

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE – DEPARTEMENT
D'ODONTOLOGIE

ANNEE 2023

2023 TOU3 3051

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

Gabrielle CAPPIELLO

Le 21/06/2023

**SYNDROME DE PRADER-WILLI : MANIFESTATIONS ORO-
FACIALES ET CAS CLINIQUES PEDIATRIQUES**

Directrice de thèse : Dr Marie-Cécile VALERA

JURY

Président : Pr Jean-Noël VERGNES

1er assesseur : Dr Emmanuelle ESCLASSAN-NOIRRIT

2ème assesseur : Dr Marie-Cécile VALERA

3ème assesseur : Dr Anne GICQUEL



...
Faculté de santé
Département d'Odontologie

➔ DIRECTION

Doyen de la Faculté de Santé

M. Philippe POMAR

Vice Doyenne de la Faculté de Santé
Directrice du Département d'Odontologie

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

Directeurs Adjoins

Mme Sarah COUSTY
M. Florent DESTRUHAUT

Directrice Administrative

Mme Muriel VERDAGUER

Présidente du Comité Scientifique

Mme Cathy NABET

➔ HONORARIAT

Doyens honoraires

M. Jean LAGARRIGUE +
M. Jean-Philippe LODTER +
M. Gérard PALOUDIER
M. Michel SIXOU
M. Henri SOULET

Chargés de mission

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)
M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)
M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)
M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)
M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE
Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY
Assistants : Mme Anne GICQUEL, M. Robin BENETAH
Adjoins d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Mathieu TESTE, M. Daniel BANDON

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, M. Maxime ROTENBERG
Assistants : M. Vincent VIDAL-ROSSET, Mme Carole VARGAS JOULIA
Adjoins d'Enseignement : Mme. Isabelle ARAGON

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël VERGNES
Assistante : Mme Géromine FOURNIER
Adjoins d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, M. Jean-Philippe GATIGNOL
Mme Carole KANJ, Mme Mylène VINCENT-BERTHOUMIEUX, M. Christophe BEDOS

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Philippe KEMOUN)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : Mme Sara LAURENCIN- DALICIEUX, Mme Alexia VINEL, Mme. Charlotte THOMAS
Assistants : M. Joffrey DURAN, M. Antoine AL HALABI
Adjoins d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE,
Mme Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT,

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS
Assistants : M. Clément CAMBRONNE, M. Antoine DUBUC
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE,
M. Luc RAYNALDY, M. Jérôme SALEFRANQUE,

BIOLOGIE ORALE

Professeurs d'Université : M. Philippe KEMOUN, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Matthieu MINTY
Assistants : Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI, M. Maxime LUIS, Mme Valentine BAYLET GALY-
CASSIT, Mme Sylvie LE
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANCO, M. Hugo BARRAGUE, Mme Inessa TIMOFEEVA-JOSSINET

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Franck DIEMER)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine
MARET-COMTESSE
Assistants : M. Ludovic PELLETIER, Mme Laura PASCALIN, M. Thibault DECAMPS
M. Nicolas ALAUX, M. Vincent SUAREZ, M. Lorris BOVIN
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE,
Mme Lucie RAPP

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR, M. Florent DESTRUHAUT,
Maîtres de Conférences : M. Rémi ESCLASSAN, M. Antoine GALIBOURG,
Assistants : Mme Margaux BROUTIN, Mme Coralie BATAILLE, Mme Mathilde HOURSET,
Mme Constance CUNY, M. Anthony LEBON
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC,
M. Jean- Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Fabien LEMAGNER, M. Eric
SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Victor EMONET-DENAND, M. Thierry DENIS, M. Thibault
YAGUE, M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeur d'Université : Mr. Paul MONSARRAT
Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONJOT, M. Karim NASR, M. Thibault CANCEILL
Assistants : M. Julien DELRIEU, M. Paul PAGES, M. Olivier DENY
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, M. Damien OSTROWSKI

Mise à jour pour le 15 Mai 2023

Remerciements

À mes parents,
Modèles admirables

À ma sœur et à mon frère,
Alliés indéfectibles

À Thomas,
Partenaire inégalable

À Maëva,
Aide précieuse... dentiste formidable

À ma famille et mes amis.

À notre président du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Noël VERGNES

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Épidémiologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Professeur associé, Oral Health and Society Division, Université McGill–Montréal, Québec–Canada,
- Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

Nous vous remercions d'avoir spontanément accepté de présider notre jury de thèse.

Nous retiendrons de vous la grande bienveillance et la patience dont vous avez toujours fait preuve lors de l'activité clinique.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre reconnaissance la plus sincère.

