pris par un autre médecin endocrino-diabétologue qui rencontrait également les patients en pédiatrie puis les revoyait en diabétologie. Depuis le départ de ce médecin, les trois services adultes, endocrinologie, nutrition et diabétologie, et la pédiatrie du CHU de Toulouse ont réorganisé le parcours de transition : un endocrinologue adulte rencontre le jeune et son entourage en pédiatrie puis il est vu conjointement par un endocrinologue spécialisé en nutrition et un endocrinologue spécialisé en pathologies

hypophysaires ou par un endocrinologue spécialisé en diabétologie s'il est diabétique. De la même façon, et conjointement à cette transition somatique, le pédopsychiatre présente au jeune, dans le service de pédiatrie, le psychiatre du monde adulte, qui le suivra ensuite.

Parmi les familles plutôt satisfaites, il n'y a pas de différence selon les modalités d'organisation de la transition mais il est apparu que parmi les familles ayant connu les trois systèmes, elles ont préféré l'organisation actuelle.

- Pas de passage aux urgences :

Cet élément n'a pas été étudié dans ce travail.

- Stabilité ou amélioration des paramètres de surveillance de la maladie :

Pour la plupart des patients, la période de transition a coïncidé avec la fin de la croissance, quand la taille staturale n'évoluait plus. L'analyse de l'évolution pondérale au cours de la période de transition a montré que neuf patients ont maintenu un poids stable avec des oscillations inférieures à 5 kg depuis l'initiation de la transition et ce jusqu'à la date de leur dernière venue au CHU, dix-neuf patients ont connu une hausse de leur corpulence depuis le transfert en médecine adulte, parfois majeure, et trois patients ont perdu une dizaine de kilos depuis le passage chez les adultes. L'hétérogénéité des parcours de transition des patients de la cohorte est un élément qui a pu influencer leur évolution pondérale.

On ne retrouve pas de publication dans la littérature concernant l'évolution pondérale au cours de la transition chez les patients avec un syndrome de Prader-Willi.

L'évolution de la masse maigre, masse grasse, masse osseuse et des résultats métaboliques n'a pas été étudiée en fonction des modalités de la transition.

D'autres points de la transition semblent avoir posé problème aux patients et leur entourage. Notamment, la constance du médecin lors du suivi en médecine d'Adultes : ce point de consensus apparaissait dans l'étude de Le Roux et al. (136).

Dans notre étude, cette recommandation était l'objet de la question 13 car, comme cela a été décrit plus haut, différents médecins d'adultes s'étaient succédés pour la prise en charge des adultes avec un syndrome de Prader-Willi et l'organisation de l'hospitalisation de jour du service de nutrition faisait que le patient pouvait avoir un médecin référent mais être vu par un autre médecin du service le jour de sa venue.

Les familles ayant répondu au questionnaire ont pour la plupart décrit se sentir en difficulté face au changement d'interlocuteur.

Dans notre étude, 62 % des patients et des familles se sont décrits inquiets, respectivement 53% et 69% ne se sont pas trouvés assez préparés et informés avant de débiter la transition et 69% ont répondu que quitter l'équipe de pédiatrie était un véritable problème.

Ce sont des chiffres supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature. En effet, Retishauser et al. a publié en 2011 une étude qui retrouvait que 20% des patients, 24% des parents éprouvaient

de l'anxiété à l'approche de la transition et que le sentiment de se sentir à l'aise avec le pédiatre était un frein à la transition pour 45% des patients (137).

La même équipe a mené une étude transversale générique en 2014 comparant un groupe d'adolescents atteints d'une pathologie chronique en pré-transfert et un autre groupe en post-transfert : le sentiment de se sentir à l'aise avec l'équipe de pédiatrie (48% en pré et 32% en post-transfert, OR = 2), l'anxiété (22% en pré, 29% en post transfert, OR = 0,7) et le manque d'information (20% et 24%, OR = 0,7) apparaissent comme des freins majeurs au succès de la transition dans les deux groupes.

Ceci met en lumière que ces jeunes patients ont besoin de plus d'attention et de soins plus étayés durant cette période. Ainsi, un programme de transition pourrait permettre d'apporter davantage d'informations aux patients, améliorer leurs compétences, leur niveau d'autonomie et leur satisfaction relative à la transition (138). Dans ces deux études, l'organisation de consultations communes pédiatre/endocrinologue adulte a été rapportée comme un élément facilitateur pour initier la transition. Dans notre étude, la majorité des familles a été satisfaite de l'organisation de la première rencontre avec le médecin d'adulte qui pour la plupart a eu lieu en présence de l'endocrino-pédiatre (question 7).

Une autre équipe suisse a questionné des parents d'adolescents (diabétiques ou avec un rhumatisme inflammatoire) dans les deux années suivant leur transfert chez les adultes en comparant deux groupes, un groupe de parents qui ont jugé la transition « facile » (62,5%) et un groupe de parents qui l'ont vécu « difficilement », selon leurs caractéristiques socio-démographiques. Ce qui a permis de faciliter la transition a été notamment le fait de se sentir « prêt » et le sentiment d'une bonne coordination entre les différentes équipes (139).

Dans notre étude, les familles ont plutôt exprimé avoir rencontré des difficultés à quitter l'équipe pédiatrique et une crainte de l'absence de lien entre les deux équipes (question 11).

Les limites à cette étude qualitative sont qu'elle a été menée sur un petit effectif de patients et dans un seul centre.

Il existe un biais de volontariat car les sujets répondant aux questionnaires sont pour la plupart des personnes plus adhérentes au suivi.

Le rôle de l'environnement socio-professionnel sur l'adhésion au suivi au cours de la transition n'a pas été étudié or dans notre étude, 54% des patients vivent chez leurs parents, 38% travaillent en ESAT ce sont des résultats similaires à ceux trouvés dans la littérature. Ce point est un élément important car dans une étude de cohorte de 2015, 4% seulement des adultes Prader-Willi vivaient dans un logement indépendant, de manière plus ou moins stable, la plupart vivaient à domicile ou dans des logement adaptés, 33% travaillaient dans des programmes adaptés, plus ou moins stables et sont sans projet d'avenir (16).

Il s'agit du premier travail sur le vécu de la transition des patients Prader-Willi et de leur famille. Celle-ci tend à être moins anxiogène de par l'harmonisation des pratiques entre les différents acteurs de la transition mais il ressort de ce travail que beaucoup de points sont encore à

améliorer : la nécessité de mieux préparer la période de transition en amont, la constance du ou des médecins dans le monde adulte, un parcours de soins plus lisible, mieux expliqué, plus structuré afin de rassurer les patients et leurs proches.

La mise en place d'un programme d'ETP centré sur la transition des pathologies endocriniennes chroniques peut être une piste pour abaisser également le niveau d'inquiétude des familles au cours de ce parcours, de même que la création d'un poste de soignant coordinateur, commun à la pédiatrie et aux équipes adultes et qui serait l'interlocuteur des familles pour organiser la transition, guider les familles et d'une fiche ou d'un planning de transition afin qu'elles puissent se repérer plus facilement.

2 Discussion de l'évolution des données métaboliques et anthropométriques au cours de la transition

Dans notre étude rétrospective, les données métaboliques initiales (hémoglobine glyquée, glycémie à jeun, insulïnémie à jeun et HOMA-IR, LDL-c, HDL-c, triglycérides et tour de taille), n'étaient pas significativement différentes entre les trois groupes au bilan de fin de croissance, attestant de la bonne homogénéité de nos groupes, initialement.

Douze mois après cette évaluation, le taux de LDL-c était plus élevé dans le groupe témoin par rapport aux deux autres groupes où la GH était encore arrêtée et le taux de HDL-c plus haut dans le groupe GH reprise alors que la GH était toujours arrêtée au moment de ce bilan dans ce groupe.

Le tour de taille était significativement plus important au sein du groupe GH arrêtée, la GAJ plus élevée dans le groupe GH reprise et le taux de LDL-c plus élevé dans le groupe contrôle, lors du bilan à 12 mois comparativement au bilan de fin de croissance.

Ces données ne sont pas totalement concordantes avec celles retrouvées dans la littérature (78,88,90,91,135,140–144).

Les analyses de régression linéaire ont mis en évidence une corrélation négative, à la limite de la significativité, entre l'insulïnémie à jeun et la durée de l'arrêt de la GH, pour les autres paramètres métaboliques, la relation ne paraît pas si claire.

Ce qu'il ressort principalement de cette étude est la prise importante de poids, de la même façon dans les trois groupes, avec une hausse significative sur l'année écoulée depuis le bilan de fin de croissance.