A notre jury de thèse,

Madame le Docteur Emmanuelle ESCLASSAN-NOIRRIT

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Ancienne Interne des Hôpitaux,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de notre jury et nous vous sommes très reconnaissants pour votre enseignement de qualité.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre respect le plus sincère.

À notre directrice de thèse,

Madame le Docteur Marie-Cécile VALÉRA

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'université Paul Sabatier – Spécialité : Physiopathologie cellulaire, moléculaire et intégrée,
- Master 2 recherche, mention Physiologie cellulaire intégrée,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.
- Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R.).

Nous vous remercions pour votre accompagnement dans la réalisation de ce travail ainsi que pour votre disponibilité et votre implication auprès des étudiants.

Veillez trouver dans cette thèse notre profond respect et l'expression de toute notre estime.

A notre jury de thèse,

Madame le Docteur Anne GICQUEL

- Chef de Clinique des Universités - Assistante des Hôpitaux
- Docteur en Chirurgie Dentaire

Nous sommes très honorés de vous compter parmi notre jury de thèse et nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère respect et de toute notre considération.

Table des matières

TABLE DES ABREVIATIONS.....	12
INTRODUCTION.....	13
I. GENERALITES SUR LE SYNDROME DE PRADER-WILLI	16
1. Le diagnostic de la pathologie.....	16
A. Diagnostic anténatal.....	16
B. Le diagnostic postnatal.....	17
2. Trois manifestations cliniques majeures de la maladie	20
A. Manifestations nutritionnelles	20
B. Manifestations endocriniennes.....	22
i. Déficit en hormone de croissance	22
ii. Hypogonadisme hypogonadotrope.....	23
iii. Insuffisance thyroïdienne	23
C. Manifestations développementales et comportementales	24
II. MANIFESTATIONS ORO-FACIALES DU SYNDROME DE PRADER-WILLI	25
1. Anomalie salivaire.....	25
A. Fonctionnement salivaire	25
B. Anomalie quantitative	27
C. Anomalie qualitative	28
D. Conséquences	30
2. Conséquences dentaires.....	31
A. Retard d'éruption	31
B. Hypoplasie de l'émail.....	31
C. Usures dentaires.....	34
i. L'érosion	36
ii. L'attrition	37
iii. Lien avec la densité minérale osseuse.....	38
3. Particularités crânio-faciales	39
A. Dermatillomanie.....	39
B. Dysmorphologie	40
i. Examen clinique du crâne	40
ii. Examen clinique de la face	41
C. Céphalométrie.....	43
i. Dans le plan sagittal.....	44
ii. Dans le plan frontal ou horizontal.....	45

III. CAS CLINIQUES ET PREVENTION	46
1. Cas cliniques	46
A. Mathis.....	46
i. Anamnèse	46
ii. Suivi dentaire.....	48
iii. Imagerie	49
B. Issam	49
i. Anamnèse	49
ii. Suivi dentaire.....	51
C. Théo.....	52
i. Anamnèse	52
ii. Suivi dentaire.....	53
iii. Imagerie	54
2. Prévention.....	55
A. Fiche	55
B. Conseils	55
i. Conseils d'hygiène bucco-dentaire	55
ii. Conseils diététiques.....	56
iii. Conseils liés à la salive	56
CONCLUSION.....	57
ANNEXE	58
BIBLIOGRAPHIE	60
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	68

Table des abréviations

ADN : acide désoxyribo nucléique

ARN : acide ribonucléique

CMPP : centre médico-psycho-pédagogique

CVI : ciment de verre ionomère

FISH : fluorescent in situ hybridization

FSH : hormone de stimulation folliculaire

GH : growth hormone

IMC : indice de masse corporelle

IRM : imagerie à résonance magnétique

KG : kilogramme

LH : hormone lutéinisante

MEOPA : mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote

pH : potentiel hydrogène

PW : prader-Willi

QI : quotient intellectuel

SESSAD : service d'éducation spéciale et de soins à domicile

SNA : système nerveux autonome

SPW : syndrome de Prader-Willi

TOC : trouble obsessionnel compulsif

TSH : thyroid stimulating hormone

ULIS : unité localisée pour l'intégration scolaire

VEDE : visual erosion dental examination

Introduction

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une pathologie rare et complexe caractérisée par un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire majeur.

Dans les années 1980, l'étiologie génétique a été démontrée.

Ce syndrome est causé, dans la majorité des cas (environ 60 à 70 %), par une anomalie de l'empreinte génomique : une partie des gènes de la région q11-q13 du chromosome 15 d'origine paternelle n'est pas exprimée. Dans une minorité de cas (environ 30 %), la cause génétique est différente : il ne s'agirait pas d'une délétion de gène mais d'une disomie maternelle. Le chromosome 15 d'origine maternelle serait alors présent en 2 copies, tandis que le chromosome 15 paternel serait inexistant. (1)(2)

En 1990, Merlin G. Butler a évoqué une incidence (nombre de cas apparus pendant une année au sein d'une population) de 1 naissance pathologique sur 25 000. (3) D'après la littérature, cette incidence est indépendante du sexe et de l'ethnie. (4)

Parmi les signes cliniques de la maladie sont principalement retrouvées :

- Une hypotonie importante, pouvant débuter durant la période anténatale et se prolonger jusqu'à l'âge de deux ans.
- Une hyperphagie majeure de l'âge de deux ans jusqu'à l'âge adulte pouvant entraîner une obésité morbide chez les patients en l'absence de régime adapté. (5)

De ce fait, le SPW est la forme la plus courante d'obésité syndromique : il s'agit d'une obésité entraînée par une anomalie chromosomique à un âge précoce le plus souvent. (3,6)

Ce syndrome a été découvert par Labhart, Prader et Willi au milieu du XXème siècle, pourtant il semble avoir été remarqué plus tôt au cours de l'Histoire.

En effet, la première trace du SPW date probablement du 17^{ème} siècle : sont retrouvés, datant de 1680, plusieurs tableaux de Juan Carreno de Miranda représentant la jeune Eugenia Martinez Vallejo. Il a été suggéré, rétrospectivement, que cette enfant ait été atteinte du SPW. En effet, la demoiselle, alors âgée de 6 ans, avait une bouche triangulaire, des yeux en amande, une petite taille, des petites mains et pesait 55 kilos.

La jeune fille est peinte avec de la nourriture à la main, représentant la phase d'hyperphagie propre à ce syndrome (Figure 1). (7)



Figure 1 : Portrait d'Eugenia Martinez Vallejo, Juan Carreno de Miranda (1614-1685), 1680

Une seconde trace du syndrome de Prader-Willi est retrouvée dans la littérature à travers les recherches de John Langdon Down en 1864. A cette époque, le célèbre médecin, connu pour sa découverte du syndrome de Down, donne à la maladie le nom de « polysarcia ». La polysarcia, mot emprunté du grec ancien « polusarkia », soient « polus », « nombreux » et « sarê », « la chair », définit un certain état d'obésité.

J. Langdon Down illustre sa découverte par le cas d'une patiente à qui il a diagnostiqué une polysarcia. Cette dernière, photographiée par J. Langdon Down lui-même (Figure 2), correspond hautement aux caractéristiques actuelles du SPW : retard mental, petite taille (1 mètre 32), surpoids (84 kg), des pieds et des mains de petite taille, une pilosité quasiment inexistante, un faciès dysmorphique ainsi qu'une hypoplasie utérine et ovarienne découverte à l'autopsie. (8)(9)



Figure 2 : Photo de la patiente de John Langdon Down (1828-1896), 1865

C'est finalement en 1956 que Prader, Labhart et Willi décrivent le syndrome qui prendra leurs noms.

Selon eux, le syndrome repose sur une tétralogie de symptômes qui sont les suivants :

- Petite taille,
- Retard de croissance,
- Obésité,
- Acromicrie (arrêt de développement des membres).

Ce n'est que quelques années plus tard qu'ils attireront l'attention sur l'hypotonie dans la petite enfance et le développement accru de diabète de type 2. (10)

L'objectif de cette thèse est de mettre en exergue les conséquences oro-faciales inhérentes au SPW chez l'enfant. Dans une première partie seront décrites les manifestations générales de la pathologie ; dans une seconde partie, ce sont les manifestations oro-faciales retrouvées le plus souvent chez l'enfant qui seront détaillées et, enfin, dans une troisième partie, des cas cliniques viendront illustrer les données précédemment écrites.

I. Généralités sur le syndrome de Prader-Willi

1. Le diagnostic de la pathologie

A. Diagnostic anténatal

Le diagnostic anténatal, bien que réalisable, est rarement posé.

Selon une étude rétrospective datant de 2015 (11), durant la période anténatale il est possible de retrouver :

- Dans 88 % des cas, une diminution des mouvements actifs fœtaux,
- Dans 65 % des cas, un petit poids par rapport à l'âge gestationnel,
- Dans 43 % des cas, une croissance asymétrique (notamment du périmètre crânien par rapport à la croissance abdominale),
- Dans 34 % des cas, un hydramnios.