Lors du bilan réalisé 12 mois après la reprise (phase de traitement), dans le groupe où la GH a été reprise, une augmentation de la GAJ et de l'insulïnorésistance a été mise en évidence ce qui n'a pas été retrouvé dans le groupe contrôle. Ces éléments indiqueraient plutôt le rôle prépondérant de la prise de poids sur la dégradation de l'homéostasie glucidique.

Dans cette cohorte, trois patients avaient un diabète de type 2 (DT2), tous de sexe féminin, un dans le groupe GH arrêtée sachant que le diagnostic avait été posé alors que la GH était déjà arrêtée mais dans un contexte d'augmentation pondérale majeure, deux cas dans le groupe GH reprise, pour un patient le diagnostic de diabète avait été posé durant la période d'arrêt de la GH et pour l'autre, la GH avait déjà été reprise. Il n'y avait pas de cas de diabète dans le groupe témoin mais un cas d'intolérance au glucose. Le traitement par GH peut être difficilement mis en cause dans la survenue de ces cas de diabète, en raison de l'effet confondant de la prise de poids.

Dans une étude randomisée en double aveugle GH vs. Placebo pendant 12 mois menée dans une population scandinave de quarante-six adultes Prader-Willi, il a été observé une diminution de la MG (estimée par DEXA), viscérale et sous-cutanée (mesurées par TDM), une augmentation de la MM (DEXA) et du volume musculaire au niveau de la cuisse (TDM) dans le groupe traité par GH avec la survenue de sept cas d'intolérance au glucose mais aucun cas de diabète alors que deux patients ont été diagnostiqués intolérants au glucose et un diagnostiqué diabétique dans le groupe placebo, sans variation significative de l'IMC entre les deux groupes (pas de donnée sur l'évolution pondérale) (90). La prise de poids semble avoir un impact majeur dans la survenue du DT2.

Dans l'étude de Coupaye et al. en 2013 menée dans une cohorte française de soixante-quatre adultes Prader-Willi, il a été montré que dans le groupe ayant été traité par GH pendant l'enfance, les bénéfices de ce traitement sont maintenus même plusieurs années après l'arrêt avec une meilleure composition corporelle, un IMC et un poids plus faibles, une plus faible prévalence du diabète, une moindre insulino-résistance, un meilleur équilibre glycémique en cas de diabète, un meilleur profil tensionnel et moins de cas de SAOS comparativement au groupe n'en ayant pas bénéficié. L'impact positif du traitement par GH sur les paramètres métaboliques est lié à un IMC en moyenne plus bas dans le groupe traité (140).

Une équipe néerlandaise a réalisé une étude en cross over où deux groupes étaient comparés pendant deux ans, l'un traité par GH, l'autre par placebo, pendant un an, puis le schéma était inversé l'année suivante. Les patients avaient été traités par GH dans l'enfance. Durant la phase placebo, il a été constaté une dégradation de la composition corporelle avec une hausse significative de la MG alors que la MM baissait. Inversement, pendant la phase de traitement, il a été mis en évidence une amélioration significative de la composition corporelle avec une baisse de la MG et une hausse de la MM avec une évolution de la MG inversement proportionnelle à celle du taux d'IGF-1. Les variations étaient similaires entre les deux sexes, que les patients soient traités par stéroïdes sexuels ou non. L'évolution des paramètres métaboliques a été analysée : il n'y a pas eu de dégradation des paramètres glycémiques de façon significative (hausse de la GAJ et insulino-résistance sans apparition de cas de diabète au cours de l'étude), ni lipidiques ni tensionnels durant la phase « traitement par GH ». Il n'y a pas eu d'évènement indésirable notable durant la phase de traitement (88,143,144).

Concernant les variations de masse maigre (MM) et de masse grasse (MG) dans notre étude, les résultats n'étaient pas significativement différents au bilan d'arrêt GH, entre les trois groupes ni douze mois après. On constate une majoration de la MG dans ces trois groupes, ce qui est concordant avec les données de la littérature pour les deux groupes où la GH était arrêtée au cours de cette période, plus étonnant pour le groupe contrôle (GH non interrompue ou moins de 12 mois au cours de cette période). Il est également surprenant que la MM ait eu tendance à augmenter au bilan 12 mois après l'arrêt dans le groupe ayant repris la GH par la suite (phase d'arrêt dans le groupe GH reprise).

Il apparaît que la variation pondérale et la dégradation de la composition corporelle (augmentation de la MG notamment) ont été retrouvées significativement et positivement corrélées à la durée de l'arrêt de la GH, dans ce travail, ce qui semblerait plaider en faveur d'un effet favorable de la poursuite de ce traitement lors de la période de transition.

De façon attendue, un an après le bilan d'arrêt, le pourcentage de patients avec une IGF1 entre 0 et + 2 DS était significativement plus élevé dans le groupe contrôle que dans les deux autres groupes (qui n'avaient pas de traitement par GH durant cette période), ainsi que dans le groupe GH reprise, après la réintroduction de la GH.

Une équipe française a étudié l'évolution de ces paramètres chez des patients Prader-Willi adultes, alors qu'ils étaient traités ou non par GH, au cours de la période de transition. Cette étude menée sur une cohorte de 91 adultes Prader-Willi a étudié l'impact d'une transition organisée sur l'évolution des paramètres métaboliques et anthropométriques : deux groupes ont été constitués *a posteriori*, des patients ayant été suivis dans un centre de référence dans l'enfance puis adressés par leur pédiatre à une équipe adulte, rencontrée au cours d'une hospitalisation de jour de transition, avec une évaluation multidisciplinaire et ceux n'en ayant pas bénéficié. Le groupe « transition » était significativement différent du groupe « sans transition » par un nombre plus important de patients traités par GH et hormones sexuelles, un poids et un IMC plus faibles, une MG plus faible et en moyenne une MM plus élevée sur la composition corporelle (135).

Une équipe suédoise a mené une étude transversale visant à comparer dix patients adultes Prader-Willi traités par GH, certains traités depuis l'enfance et d'autres pour qui la GH a été introduite à l'âge adulte depuis au moins cinq ans : il n'y a pas de différence significative, notamment pour l'IMC et le pourcentage de MG entre ces deux groupes, en dehors de l'âge plus jeune et la taille staturale plus haute dans le groupe traité depuis l'enfance, avec une durée de traitement similaire dans les deux groupes (en moyenne de seize ans). Quatre patients avaient un diabète en lien avec une importante prise de poids, une mauvaise observance du traitement par GH, des mesures hygiéno-diététiques et des recommandations d'activité physique (78).

Une récente étude prospective hollandaise a regardé l'évolution de la composition corporelle après trois ans de traitement par GH dans deux groupes d'adultes Prader-Willi traités par GH

dans l'enfance et l'adolescence, l'un ayant repris la GH après un an d'arrêt en moyenne après la transition, l'autre l'ayant poursuivie après la transition mais à posologie plus faible qu'à la puberté. Les patients étaient traités à la dose de 0,38 mg/m²/jour en moyenne. Après trois années de traitement, les résultats de l'ensemble de la cohorte ont montré que le pourcentage de MG avait significativement diminué alors que la MM était restée stable. Les analyses en sous-groupes ont montré dans le groupe « GH reprise » après 1 an d'arrêt, une baisse significative du pourcentage de MG après 6 et 12 mois de traitement et une hausse significative de la MM après 6 mois de traitement, elle était restée stable à 12 mois. Dans le groupe où la GH a été poursuivie à plus faible dose, il y a eu une augmentation significative du pourcentage de MG et une baisse de la MM six mois après la baisse de posologie, les résultats sont restés stables à 12 mois. L'IMC, la GAJ, l'insulinémie et la pression artérielle sont restés stables au cours des trois années de suivi et aucun effet indésirable n'a été rapporté (91).

Butler et al. en 2013 ont étudié les effets de la GH chez onze adultes Prader-Willi, après 12 mois de traitement par GH (à 0,0125 mg/kg/jour) puis après 12 mois sans traitement. Les analyses ont montré une amélioration de la composition corporelle (avec baisse de la MG et hausse de la MM), une augmentation du taux de HDL-c et une hausse GAJ mais non significativement avec cependant quatre patients diagnostiqués intolérants au glucose (défini par une GAJ > 1g/l) mais aucun cas de diabète à l'issue des 12 mois de traitement comparativement aux données avant traitement et 12 mois sans traitement. Le métabolisme de base, la dépense énergétique de repos et le quotient respiratoire ont également été étudiés par chambre calorimétrique mais il n'a pas été mis en évidence de différence significative malgré l'augmentation de la MM. Il n'y a pas eu d'évènement indésirable mis à part des œdèmes de membres inférieurs (OMI) signalés par un patient, durant le premier mois de traitement (142).