D'autre part, la présentation en siège est plus fréquente dans les cas de SPW et un accouchement par césarienne est également plus courant qu'un accouchement par voie basse. En effet, l'hypotonie fœtale provoque une plus grande stagnation du travail. (12) Enfin, dans de rares cas, une arthrogrypose avec une position anormale des pouces peut être objectivée à l'échographie. (13)

Lorsque plusieurs de ces symptômes sont détectés par les obstétriciens, une recherche diagnostique du SPW par amniocentèse ou prélèvement des villosités choriales est réalisée. (14) L'analyse par Fluorescent In Situ Hybridization (FISH) de ce type de tissu permet ensuite facilement de détecter des délétions chromosomiques. Pour la détection des disomies uniparentale, l'analyse par méthylation de l'ADN est nécessaire. (15)

Pourtant, selon une étude menée par le Centre de Référence du SPW avec la Société Française de Néonatalogie (16), trente-huit nourrissons Prader-Willi (PW) sont nés en France durant l'année de l'étude (2013) et aucun d'entre eux n'a été diagnostiqué avant la naissance. Le diagnostic s'est fait, dans 90 % des cas, avant la fin du premier mois de vie. Dans 27 % des cas, les mouvements fœtaux étaient diminués et dans 23 % des cas seulement un hydramnios était présent. Neuf amniocentèses ont été réalisées mais aucune

n'a permis de poser un diagnostic. Sur trois d'entre elles, l'analyse FISH de la région était normale.

Des améliorations quant au diagnostic anténatal du SPW sont donc à espérer car un diagnostic précoce du syndrome permet, d'après Bacheré et al. (17), de réduire la durée d'hospitalisation et la durée de la nutrition artificielle, d'améliorer le dépistage des déficits hormonaux ainsi que de prévenir les retards de croissance et le développement d'une obésité. D'autre part, un diagnostic anticipé de la maladie permet un accompagnement accru des familles par l'équipe médicale qui peut, au plus tôt, les informer à propos de la pathologie et mettre en place une prise en charge multidisciplinaire précoce adaptée au patient.

B. Le diagnostic postnatal

Toujours selon l'étude de la Société Française de néonatalogie et du Centre de Référence du SPW, l'âge médian de diagnostic de la pathologie est de 18 jours. (16)

Durant la période postnatale, le diagnostic du SPW est clinique.

En 1981, Holm et al. (18) ont étudié 90 patients porteurs de la maladie et ont, par consensus, établi un score diagnostique en fonction de l'âge des patients et de la présence de certains signes cliniques. (Tableau 1)

	Critères diagnostiques
Critères majeurs (+ 1 point)	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie axiale, néonatale et infantile avec une difficulté de succion qui s'améliore progressivement avec l'âge. • Difficultés d'alimentation en bas âge avec nécessité d'un support nutritionnel, faible gain de poids, difficultés à maintenir un poids constant • 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 • Traits caractéristiques du visage : dolichocéphalie dans l'enfance, visage étroit, yeux en amande, petite bouche apparaissant avec lèvre supérieure mince, coins de la bouche tournés vers le bas (3/5 requis) • Hypogonadisme : Hypoplasie génitale ou puberté retardée /incomplète • 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 • Hyperphagie/recherche alimentaire /obsession alimentaire • Délétion 15q11-13 en haute résolution (>650 bandes) ou autre anomalie cytogénétique/moléculaire de la région sur le chromosome, y compris la disomie maternelle
Critères mineurs (+ 0,5 point)	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution des mouvements fœtaux, hypotonie néonatale, cri faible qui s'améliorent avec l'âge • Problèmes de comportement caractéristiques : crises de colère, accès de violence, comportement obsessionnel/compulsif, tendance à être opposant, rigide, manipulateur, possessif et têtu, persévération, vol et mensonge (au moins 5 de ces symptômes sont requis)

	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles du sommeil ou apnée du sommeil • Petite taille par rapport à la taille cible génétique avant l'âge de 15 ans (en l'absence de traitement par hormone de croissance) • Hypopigmentation : peau et cheveux clairs par rapport à la famille • Petites mains (25e percentile) et/ou pieds (10e percentile) pour l'âge • Mains étroites avec bordure ulnaire rectiligne • Anomalies oculaires (strabisme convergent, myopies) • Salive visqueuse épaisse avec croûtes aux coins de la bouche • Trouble de l'articulation • Grattage cutané
<p>Résultats positifs (0 point)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Seuil de tolérance à la douleur élevé • Faible capacité à vomir • 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 • Scoliose et/ou cyphose • Adrénarchie précoce • Ostéoporose • Habiletés particulières aux puzzles • Examens neuromusculaires normaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques d'après Holm et al. (18) (19)

Ainsi, certains signes cliniques, considérés comme majeurs, valent 1 point, d'autres, mineurs, n'en valent que 0,5 et, enfin, certains critères dits « positifs » ne valent aucun point mais permettent d'augmenter la certitude du diagnostic (Tableau 1). La plupart des critères diagnostiques majeurs du SPW s'appliquent à tous les groupes d'âge. Finalement, un score de 5 points au minimum (dont 4 critères majeurs) est nécessaire pour que le diagnostic SPW soit retenu chez un enfant de 3 ans ou moins et un score de 8 points (dont 5 critères majeurs au minimum) est attendu pour poser un diagnostic de SPW au-delà de l'âge de 3 ans.