Enfin, une étude rétrospective japonaise a analysé l'évolution pondérale de patients adultes Prader-Willi, 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement par GH. Il est décrit une augmentation du poids et de l'IMC à 6 mois, alors qu'ils sont restés stables à 12 mois, une augmentation de la MG à 6 et à 12 mois avec en particulier une augmentation significative de l'adiposité viscérale et une augmentation non significative de l'adiposité sous cutanée, à 6 et 12 mois. Les variations de MM et de la DMO à 6 et 12 mois n'étaient pas significatives. Sur le plan métabolique, il a été retrouvé une augmentation du taux de LDL-c à 6 mois, pas de différence concernant les taux de HDL-c et des triglycérides ni de la GAJ et de l'HBA1c (141).

Dans ces études, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques pour assurer une stabilité pondérale n'était pas clairement précisée et comme le montre notre étude, l'absence de contrôle du poids apparaît comme un biais important.

Pour les données de masse osseuse, dans notre étude, les moyennes en g/cm² et en Z-score, sur le rachis lombaire et sur le DMO totale, ne sont pas différentes entre les trois groupes à l'arrêt de la GH ni 12 mois après, probablement du fait d'une durée d'étude trop courte, alors qu'au

sein du groupe GH arrêtée, la DMO lombaire en Z-score et la DMO totale en g/cm² ont baissé significativement pendant la première année d'interruption. Il en est de même pour la DMO totale en g/cm² dans le groupe GH reprise. A l'inverse, dans le groupe témoin, on note une amélioration significative de la DMO, lombaire et totale, à 12 mois du bilan de fin de croissance alors que les patients étaient toujours traités par GH.

Ce sont des données différentes de celles retrouvées dans la littérature.

Un essai clinique scandinave publié en 2013 a permis d'étudier l'évolution de la DMO de patients adultes Prader-Willi après une première année en double aveugle (un groupe traité par GH et un groupe par placebo) puis deux ans de traitement par GH pour tous les patients : les valeurs de DMO étaient initialement plus basses dans les deux groupes par rapport aux normes pour l'âge, sans différence entre les deux groupes. A l'issue de la première année, la DMO sur le rachis lombaire (Z-score) était plus basse dans le groupe GH comparativement au groupe placebo. Il n'était pas décrit d'amélioration de la DMO après les deux ans de traitement malgré un amélioration des paramètres biologiques du métabolisme osseux ce qui peut s'expliquer par une durée d'étude trop courte. Les analyses en sous-groupes montraient que la DMO était plus basse chez les hommes que les femmes avant et après deux ans de traitement, elle était également plus basse en cas d'hypogonadisme, avant et après deux ans de substitution somatotrope. Ce qui pourrait expliquer des DMO plus basses chez les adolescents ou jeunes adultes ne bénéficiant pas d'une supplémentation gonadotrope alors qu'elles sont dans les valeurs de la normale chez les patients Prader-Willi pré pubères, traités par GH. Dans cette étude, aucun effet indésirable n'était rapporté et le taux de glycémie était également stable (145).

Il s'agit de la première étude comparant trois groupes de patients, selon leur statut « traités ou non par GH », à la fin de leur croissance.

Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur un petit effectif de patients Prader-Willi ce qui a pu être responsable d'un manque de puissance avec toutefois des résultats parfois proches de la significativité. Les patients adultes Prader-Willi de notre cohorte n'ont pas été comparés à des patients témoins non atteints de syndrome de Prader-Willi, de sexe, âge et IMC similaires, en phase de transition et traités par GH ou stéroïdes sexuels.

N'ont pas été étudiés non plus, l'impact des mesures hygiéno-diététiques pour maîtriser le poids, le lien entre la posologie de la GH et l'évolution des différents paramètres métaboliques et anthropométriques, la répartition de la MG alors qu'elle semble concerner davantage les membres que le tronc (146), l'impact de la poursuite du traitement par GH à l'âge adulte sur la physiologie du muscle squelettique alors que la substitution somatotrope semble augmenter le volume et la force musculaires en favorisant une meilleure tolérance à l'effort (147), la survenue d'effet ou d'évènement indésirable en dehors de celle du diabète, l'impact de la substitution somatotrope sur la qualité de vie des patients Prader-Willi adultes alors que qu'il a été décrit une amélioration de qualité de vie et du bien-être psychologique (148), l'impact de l'arrêt de la

GH sur les performances cognitives, le lien entre mutation génétique et modifications corporelles et métaboliques, l'impact de l'environnement social et du mode de vie sur l'évolution pondérale. Ceci pourrait faire l'objet d'autres études prospectives, de plus longue durée et volontiers multicentriques.

Au total, les résultats de cette étude montrent l'impact de la prise de poids des patients Prader-Willi durant la période de transition, malgré des substitutions hormonales optimales pendant l'enfance dont l'utilité a été soigneusement réévaluée tout au long du suivi et au bilan de fin de croissance. La prise de poids est multifactorielle : apports alimentaires excessifs, en lien avec les troubles neuropsychologiques, dépense énergétique insuffisante, rôle de l'environnement social. Nos données semblent aller dans le sens d'un effet négatif de l'arrêt de la GH sur les paramètres de composition corporelle mais ces résultats restent à confirmer sur des études de plus grande ampleur avec une analyse intégrative de tous les paramètres.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le syndrome de Prader-Willi est une maladie rare dont le pronostic staturo-pondéral et cognitif a été révolutionné depuis la validation de l'indication de l'hormone de croissance recombinante au début des années 2000 et la réussite de la période de transition de ces patients atteints d'une pathologie chronique est un enjeu majeur pour assurer la continuité des soins.

La transition est une période de véritables chamboulements dans la vie du jeune patient. Quitter une équipe que les familles connaissent depuis plusieurs années et parvenir à créer une relation de confiance avec de nouveaux interlocuteurs est difficile mais pas impossible grâce à la coopération des deux services d'endocrinologie qui prennent en charge le patient, en intégrant la famille à l'élaboration d'un parcours de transition individualisé. En ce sens, un programme d'éducation thérapeutique, un planning ou une fiche de transition et la présence d'un coordinateur (une infirmière de transition), communs aux deux unités pourraient faciliter la transition des patients en les rassurant afin qu'ils traversent le mieux possible cette période charnière sur le plan médico-psycho-social.

Aucune enquête sur le vécu de la transition chez les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi n'avait été réalisée jusqu'à présent. Nous avons donc voulu recueillir le ressenti et le sentiment de satisfaction des patients et de leur famille concernant les modalités de la transition entre la pédiatrie et l'endocrinologie adulte au CHU de Toulouse.

Nous avons mis en évidence que les patients et leurs parents se sentaient inquiets à l'approche de la transition (62%) mais étaient satisfaits de l'organisation globale de ce parcours (61% des patients, 53% des parents) bien que l'accompagnement social reste à améliorer (53% des patients, 61% des parents ne sont pas satisfaits).

Nous avons également décrit les caractéristiques morphologiques, métaboliques et anthropométriques de ces patients au moment du bilan de fin de croissance, avant lequel la GH avait été arrêtée, et douze mois après. Nous avons mis en évidence que les patients avaient pris du poids qu'ils aient ou non repris la substitution somatotrope. Cette augmentation de la masse corporelle paraissait davantage impacter la dégradation des paramètres métaboliques et l'évolution des paramètres de composition corporelle, que l'arrêt ou la poursuite du traitement par GH. Nous avons cependant mis en évidence une association positive entre la durée d'interruption de ce traitement et la prise de poids et de masse grasse, chez les patients ayant arrêté durablement la GH.

Il pourrait être proposé aux familles de réaliser le test de stimulation à la recherche d'un déficit somatotrope comme cela est déjà fait lorsque que la taille adulte est atteinte, tout en poursuivant la substitution par GH même si le test ne conclut pas à la persistance d'un déficit, afin de limiter

l'impact de l'arrêt de la GH sur les paramètres métaboliques et anthropométriques à l'adolescence et concentrer les efforts sur le respect des mesures hygiéno-diététiques afin de maîtriser la prise de poids. A l'issue du transfert en médecine d'adultes, il pourrait être discuté avec les familles, en fonction des résultats du test de stimulation de la GH, du taux basal d'IGF-1 et de l'absorptiométrie biphotonique, d'interrompre la GH pour les patients non déficitaires. Le contrôle du poids apparaît comme l'un des enjeux majeurs de la transition des patients Prader-Willi afin d'en limiter la progression et nécessite un accompagnement optimal, pluridisciplinaire, et holistique du jeune et de son entourage.

Pour étudier l'impact de l'adolescence elle-même, des autres substitutions hormonales, de l'environnement social, des règles hygiéno-diététiques (conseils alimentaires, niveau d'activité physique) sur l'évolution de la corpulence et des données métaboliques et anthropométriques, une étude prospective de plus grand effectif sur des adolescents Prader-Willi traités par GH et entrant en transition pourrait être menée.

Vu le 22.03.2021
Le Président du Jury


Professeuse Hélène HANAIRE
Chef de Service - Diabétologie
Maladies Métaboliques et Nutrition
RPPS : 10002867173
CHU TOULOUSE - Hôpital Rangueil
TSA 50032 - 31059 Toulouse Cedex 9
tél. : 05.61.32.30.18

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

25/03/2021

E. SERRANO



BIBLIOGRAPHIE

1. Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K, Mortier G, Devriendt K, Legius E, et al. Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. *Eur J Hum Genet.* mars 2004;12(3):238-40.
2. Whittington J, Holland A, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet.* nov 2001;38(11):792-8.
3. Smith A, Egan J, Ridley G, Haan E, Montgomery P, Williams K, et al. Birth prevalence of Prader-Willi syndrome in Australia. *Arch Dis Child.* mars 2003;88(3):263-4.
4. Lioni T, Reid SM, White SM, Rowell MM. A population-based profile of 160 Australians with Prader-Willi syndrome: Trends in diagnosis, birth prevalence and birth characteristics. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2015;167(2):371-8.
5. Bittel DC, Butler MG. Prader-Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Rev Mol Med.* 25 juill 2005;7(14):1-20.
6. Bar C, Diene G, Molinas C, Bieth E, Casper C, Tauber M. Early diagnosis and care is achieved but should be improved in infants with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis.*
7. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* janv 2012;14(1):10-26.
8. Hanel ML, Wevrick R. The role of genomic imprinting in human developmental disorders: lessons from Prader-Willi syndrome. *Clin Genet.* mars 2001;59(3):156-64.
9. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(4):207-44.
10. Véronique Satre. Syndromes de Prader Willi et d'Angelman.pdf.
11. McCandless SE, Committee on Genetics. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics.* janv 2011;127(1):195-204.
12. Hartin SN, Hossain WA, Francis D, Godler DE, Barkataki S, Butler MG. Analysis of the Prader-Willi syndrome imprinting center using droplet digital PCR and next-generation whole-exome sequencing. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(4):e00575.
13. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* déc 2015;38(12):1249-63.
14. Molecular genetic classification in Prader-Willi syndrome: a multisite cohort study. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29730598>
15. Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.*
16. Laurier V, Lapeyrade A, Copet P, Demeer G, Silvie M, Bieth E, et al. Medical, psychological and social features in a large cohort of adults with Prader-Willi syndrome: experience from a dedicated centre in France. *J Intellect Disabil Res.* mai 2015;59(5):411-21.
17. Donze SH, Damen L, van Alfen-van der Velden JAEM, Bocca G, Finken MJJ, Hoorweg-Nijman GJG, et al. Prevalence of growth hormone (GH) deficiency in previously GH-treated young adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(1):118-23.
18. Miller JL. Approach to the Child with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2012;97(11):3837-44.
19. Salmon C, Gaillez S, Pieltain C, Sacré F, Misson JP, Rocour-Brumioul D, et al. [Prader-Willi syndrome: specific management by a multidisciplinary team]. *Rev Med Liege.* août 2006;61(7-8):593-9.
20. Driscoll DJ, Miller JL, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. :38.
21. Gross N, Rabinowitz R, Gross-Tsur V, Hirsch HJ, Eldar-Geva T. Prader-Willi syndrome can be diagnosed prenatally. *Am J Med Genet A.* janv 2015;167A(1):80-5.

22. Geysenbergh B, De Catte L, Vogels A. Can fetal ultrasound result in prenatal diagnosis of Prader-Willi syndrome? *Genet Couns.* 2011;22(2):207-16.
23. Dudley O, Muscatelli F. Clinical evidence of intrauterine disturbance in Prader-Willi syndrome, a genetically imprinted neurodevelopmental disorder. *Early Hum Dev.* juill 2007;83(7):471-8.
24. Pre-, peri- and postnatal complications in Prader-Willi syndrome in a UK sample. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17919850>
25. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M, speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2008;93(11):4183-97.
26. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold J-A, Kimonis V, et al. Nutritional Phases in Prader-Willi Syndrome. *Am J Med Genet A.* mai 2011;155A(5):1040-9.
27. Trifirò G, Livieri C, Bosio L, Gargantini L, Corrias A, Pozzan G, et al. Neonatal hypotonia: don't forget the Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr.* sept 2003;92(9):1085-9.
28. Fridman C, Kok F, Koiffmann CP. [Hypotonic infants and the Prader-Willi Syndrome]. *J Pediatr (Rio J).* juin 2000;76(3):246-50.
29. Encyclopédie Orphanet Grand Public. : le syndrome de Prader-Willi
30. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi Syndrome: Consensus Diagnostic Criteria. *Pediatrics.* févr 1993;91(2):398-402.
31. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A.* 1 avr 2008;146A(7):881-7.
32. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics.* nov 2001;108(5):E92.
33. Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, McAllister CJ, Goldstone AP. The transition between the phenotypes of Prader-Willi syndrome during infancy and early childhood. *Dev Med Child Neurol.* juin 2010;52(6):e88-93.
34. Tunnicliffe P, Woodcock K, Bull L, Oliver C, Penhallow J. Temper outbursts in Prader-Willi syndrome: causes, behavioural and emotional sequence and responses by carers. *J Intellect Disabil Res.* févr 2014;58(2):134-50.
35. Whittington J, Holland A. Developing an understanding of skin picking in people with Prader-Willi syndrome: A structured literature review and re-analysis of existing data. *Neurosci Biobehav Rev.* mai 2020;112:48-61.
36. Dr G. DIENE, Dr A. POSTEL-VINAY, Dr G. PINTO, Pr M. POLAK, Pr M. TAUBER. le syndrome de Prader Willi Orphanet.
37. de Lind van Wijngaarden RFA, de Klerk LWL, Festen D a. M, Hokken-Koelega ACS. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Arch Dis Child.* déc 2008;93(12):1012-6.
38. Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2002;44(4):248-55.
39. Sinnema M, Maaskant MA, van Schrojenstein Lantman-de Valk HMJ, van Nieuwpoort IC, Drent ML, Curfs LMG, et al. Physical health problems in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* sept 2011;155A(9):2112-24.
40. Passone CBG, Pasqualucci PL, Franco RR, Ito SS, Mattar LBF, Koiffmann CP, et al. PRADER-WILLI SYNDROME: WHAT IS THE GENERAL PEDIATRICIAN SUPPOSED TO DO? - A REVIEW. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(3):345-52.
41. Miller JL, Goldstone AP, Couch JA, Shuster J, He G, Driscoll DJ, et al. Pituitary abnormalities in Prader-Willi syndrome and early onset morbid obesity. *Am J Med Genet A.* 1 mars 2008;146A(5):570-7.
42. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, et al. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome--data from 142 children of the French

database. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(2):121-8.

43. Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev.* déc 2001;22(6):787-99.
44. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction. *European Journal of Endocrinology.* 1 févr 2010;162(2):377-84.
45. Radicioni AF, Di Giorgio G, Grugni G, Cuttini M, Losacco V, Anzuini A, et al. Multiple forms of hypogonadism of central, peripheral or combined origin in males with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 2012;76(1):72-7.
46. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr.* oct 2017;6(4):274-85.
47. Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab.* févr 2004;15(1):12-20.
48. Edgar OS, Lucas-Herald AK, Shaikh MG. Pituitary-Adrenal Axis in Prader Willi Syndrome. *Diseases* [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5456314/>
49. de Lind van Wijngaarden RFA, Otten BJ, Festen DAM, Joosten KFM, de Jong FH, Sweep FCGJ, et al. High Prevalence of Central Adrenal Insufficiency in Patients with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2008;93(5):1649-54.
50. Vaiani E, Herzovich V, Chaler E, Chertkoff L, Rivarola MA, Torrado M, et al. Thyroid axis dysfunction in patients with Prader-Willi syndrome during the first 2 years of life. *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 2010;73(4):546-50.
51. Festen D a. M, Visser TJ, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega ACS. Thyroid hormone levels in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* sept 2007;67(3):449-56.
52. Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. Obesity management in Prader-Willi syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018;11:579-93.
53. Bekx MT, Carrel AL, Shriver TC, Li Z, Allen DB. Decreased energy expenditure is caused by abnormal body composition in infants with Prader-Willi Syndrome. *The Journal of Pediatrics.* 1 sept 2003;143(3):372-6.
54. Kuppens RJ, Diène G, Bakker NE, Molinas C, Faye S, Nicolino M, et al. Elevated ratio of acylated to unacylated ghrelin in children and young adults with Prader-Willi syndrome. *Endocrine.* 2015;50(3):633-42.
55. Tauber M, Coupaye M, Diene G, Molinas C, Valette M, Beauloye V. Prader-Willi syndrome: A model for understanding the ghrelin system. *J Neuroendocrinol.* juill 2019;31(7):e12728.
56. Kuppens RJ, Donze SH, Hokken-Koelega ACS. Promising effects of oxytocin on social and food-related behaviour in young children with Prader-Willi syndrome: a randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Clinical Endocrinology.* 2016;85(6):979-87.
57. Miller JL, Tamura R, Butler MG, Kimonis V, Sulsona C, Gold J-A, et al. Oxytocin treatment in children with Prader-Willi syndrome: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Med Genet A.* mai 2017;173(5):1243-50.
58. Tauber M, Boulanouar K, Diene G, Çabal-Berthoumieu S, Ehlinger V, Fichaux-Bourin P, et al. The Use of Oxytocin to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics* [Internet]. Disponible sur: <https://pediatrics.aappublications.org/content/139/2/e20162976>
59. Tauber M, Mantoulan C, Copet P, Jauregui J, Demeer G, Diene G, et al. Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 24 juin 2011;6:47.
60. Holland A, Whittington J, Hinton E. The paradox of Prader-Willi syndrome: a genetic model of starvation. *Lancet.* 20 sept 2003;362(9388):989-91.