A ce jour, le diagnostic est rapidement posé devant une hypotonie néonatale ou des troubles de la succion, ce qui a grandement diminué l'utilisation des scores de Holm qui gardent tout de même une valeur pédagogique. De surcroît, cette étude a surtout permis d'établir une liste de critères cliniques suffisants pour justifier une demande de recherche génétique du SPW. Ces critères ont été revus plusieurs fois avant d'être publiés en 2001 par Gunay-Aygun et al. (20) puis réédités en 2008 par Goldstone et al. (14).

2. Trois manifestations cliniques majeures de la maladie

A. Manifestations nutritionnelles

Initialement, le SPW était décrit comme un modèle comprenant deux grandes phases nutritionnelles successives. D'abord, une phase néonatale marquée par des troubles de la succion (liés à l'hypotonie) suivie d'une phase qui se prolonge jusqu'à l'âge de 2 ans, ponctuée par des crises d'hyperphagie pouvant conduire à l'obésité. Chez les patients PW, l'attrait pour la nourriture et la faim sont véritablement persistants et obsessionnels. (20)

Depuis 2009, grâce aux études de Butler et al. (21), il est connu que les manifestations nutritionnelles du SPW sont bien plus complexes que « deux simples phases ».

En 2011, l'étude de Miller et al. (22) sur une cohorte de 82 patients a permis de segmenter la phase nutritionnelle du syndrome en sept étapes clés répertoriées en 4 phases. (Tableau 2)

	Période	Signes cliniques
Phase 0	In utero	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution des mouvements actifs fœtaux • Hydramnios
Phase 1	De 0 à 9 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles de l'alimentation • Sonde nasogastrique/gastrotomie • Mauvaise prise pondérale (parfois)
	De 9 à 25 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentation normale • Prise de poids régulière
Phase 2	De 2 ans et 1 mois à 4 ans et demi	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation du poids • Pas d'augmentation des apports caloriques • Pas de troubles du comportement alimentaire
	De 4 ans et demi à 8 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Accroissement de l'intérêt pour la nourriture • Augmentation du poids
Phase 3	De 8 ans à l'âge adulte	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperphagie • Absence de satiété • Recherche compulsive de nourriture • Prise de poids incontrôlable si absence de prise en charge
Phase 4	A l'âge adulte	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle de l'appétit possible • Satiété retrouvée

Tableau 2 : Phases nutritionnelles du SPW selon Miller (22)

L'étiologie concernant cette dysrégulation de la satiété n'est pas parfaitement claire. Cependant, des hypothèses sont soulevées à ce jour concernant une mauvaise régulation hypothalamique avec un trouble des hormones périphériques contrôlant la satiété. (23) Il y aurait notamment des différences au niveau des diverses hormones intestinales entre les patients atteints du SPW et les patients sains. (24)

D'autre part, des études d'IRM faites sur des patients PW mettent en exergue des anomalies cérébrales : les zones limbiques et paralimbiques du cerveau, dirigeant les comportements alimentaires, sont activées de manière très importante et les circuits de la récompense pour la nourriture sont également très intenses. (25)

B. Manifestations endocriniennes

Le dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire est la caractéristique majeure du SPW. C'est ce dysfonctionnement qui va créer de nombreux désordres hormonaux dont trois principaux : le déficit en hormone de croissance, l'hypogonadisme hypogonadotrope et l'insuffisance thyroïdienne.

i. Déficit en hormone de croissance

Un déficit en hormone de croissance (Growth Hormone, GH) est retrouvé chez 40 à 100 % des patients PW. D'après plusieurs études, notamment celle de Burman et al. (26) ou de Diene et al. (27), la proportion de patients concernés par ce déficit, indépendamment de son degré, est élevée.

Pour rappel, la GH est produite par l'hypophyse selon un rythme nyctéméral chez le nourrisson et l'enfant en grande quantité et, en quantité bien moindre, chez l'adulte. Elle permet le bon fonctionnement des métabolismes protéiques, lipidiques et glucides, la croissance des individus et également la régulation de certains phénomènes de reproduction que cela soit chez l'homme ou chez la femme. De ce fait, les patients PW connaissent rapidement une diminution de la vitesse de croissance de manière synchrone avec l'installation de l'obésité. Le pronostic de taille en l'absence de supplémentation en GH, est de 148 à 150 cm pour les femmes et 155 à 162 cm pour les hommes. (5)

ii. Hypogonadisme hypogonadotrope

Il correspond à une synthèse insuffisante d'hormones sexuelles causée par à une anomalie hypophysaire avec une moindre production des hormones gonadotrophines LH et FSH.