61. Goldstone AP, Holland AJ, Butler JV, Whittington JE. Appetite hormones and the transition to hyperphagia in children with Prader-Willi syndrome. *Int J Obes (Lond)*. déc 2012;36(12):1564-70.
62. McAllister CJ, Whittington JE, Holland AJ. Development of the eating behaviour in Prader-Willi Syndrome: advances in our understanding. *Int J Obes (Lond)*. févr 2011;35(2):188-97.
63. Butler MG, Haber L, Mernaugh R, Carlson MG, Price R, Feurer ID. Decreased Bone Mineral Density in Prader-Willi Syndrome: Comparison With Obese Subjects. *Am J Med Genet*. 15 oct 2001;103(3):216-22.
64. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EPC, Tummers-de Lind van Wijngaarden RFA, Festen D a. M, Bindels-de Heus GCB, et al. Bone mineral density in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study during puberty and 9 years of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2015;100(4):1609-18.
65. Pacoricona Alfaro DL, Lemoine P, Ehlinger V, Molinas C, Diene G, Valette M, et al. Causes of death in Prader-Willi syndrome: lessons from 11 years' experience of a national reference center. *Orphanet J Rare Dis*. 4 nov 2019;14(1):238.
66. Bacheré N, Diene G, Delagnes V, Molinas C, Moulin P, Tauber M. Early diagnosis and multidisciplinary care reduce the hospitalization time and duration of tube feeding and prevent early obesity in PWS infants. *Horm Res*. 2008;69(1):45-52.
67. Boer H, Holland A, Whittington J, Butler J, Webb T, Clarke D. Psychotic illness in people with Prader Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet*. 12 janv 2002;359(9301):135-6.
68. Butler MG, Bittel DC, Kibiryeva N, Talebizadeh Z, Thompson T. Behavioral Differences Among Subjects With Prader-Willi Syndrome and Type I or Type II Deletion and Maternal Disomy. *Pediatrics*. mars 2004;113(3 Pt 1):565-73.
69. Varela MC, Kok F, Setian N, Kim CA, Koiffmann CP. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients. *Clin Genet*. janv 2005;67(1):47-52.
70. ALD hors liste - Syndrome de Prader-Willi - Haute Autorité de Santé.
71. Miller JL, Lynn CH, Shuster J, Driscoll DJ. A reduced-energy intake, well-balanced diet improves weight control in children with Prader-Willi syndrome. *J Hum Nutr Diet*. févr 2013;26(1):2-9.
72. Butler MG. Management of obesity in Prader-Willi syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. nov 2006;2(11):592-3.
73. [pnds_44_-_syndrome_de_prader-willi_-_synthese_a_destination_du_medecin_traitant.pdf](#)
74. Salehi P, Hsu I, Azen CG, Mittelman SD, Geffner ME, Jeandron D. Effects of Exenatide on Weight and Appetite in Overweight Adolescents and Young Adults with Prader-Willi Syndrome. *Pediatr Obes*. juin 2017;12(3):221-8.
75. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, et al. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2013;98(6):E1072-1087.
76. Myers SE, Whitman BY, Carrel AL, Moerchen V, Bekx MT, Allen DB. Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. *Am J Med Genet A*. 1 mars 2007;143A(5):443-8.
77. Bakker NE, Lindberg A, Heissler J, Wollmann HA, Camacho-Hübner C, Hokken-Koelega AC. Growth Hormone Treatment in Children With Prader-Willi Syndrome: Three Years of Longitudinal Data in Prepubertal Children and Adult Height Data From the KIGS Database. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mai 2017;102(5):1702-11.
78. Höybye C. Growth hormone treatment of Prader-Willi syndrome has long-term, positive effects on body composition. *Acta Paediatr*. avr 2015;104(4):422-7.
79. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. Disponible

sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11932286>

80. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EPC, Tummers-de Lind van Wijngaarden RFA, Festen D a. M, Bindels-de Heus GCB, et al. Eight Years of Growth Hormone Treatment in Children With Prader-Willi Syndrome: Maintaining the Positive Effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2013;98(10):4013-22.
81. Festen D a. M, Wevers M, Lindgren AC, Böhm B, Otten BJ, Wit JM, et al. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 2008;68(6):919-25.
82. Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H. Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017;58(1):64-74.
83. Lo ST, Festen DAM, Tummers-de Lind van Wijngaarden RFA, Collin PJJ, Hokken-Koelega ACS. Beneficial Effects of Long-Term Growth Hormone Treatment on Adaptive Functioning in Infants With Prader-Willi Syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities.* 1 juill 2015;120(4):315-27.
84. Jin DK. Systematic review of the clinical and genetic aspects of Prader-Willi syndrome. *Korean J Pediatr.* févr 2011;54(2):55-63.
85. de Lind van Wijngaarden RFA, de Klerk LWL, Festen DAM, Duivenvoorden HJ, Otten BJ, Hokken-Koelega ACS. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2009;94(4):1274-80.
86. Long-term effects of recombinant human growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782572>
87. Conte-Devolx B. [Treatment of somatotrope deficiency in adults]. *Ann Endocrinol (Paris).* févr 2005;66(1):59-62.
88. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EPC, Donze SH, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Metabolic health profile in young adults with Prader-Willi syndrome: results of a 2-year randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* févr 2017;86(2):297-304.
89. Sode-Carlsen R, Farholt S, Rabben KFr, Bollerslev J, Schreiner T, Jurik AG, et al. Growth hormone treatment for two years is safe and effective in adults with Prader-Willi syndrome. *Growth Hormone & IGF Research.* 1 août 2011;21(4):185-90.
90. Sode-Carlsen R, Farholt S, Rabben KF, Bollerslev J, Schreiner T, Jurik AG, et al. One year of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome improves body composition: results from a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2010;95(11):4943-50.
91. Damen L, Donze SH, Kuppens RJ, Bakker NE, de Graaff LCG, van der Velden JAEM, et al. Three years of growth hormone treatment in young adults with Prader-Willi syndrome: sustained positive effects on body composition. *Orphanet J Rare Dis.* 24 2020;15(1):163.
92. Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* déc 2016;30(6):785-94.
93. Bakker NE, Wolffenbuttel KP, Looijenga LHJ, Hokken-Koelega ACS. Testes in infants with Prader-Willi syndrome: human chorionic gonadotropin treatment, surgery and histology. *J Urol.* janv 2015;193(1):291-8.
94. Kido Y, Sakazume S, Abe Y, Oto Y, Itabashi H, Shiraishi M, et al. Testosterone replacement therapy to improve secondary sexual characteristics and body composition without adverse behavioral problems in adult male patients with Prader-Willi syndrome: An observational study. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2013;161(9):2167-73.
95. Management of hypogonadism in adolescent girls and adult women with Prader-Willi syndrome. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24038925>
96. Maithé Tauber, Gwenaëlle Diene. Prader-Willi syndrome: hormone therapies.
97. Pr Maithé Tauber 1,2,3,4 and Dr Charlotte Hoybye 4,5. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction.