Chez les garçons, cet hypogonadisme d'origine centrale apparaît très précocement dès la naissance bien que les taux de testostérone, jusqu'à l'âge de la puberté, soient tout à fait normaux. Effectivement, c'est à l'âge de la puberté que le taux de testostérone chute chez les garçons. Les patients de sexe masculin atteints du SPW sont le plus souvent infertiles par absence de spermatogénèse. (28)

Une étude de Crino et al. (29) en 2003 a étudié une cohorte de patients et a partagé les données suivantes : 100 % des 42 garçons suivis avaient une cryptorchidie (quasiment systématique à la naissance), 76 % présentaient des testicules de taille réduite et 69% une hypoplasie scrotale.

Chez les filles, les symptômes sont présents également avec des taux oestrogéniques souvent inférieurs à la normale à partir de la puberté et surtout une infertilité très fréquente malgré quelques cas de grossesse déclarés (4 dénombrées jusqu'en 2013). (30)

L'étude de Crino et al. (29) a permis de relever également des données concernant l'hypogonadisme chez les filles atteintes de PW : 42 filles ont été suivies, parmi elles 76 % présentent une hypoplasie clitoridienne, 56 % ont une aménorrhée primaire, 14 % ont eu une pubarche prématurée et 3,6 % une puberté précoce.

iii. Insuffisance thyroïdienne

L'insuffisance thyroïdienne touche 20 à 30 % des patients PW (alors qu'elle touche 2% de la population générale) et elle ne se déclare généralement pas dès la naissance. (28) Elle apparaît lorsque l'hormone thyroïdienne (TSH), produite par l'hypophyse, ne stimule plus suffisamment la thyroïde. L'hypothyroïdie qui en découle chez le patient PW jeune peut augmenter la masse grasse et l'hypotonie si un traitement adapté n'est pas mis en place. De ce fait, après le diagnostic du SPW et, plus spécifiquement, après le traitement par la GH, une surveillance accrue du bilan thyroïdien est installée. (31)

C. Manifestations développementales et comportementales

Le SPW a des répercussions sur le développement psychomoteur du patient : il existe un retard global des acquisitions chez 90 à 100 % des patients. Par exemple, la station assise n'est acquise que vers l'âge de 12 mois, la marche n'est exécutée que vers l'âge de 2 ans et le déplacement à 4 pattes n'est jamais effectué. (32)

Par ailleurs, le langage peut être retardé chez l'enfant et associé ou non à une dysarthrie (dysfonctionnement neurologique qui perturbe l'exécution de la parole) chez l'adulte.

Le Quotient Intellectuel (QI) des patients est généralement abaissé à 60 ou 70. Glattard a trouvé une valeur moyenne de QI de 62,6 (33). Ce nombre coïncide avec les résultats de l'étude de Curfs et al. (34) réalisée sur 575 patients SPW. (Tableau 3).

	QI	Proportions
Développement normal	85	5 %
Développement limite	70	28 %
Développement avec retard léger	70 – 50	34 %
Développement avec retard moyen	40 - 50	27 %
Développement avec retard grave à profond	< 40	5%

Tableau 3 : Résultats de l'étude menée par Curfs et Fryens en 1993. (34)

D'un point de vue comportemental, des troubles sont également très fréquents provoquant des difficultés à la socialisation et à l'autonomie. Les patients PW ont des difficultés lors de l'analyse de l'information sociale, d'après l'étude de Klin et al. (35) en 2000, ce qui explique que les échanges sociaux sont vite compliqués pour eux, donnant lieu à des conflits et une tendance au retrait.

De manière générale, les troubles comportementaux ne sont pas propres au SPW mais, à travers leur intensité et leur mode de déclenchement, en sont très évocateurs.

Les manifestations des troubles comportementaux peuvent apparaître à tout âge mais sont majeures durant l'adolescence et à l'âge adulte. Des troubles compulsifs, comme l'hyperphagie, sont retrouvés en premier plan suivis par une grande intolérance au changement et à la frustration donnant lieu à des crises de colère avec des comportements auto et hétéro agressifs. Des répétitions verbales, des grattages, un besoin de ritualisation, une tendance à la dépression sont également retrouvées. (36) (37)

II. Manifestations oro-faciales du syndrome de Prader-Willi

1. Anomalie salivaire

A. Fonctionnement salivaire

La salive est un liquide clair, filant, insipide, sécrété par les glandes salivaires de manière continue. Le volume salivaire sécrété est variable selon les individus mais il oscille en moyenne entre 0,7 litres et 1 litre par jour. La sécrétion s'effectue en majorité (90 %) par les glandes salivaires principales, que sont les glandes parotides, sous maxillaires et sublinguales, mais également (à hauteur des 10 % restants) par les glandes accessoires. (38) (39)

Composée d'au moins 99 % d'eau, il reste dans la salive 1 % d'éléments organiques et inorganiques.