98. Candler T, McGregor D, Narayan K, Moudiotis C, Burren CP. Improvement in glycaemic parameters using SGLT-2 inhibitor and GLP-1 agonist in combination in an adolescent with diabetes mellitus and Prader-Willi syndrome: a case report. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 28 juill 2020;33(7):951-5.
99. Sano H, Kudo E, Yamazaki T, Ito T, Hatakeyama K, Kawamura N. Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor with glucagon-like peptide-1 receptor agonist for the glycemic control of a patient with Prader-Willi syndrome: a case report. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020;29(2):81-4.
100. Horikawa Y, Enya M, Komagata M, Hashimoto K-I, Kagami M, Fukami M, et al. Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor as an Add-on Drug to GLP-1 Receptor Agonists for Glycemic Control of a Patient with Prader-Willi Syndrome: A Case Report. *Diabetes Ther.* févr 2018;9(1):421-6.
101. Shapira NA, Lessig MC, Lewis MH, Goodman WK, Driscoll DJ. Effects of Topiramate in Adults With Prader-Willi Syndrome. *American Journal on Mental Retardation.* 1 juill 2004;109(4):301-9.
102. Rice LJ, Woodcock K, Einfeld SL. The characteristics of temper outbursts in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(11):2292-300.
103. Cock VCD, Diene G, Molinas C, Masson VD-L, Kieffer I, Mimoun E, et al. Efficacy of modafinil on excessive daytime sleepiness in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2011;155(7):1552-7.
104. Duis J, van Wattum PJ, Scheimann A, Salehi P, Brokamp E, Fairbrother L, et al. A multidisciplinary approach to the clinical management of Prader-Willi syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6418440/>
105. Ferro MA. Adolescents and young adults with physical illness: a comparative study of psychological distress. *Acta Paediatr.* janv 2014;103(1):e32-37.
106. La santé des enfants en France. 2019;100.
107. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions: A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *Journal of Adolescent Health.* 1 nov 1993;14(7):570-6.
108. Rosen DS, Blum RW, Britto M, Sawyer SM, Siegel DM, Society for Adolescent Medicine. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health.* oct 2003;33(4):309-11.
109. Morsa M, Gagnayre R, Deccache C, Lombrail P. Factors influencing the transition from pediatric to adult care: A scoping review of the literature to conceptualize a relevant education program. *Patient Educ Couns.* oct 2017;100(10):1796-806.
110. Kerr H, Price J, Nicholl H, O'Halloran P. Transition from children's to adult services for young adults with life-limiting conditions: A realist review of the literature. *Int J Nurs Stud.* nov 2017;76:1-27.
111. Fegran L, Hall EOC, Uhrenfeldt L, Aagaard H, Ludvigsen MS. Adolescents' and young adults' transition experiences when transferring from paediatric to adult care: a qualitative metasynthesis. *Int J Nurs Stud.* janv 2014;51(1):123-35.
112. Suris J-C, Dominé F, Akre C. [The transition from pediatric to adult care of chronically ill adolescents]. *Rev Med Suisse.* 11 juin 2008;4(161):1441-4.
113. Suris J-C, Akre C. Key elements for, and indicators of, a successful transition: an international Delphi study. *J Adolesc Health.* juin 2015;56(6):612-8.
114. Lugasi T, Achille M, Stevenson M. Patients' perspective on factors that facilitate transition from child-centered to adult-centered health care: a theory integrated metasummary of quantitative and qualitative studies. *J Adolesc Health.* mai 2011;48(5):429-40.
115. Heath G, Farre A, Shaw K. Parenting a child with chronic illness as they transition into adulthood: A systematic review and thematic synthesis of parents' experiences. *Patient Educ Couns.* 2017;100(1):76-92.

116. Fair C, Cuttance J, Sharma N, Maslow G, Wiener L, Betz C, et al. International and Interdisciplinary Identification of Health Care Transition Outcomes. *JAMA Pediatr.* mars 2016;170(3):205-11.
117. van Staa A, Sattoe JNT. Young adults' experiences and satisfaction with the transfer of care. *J Adolesc Health.* déc 2014;55(6):796-803.
118. Colver A, Longwell S. New understanding of adolescent brain development: relevance to transitional healthcare for young people with long term conditions. *Arch Dis Child.* nov 2013;98(11):902-7.
119. Schrandt-Stumpel CTRM, Sinnema M, van den Hout L, Maaskant MA, van Schrojenstein Lantman-de Valk HMJ, Wagemans A, et al. Healthcare transition in persons with intellectual disabilities: general issues, the Maastricht model, and Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15 août 2007;145C(3):241-7.
120. Gleeson H, Turner G. Transition to adult services. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* juin 2012;97(3):86-92.
121. Downing J, Gleeson HK, Clayton PE, Davis JRE, Wales JK, Callery P. Transition in endocrinology: the challenge of maintaining continuity. *Clin Endocrinol (Oxf).* janv 2013;78(1):29-35.
122. Cohen SE, Hooper SR, Javalkar K, Haberman C, Fenton N, Lai H, et al. Self-Management and Transition Readiness Assessment: Concurrent, Predictive and Discriminant Validation of the STARx Questionnaire. *J Pediatr Nurs.* oct 2015;30(5):668-76.
123. Ferris M, Cohen S, Haberman C, Javalkar K, Massengill S, Mahan JD, et al. Self-Management and Transition Readiness Assessment: Development, Reliability, and Factor Structure of the STARx Questionnaire. *J Pediatr Nurs.* oct 2015;30(5):691-9.
124. Schwartz LA, Tuchman LK, Hobbie WL, Ginsberg JP. A social-ecological model of readiness for transition to adult-oriented care for adolescents and young adults with chronic health conditions. *Child Care Health Dev.* nov 2011;37(6):883-95.
125. Wood DL, Sawicki GS, Miller MD, Smotherman C, Lukens-Bull K, Livingood WC, et al. The Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ): its factor structure, reliability, and validity. *Acad Pediatr.* août 2014;14(4):415-22.
126. Ferris ME, Harward DH, Bickford K, Layton JB, Ferris MT, Hogan SL, et al. A clinical tool to measure the components of health-care transition from pediatric care to adult care: the UNC TR(x)ANSITION scale. *Ren Fail.* 2012;34(6):744-53.
127. Moynihan M, Saewyc E, Whitehouse S, Paone M, McPherson G. Assessing readiness for transition from paediatric to adult health care: Revision and psychometric evaluation of the Am I ON TRAC for Adult Care questionnaire. *J Adv Nurs.* juin 2015;71(6):1324-35.
128. Klassen AF, Grant C, Barr R, Brill H, Kraus de Camargo O, Ronen GM, et al. Development and validation of a generic scale for use in transition programmes to measure self-management skills in adolescents with chronic health conditions: the TRANSITION-Q. *Child Care Health Dev.* juill 2015;41(4):547-58.
129. Hokken-Koelega A, van der Lely A-J, Hauffa B, Häusler G, Johannsson G, Maghnie M, et al. Bridging the gap: metabolic and endocrine care of patients during transition. *Endocr Connect.* 16 nov 2016;5(6):R44-54.
130. Malivoir S, Courtillot C, Bachelot A, Chakhtoura Z, Tédjedor I, Touraine P. [Therapeutic education programme for patients with chronic endocrine conditions: Transition from paediatric to adult services]. *Presse Med.* mai 2016;45(5):e119-129.
131. Le Roux E, Menesguen F, Tejedor I, Popelier M, Halbron M, Faucher P, et al. Transition of young adults with endocrine and metabolic diseases: the TRANSEND cohort. *Endocr Connect.* 1 déc 2020;
132. Singh SP, Anderson B, Liabo K, Ganeshamoorthy T, guideline committee. Supporting young people in their transition to adults' services: summary of NICE guidance. *BMJ.* 11 2016;353:i2225.
133. Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Carducci C, Grugni G. Prader-Willi syndrome: clinical problems in transition from pediatric to adult care [Internet]. Vol. 6, Research and Reports in

Endocrine Disorders. Dove Press; 2016. p. 49-57.

134. S S. [Care Continuity for Patients With Prader-Willi Syndrome During Transition From Childhood to Adulthood] [Internet]. Vol. 68, Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine. Nihon Rinsho; 2010

135. Impact of transitional care on endocrine and anthropometric parameters in Prader-Willi syndrome. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5952243/>

136. Le Roux E, Mellerio H, Jacquin P, Bourmaud A, Guilmin-Crépon S, Faye A, et al. Practical generic guidelines for paediatric-to-adult transition for adolescents with chronic disease. *Eur J Public Health*. 01 2019;29(3):442-8.

137. Rutishauser C, Akre C, Suris J-C. Transition from pediatric to adult health care: expectations of adolescents with chronic disorders and their parents. *Eur J Pediatr*. juill 2011;170(7):865-71.

138. Rutishauser C, Sawyer SM, Ambresin A-E. Transition of young people with chronic conditions: a cross-sectional study of patient perceptions before and after transfer from pediatric to adult health care. *Eur J Pediatr*. août 2014;173(8):1067-74.

139. Suris J-C, Larbre J-P, Hofer M, Hauschild M, Barrense-Dias Y, Berchtold A, et al. Transition from paediatric to adult care: what makes it easier for parents? *Child Care Health Dev*. janv 2017;43(1):152-5.