Sont retrouvés parmi tous les composants inorganiques : du gaz (majoritairement du CO₂), du bicarbonate (HCO₃⁻), principal protagoniste du pouvoir tampon de la salive ainsi que des ions calcium et phosphate (Ca⁺ et PO₄³⁻), acteurs des phénomènes de dissolution et de reminéralisation. (40)

Les analyses des composants organiques salivaires révèlent la présence d'une grande proportion de protéines mais également la présence, en quantité moindre, des molécules suivantes : urée, glucose, acide urique, acide citrique, acides aminés, créatinine, cholestérol, phospholipides et molécules d'ARN et d'ADN. (41)

Parmi les fonctions majeures de la salive on retrouve : l'humidification du milieu oral, la reminéralisation des tissus dentaires, la lubrification et la protection des muqueuses (langue, joues, pharynx notamment) ainsi que l'amélioration de la digestion, de la déglutition et de la phonation. Toutes les fonctions principales de la salive sont regroupées sous la forme d'un schéma (figure 3) réalisé par Boisramé et al. en 2016. (42)

Ainsi, la salive offre une protection des tissus dentaires face aux phénomènes d'usure et face aux attaques acides. D'une part, les protéines salivaires vont permettre la formation de la pellicule exogène acquise : il s'agit d'une pellicule qui se forme à la surface des dents,

tel un « bouclier de protection » de l'émail et du cément notamment. D'autre part, elle favorise la reminéralisation de l'émail après une attaque acide (causée par l'alimentation majoritairement) grâce à son pouvoir tampon. (43,44) En effet, le pH salivaire, normalement compris entre 6,2 et 7,6, diminue drastiquement lors d'une prise alimentaire, passant sous le seuil critique de déminéralisation des tissus dentaires. La salive permet l'élimination des glucides fermentescibles servant de substrats aux bactéries, et, de ce fait, la suppression des acides produits. De plus, par sa composition, la salive permet de tamponner et neutraliser les acides ingérés. (45) La salive a également un rôle dans l'homéostasie hydrique : la sensation de soif est en partie déclenchée par une impression de bouche sèche.

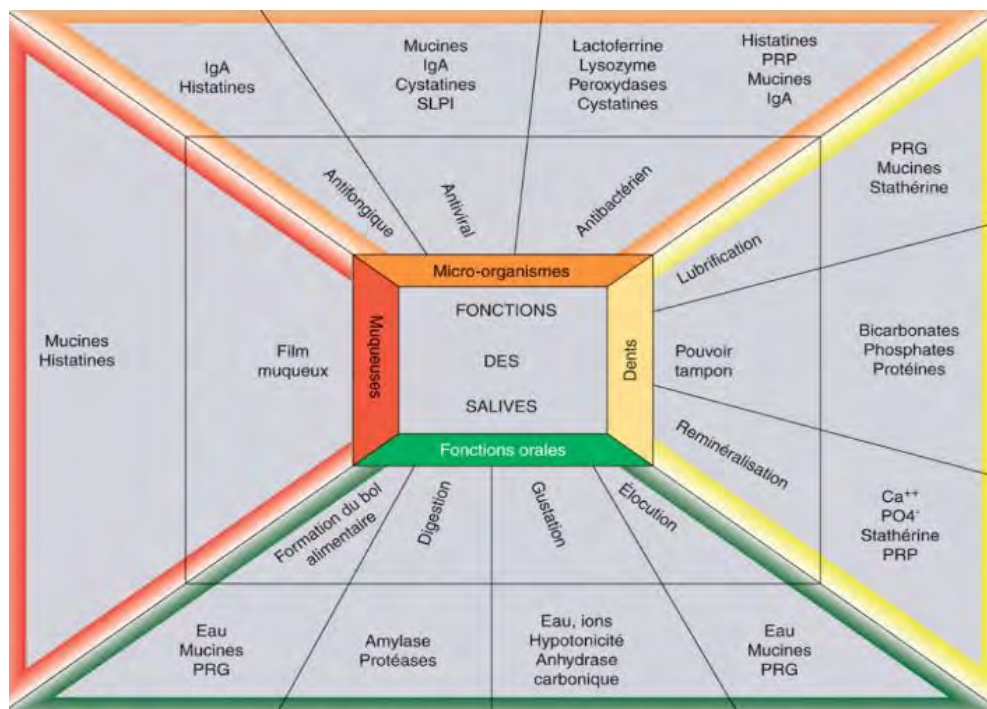


Figure 3 : Les fonctions des salives par Boisramé, Remaud et Pers en 2016

B. Anomalie quantitative

L'hyposialie est considérée comme un trait diagnostique caractéristique du SPW. (18) (46) D'après de nombreuses études, le niveau de sécrétion salivaire au repos ou après stimulation des patients PW est nettement inférieur aux valeurs normales qui sont respectivement de 0,5 mL/min et de 1,2 ml/min. (47)