140. Coupaye M, Lorenzini F, Lloret-Linares C, Molinas C, Pinto G, Diene G, et al. Growth hormone therapy for children and adolescents with Prader-Willi syndrome is associated with improved body composition and metabolic status in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2013;98(2):E328-335.

141. Koizumi M, Ida S, Shoji Y, Nishimoto Y, Etani Y, Kawai M. Visceral adipose tissue increases shortly after the cessation of GH therapy in adults with Prader-Willi syndrome. *Endocr J*. 29 nov 2018;65(11):1127-37.

142. Butler MG, Smith BK, Lee J, Gibson C, Schmoll C, Moore WV, et al. Effects of Growth Hormone Treatment in Adults with Prader-Willi Syndrome. *Growth Horm IGF Res*. juin 2013;23(3):81-7.

143. Kuppens RJ, Mahabier EF, Bakker NE, Siemensma EPC, Donze SH, Hokken-Koelega ACS. Effect of cessation of GH treatment on cognition during transition phase in Prader-Willi syndrome: results of a 2-year crossover GH trial. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 16 nov 2016

144. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EPC, Tummers-de Lind van Wijngaarden RFA, Donze SH, Festen DAM, et al. Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2016;101(11):4110-6.

145. Jørgensen AP, Ueland T, Sode-Carlson R, Schreiner T, Rabben KF, Farholt S, et al. Two years of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome do not improve the low BMD. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2013;98(4):E753-760.

146. Lloret-Linares C, Faucher P, Coupaye M, Alili R, Green A, Basdevant A, et al. Comparison of body composition, basal metabolic rate and metabolic outcomes of adults with Prader Willi syndrome or lesional hypothalamic disease, with primary obesity. *Int J Obes (Lond)*. sept 2013;37(9):1198-203.

147. Lafortuna CL, Minocci A, Capodaglio P, Gondoni LA, Sartorio A, Vismara L, et al. Skeletal Muscle Characteristics and Motor Performance After 2-Year Growth Hormone Treatment in Adults With Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mai 2014;99(5):1816-24.

148. Bertella L, Mori I, Grugni G, Pignatti R, Ceriani F, Molinari E, et al. Quality of life and psychological well-being in GH-treated, adult PWS patients: a longitudinal study. *J Intellect Disabil Res*. avr 2007;51(Pt 4):302-11.

ANNEXE I : questionnaire adressé aux patientes et à leur famille

PARTIE 1 : QUESTIONNAIRE DESTINÉ AUX PATIENTS

Question 1 : Quand la transition a-t-elle débutée ?

- A) Quel âge aviez-vous ? :ans
- B) Quelle année ? :
- C) Vous ne savez plus

Question 2 : Quand avez-vous terminé ce processus de transition ?

- A) Quel âge aviez-vous ? :ans
- B) Quelle année ? :
- C) Vous ne savez plus

Question 3 : Comment avez-vous rencontré le médecin d'adultes pour la première fois ?

- A) Venue du médecin d'adultes dans le service de pédiatrie
- B) Consultation commune entre le pédiatre et l'endocrinologue d'adultes dans le service des adultes
- C) Rencontre de l'endocrinologue seul dans le service d'adultes
- D) Hospitalisation de jour dans le service d'adultes
- E) Autre :
.....
- F) Vous ne savez plus

Question 4 : Par qui étiez-vous accompagné lors de la première consultation de transition ?

- A) Vous étiez seul
- B) Vos parents : père / mère / les deux
- C) Famille d'accueil
- D) Éducateur spécialisé
- E) Infirmière
- F) Autre :.....
- G) Vous ne savez plus

Question 5 : Qu'avez-vous ressenti au moment de cette première rencontre avec le médecin d'adultes ?

- A) Impatient
- B) Inquiet
- C) Curieux
- D) Perdu
- E) Autre :.....
- F) Sans avis

Question 6 : Vous sentiez vous prêt, c'est à dire suffisamment préparé, informé, rassuré au moment d'amorcer cette période de transition ?

- A) Très prêt
- B) Assez prêt
- C) Neutre

- D) Peu prêt
- E) Pas du tout prêt

Question 7 : Avez-vous trouvé cette première rencontre avec le médecin d'adultes utile ?

- A) Très utile
- B) Assez utile
- C) Ni utile, ni inutile
- D) Peu utile
- E) Pas du tout utile

Question 8 : Êtes-vous satisfait des modalités de cette 1ère rencontre avec le médecin d'adultes ?

- A) Très satisfait
- B) Assez satisfait
- C) Ni satisfait ni insatisfait
- D) Peu satisfait
- E) Pas du tout satisfait

Question 9 : Êtes-vous globalement satisfait du déroulement de cette période de transition (c'est à dire entre votre première rencontre avec le médecin d'adultes et votre dernière visite avec le pédiatre) ? :

- A) Très satisfait
- B) Assez satisfait
- C) Ni satisfait ni insatisfait
- D) Peu satisfait
- E) Pas du tout satisfait

Si vous avez répondu par la lettre A, B ou C, expliquez ce que vous avez aimé :

.....

Si vous avez répondu D ou E, expliquez ce que vous n'avez pas aimé :

.....

Question 10 : Êtes-vous satisfait de la durée de la période de transition ?

- A) Très satisfait
- B) Assez satisfait
- C) Ni satisfait ni insatisfait
- D) Peu satisfait
- E) Pas du tout satisfait

Si vous avez répondu par la lettre A, B ou C, expliquez ce que vous avez aimé :

.....

Si vous avez répondu C, D ou E, expliquez ce que vous n'avez pas aimé :

.....

Question 11 : Quelles ont été les difficultés rencontrées lors de la transition de la pédiatrie aux services adultes ?

| | Aucun problème | Problème mineur | Problème modéré | Problème majeur | Ne se prononce pas |
|--|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Difficultés à quitter l'équipe pédiatrique | | | | | |
| Difficulté à faire confiance à une nouvelle équipe | | | | | |
| Crainte d'être hospitalisé auprès de patients plus âgés | | | | | |
| Craintes sur la capacité de l'équipe adulte à percevoir vos besoins médicaux et/ou émotionnels | | | | | |
| Crainte du changement de locaux | | | | | |
| Crainte d'être trop jeune pour être transféré chez les adultes | | | | | |
| Peur de l'inconnu | | | | | |
| Peur de l'absence de lien entre les deux équipes | | | | | |

Avez-vous d'autres propositions ?

.....

Question 12 : Combien de fois avez-vous revu l'endocrinologue nutritionniste d'adultes depuis la fin de la transition ?

- A) Aucune
- B) 1 fois
- C) Plus d'1 fois
- D) Vous ne savez plus

Question 13 : Le médecin d'adultes est-il toujours le même ?

- A) Oui
- B) Non

Si vous avez répondu non : quel est votre ressenti vis-à-vis de cela ?

.....

Question 14 : Au bout de combien de temps vous êtes-vous senti en confiance avec l'équipe adulte ?

- A) Moins de 6 mois
- B) Entre 6 mois et 1 an

- C) Plus d'1 an
- D) Vous ne savez pas
- E) Jamais : précisez pour quelles raisons :

.....

Question 15 : Avez-vous rencontré le psychiatre ou le psychologue d'adultes du CHU de Toulouse quand vous étiez encore suivi en Pédiatrie ?

- A) oui
- B) non

| | |
|---|---|
| Si vous avez répondu <u>non</u> , auriez-vous préféré le rencontrer avant le passage chez les adultes ? | Si vous avez répondu <u>oui</u> , avez-vous trouvé cela utile ? |
| <ul style="list-style-type: none"> A) oui B) non | <ul style="list-style-type: none"> A) Très satisfait B) Assez satisfait C) Ni satisfait ni insatisfait D) Peu satisfait E) Pas du tout satisfait |

Question 16 : Êtes-vous satisfait de la prise en charge diététique chez les adultes (c'est-à-dire par le/la diététicien(ne) du service de Nutrition) ?

- A) Très satisfait
- B) Assez satisfait
- C) Ni satisfait ni insatisfait
- D) Peu satisfait
- E) Pas du tout satisfait

Question 17 : Êtes-vous satisfait de la prise en charge sociale chez les adultes (c'est-à-dire par l'assistante sociale du service de Nutrition) ?

- A) Très satisfait
- B) Assez satisfait
- C) Ni satisfait ni insatisfait
- D) Peu satisfait
- E) Pas du tout satisfait

Question 18 : Quels ont été les points négatifs de votre transition et à améliorer selon vous ?

.....

Question 19 : Quels ont été les points positifs de votre transition ?

.....

PARTIE 2 : QUESTIONNAIRE DESTINE AUX FAMILLES

Question 1 : Quand la transition a-t-elle été initiée pour votre enfant ?

- A) Quel âge avait-il ? :ans
- B) Quelle année ? :
- C) Vous ne savez plus

Question 2 : Quand ce processus de transition s'est-il terminé pour votre enfant ?

- A) Quel âge avez-t-il ? :ans
- B) Quelle année ? :
- C) Vous ne savez plus

Question 3 : Selon quelle modalité la première consultation de transition s'est-t-elle organisée ?

- A) Rencontre du médecin d'adultes dans le service de pédiatrie
- B) Consultation commune endocrinologues pédiatre et d'adultes dans le service des adultes
- C) Consultation avec le médecin d'adultes dans son service directement
- D) Hospitalisation de jour dans le service d'adultes directement
- E) Autre :
- F) Vous ne savez plus

Question 4 : Qui accompagnait votre enfant lors de la première consultation de transition ?

- A) Il/Elle était seul(e)
- B) Vous : père / mère / les deux
- C) Famille d'accueil
- D) Éducateur spécialisé
- E) Infirmière
- F) Autre :
- G) Vous ne savez plus

Question 5 : Qu'avez-vous ressenti au moment de cette première rencontre avec le médecin d'adultes ?

- A) Impatient
- B) Inquiet
- C) Curieux
- D) Perdu
- E) Autre :
- F) Sans avis

Et selon vous, quel était le ressenti de votre enfant ?

- A) Impatient
- B) Inquiet
- C) Curieux
- D) Perdu
- E) Autre :
- F) Sans avis

Question 6 : Vous sentiez vous prêt c'est à dire suffisamment préparé, informé, rassuré au moment d'amorcer cette période de transition ?

- A) Très prêt
- B) Assez prêt
- C) Neutre
- D) Peu prêt
- E) Pas du tout prêt

Et selon vous, votre enfant se sentait-il/elle prêt(e) ?

- A) Très prêt
- B) Assez prêt
- C) Neutre
- D) Peu prêt
- E) Pas du tout prêt

Question 7 : Êtes-vous satisfait des modalités de cette 1ère rencontre avec le médecin d'adultes ?

- A) Très satisfait
- B) Assez satisfait
- C) Ni satisfait ni insatisfait
- D) Peu satisfait
- E) Pas du tout satisfait

Si vous avez répondu par la lettre A, B ou C, expliquez ce que vous avez aimé :

.....
.....

Si vous avez répondu D ou E, expliquez ce que vous n'avez pas aimé :

.....
.....

Question 8 : Avez-vous trouvé cette première rencontre avec le médecin d'adultes utile ?

- A) Très utile
- B) Assez utile
- C) Ni utile, ni inutile
- D) Peu utile
- E) Pas du tout utile

Question 9 : Êtes-vous globalement satisfait du déroulement de cette période de transition (c'est à dire entre votre première rencontre avec l'endocrinologue adulte et votre dernière visite avec le pédiatre) ? :

- A) Très satisfait
- B) Assez satisfait
- C) Ni satisfait ni insatisfait
- D) Peu satisfait
- E) Pas du tout satisfait

Si vous avez répondu par la lettre A, B ou C, expliquez ce que vous avez aimé :

.....

Si vous avez répondu C, D ou E, expliquez ce que vous n'avez pas aimé :

.....

Question 10 : Êtes-vous satisfait de la durée de la période de transition ?

- A) Très satisfait
- B) Assez satisfait
- C) Ni satisfait ni insatisfait
- D) Peu satisfait
- E) Pas du tout satisfait

Si vous avez répondu par la lettre A, B ou C, expliquez ce que vous avez aimé :

.....

Si vous avez répondu D ou E, expliquez ce que vous n'avez pas aimé :

.....

Question 11 : Quelles ont été les difficultés que vous avez rencontrées lors de la transition de la pédiatrie vers le service des adultes ?

| | Aucun problème | Problème mineur | Problème modéré | Problème majeur | Ne se prononce pas |
|--|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Difficultés à quitter l'équipe pédiatrique | | | | | |
| Difficulté à faire confiance à une nouvelle équipe | | | | | |
| Difficultés pour votre enfant à quitter l'équipe pédiatrique | | | | | |
| Crainte que votre enfant soit hospitalisé auprès de patients plus âgés | | | | | |
| Craintes sur la capacité de l'équipe adulte à percevoir les besoins médicaux et/ou émotionnels de votre enfant | | | | | |
| Difficultés à assumer l'organisation des soins médicaux | | | | | |
| Crainte du changement de locaux | | | | | |
| Crainte de la différence d'organisation des soins | | | | | |
| Peur de l'inconnu | | | | | |
| Peur de l'absence de lien entre les deux équipes | | | | | |

Avez-vous d'autres propositions ?

.....

Question 12 : Combien de fois votre enfant a revu l'endocrinologue/médecin nutritionniste adulte depuis la fin de la transition c'est à dire depuis qu'il n'a plus revu l'endocrino-pédiatre ?

- A) Aucune
- B) 1 fois
- C) Plus d'1 fois
- D) Vous ne savez plus

Question 13 : Le médecin d'adultes est-il toujours le même ?

- A) Oui
- B) Non

Si vous avez répondu non : quel est votre ressenti vis-à-vis de cela ?

.....
.....

Question 14 : Après combien de temps vous êtes-vous senti en confiance avec l'équipe adulte ?

- A) Moins de 6 mois
- B) Entre 6 mois et 1 an
- C) Plus d'1 an
- D) Vous ne savez pas
- E) Jamais :.....
.....
.....

Question 15 : Votre enfant avait-il rencontré le psychiatre ou le psychologue d'adultes du CHU de Toulouse quand il était encore suivi en Pédiatrie ?

- A) oui
- B) non

| | |
|---|---|
| Si vous avez répondu <u>non</u> , auriez-vous préféré le rencontrer avant le passage chez les adultes ? | Si vous avez répondu <u>oui</u> , avez-vous trouvé cela utile ? |
| C) Oui D) Non | A) Très satisfait B) Assez satisfait C) Ni satisfait ni insatisfait D) Peu satisfait E) Pas du tout satisfait |

Question 16 : Êtes-vous satisfait de la prise en charge diététique chez les adultes (c'est-à-dire par le/la diététicien(ne) du service de Nutrition) ?

- A) Très satisfait
- B) Assez satisfait
- C) Ni satisfait ni insatisfait
- D) Peu satisfait
- E) Pas du tout satisfait

Question 17 : Êtes-vous satisfait de la prise en charge sociale chez les adultes (c'est-à-dire par l'assistante sociale du service de Nutrition) ?

- A) Très satisfait
- B) Assez satisfait
- C) Ni satisfait ni insatisfait

- D) Peu satisfait
- E) Pas du tout satisfait

Question 18 : Avez-vous des remarques ? Quels sont les éléments à améliorer selon vous ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Question 19 : Quels ont été les points positifs selon vous ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ENQUÊTE AUPRÈS DES PATIENTS ATTEINTS D'UN SYNDROME DE PRADER-WILLI ET DE LEUR FAMILLE SUR LE VÉCU DE LA TRANSITION ET ÉTUDE DE L'INFLUENCE DU TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE SUR L'ÉVOLUTION DES PARAMÈTRES MÉTABOLIQUES ET ANTHROPOMÉTRIQUES AU COURS DE LA TRANSITION

RESUME EN FRANÇAIS : La continuité des soins et la stabilité de la maladie sont des enjeux de la transition des patients atteints d'une pathologie chronique. Nous avons étudié le vécu et l'évolution des paramètres métaboliques et anthropométriques grâce à une étude qualitative et rétrospective menée chez des patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi, au cours de la transition. L'étude qualitative a montré que les familles étaient inquiètes à l'approche de la transition mais étaient satisfaites de son organisation. L'étude rétrospective a montré une hausse du poids avec une dégradation de certains paramètres métaboliques et de la composition corporelle. La durée d'interruption du traitement par hormone de croissance était corrélée à la prise de poids et de masse grasse.

TITRE EN ANGLAIS : Survey of patients with Prader-Willi syndrome and their families on transition experiences and study of the influence of growth hormone treatment on changes in metabolic and anthropometric parameters during transition

RESUME EN ANGLAIS : Continuity of care and disease stability are challenging issues in the transition of patients with chronic condition. We wanted to study the experience and evolution of metabolic and anthropometric parameters through a qualitative and retrospective study conducted in Prader-Willi patients during the transition period. The qualitative study showed that families feel concerned when the transition approach but are satisfied with the organization. The retrospective study showed an increase in weight with degradation of some metabolic outcomes and body distribution. The GH wash out duration was associated with weight and fat mass changes.

MOTS-CLÉS : syndrome de Prader-Willi, transition, hormone de croissance, composition corporelle, ostéodensitométrie, poids, paramètres métaboliques