L'étude de Bailleul-Forestier et al. (48) en 2008 a permis de mesurer le niveau de sécrétion au repos : il a été demandé aux patients de ne pas manger et boire une heure avant la procédure et de ne pas avaler leur salive durant 5 minutes de manière à la cracher dans des tubes individuels gradués. Les débits ainsi récupérés ont pu être mesurés : les valeurs oscillaient entre 0,14 et 0,44 mL/min. Cependant, il est à noter que le prélèvement n'a pas abouti chez plusieurs patients en raison de leur jeune âge, d'une faible coopération ou d'une quantité de salive trop peu importante.

L'étude de Gonzalez et al. (49) en 2008 a permis des mesures de débit salivaire stimulé chez les patients après mastication de paraffine durant 5 minutes. A l'aide de seringues, le volume salivaire a été récupéré et mesuré : les résultats étaient compris entre 0,1 et 5 mL/5min, soit des résultats inférieurs au volume salivaire retrouvé chez des patients sains (environ 6 mL/5min).

Enfin, Saeves et al. (50), en 2012, ont obtenu des résultats similaires lors de leur étude sur la mesure du débit salivaire non stimulé des personnes atteintes du SPW. Le débit salivaire des patients SPW représentait 30 à 38 % de celui des témoins.

Bien que les méthodes utilisées pour recueillir la salive au cours des études aient été différentes, les résultats sont identiques : la production de salive est faible chez les patients atteints du SPW.

Plusieurs explications peuvent justifier cette diminution du débit salivaire. D'une part, le petit poids de naissance des bébés SPW qui peut entraîner une atrophie des glandes salivaires. (51) D'autre part, le débit salivaire est sous le contrôle du système nerveux autonome parasympathique cependant, chez les patients PW, le système nerveux autonome est altéré, ce qui justifierait un dysfonctionnement des glandes salivaires et, de ce fait, une diminution de la production de salive. (50)(52) (Figure 4)

A noter que le système nerveux autonome sympathique est responsable, lui, grâce à un effet « en chaîne », de la libération des protéines dans la salive.



Figure 4 : Salive mousseuse et peu abondante (48)

C. Anomalie qualitative

Outre la quantité abaissée de salive, la composition et l'aspect salivaire des patients PW sont également modifiés.

Chez les nouveau-nés une salive visqueuse, de même qu'une salive rare, est un critère retrouvé de manière courante chez les patients atteints (54)(55)(48) permettant le diagnostic de SPW. (53) La viscosité est « la résistance d'un fluide au glissement ». (56) En bouche, la viscosité de la salive dépend en majeure partie de la production de mucine, protéine essentielle au bon maintien de la santé bucco-dentaire par son rôle dans les fonctions suivantes : lubrification, protection, action tampon, maintien de l'intégrité des dents, activité antibactérienne, goût et digestion.(57)

L'objectif de l'étude de Saeves et al. (58) en 2012 était de quantifier le gène MUC7, gène codant une petite mucine salivaire, ainsi que le taux de protéine total. Les résultats sont les suivants : la salive des patients atteints du SPW contient un niveau bien plus important de mucines et de protéines que la salive des patients sains. Cependant, cela est uniquement expliqué par le débit salivaire réduit des patients PW car aucune différence, en termes de sécrétion des protéines par minute, n'a été détectée : la production est équivalente dans le groupe SPW et dans le groupe témoin. Cela confirme que la pathologie affecte

différemment le mécanisme de sécrétion des fluides (SNA parasympathique) et de sécrétion des protéines (SNA sympathique).

L'étude de Boccellino et al. (59) a permis l'évaluation de la concentration salivaire en ions de deux groupes : le groupe témoin composé de 5 individus sains et le groupe d'étude composé de 7 patients atteints. Les résultats ont montré une plus grande concentration de sodium, chlore et phosphore dans la salive du groupe SPW par rapport au groupe témoin. Bailleul-Forestier et al. retrouvent deux fois plus de calcium et de fluorures dans la salive des patients PW que dans la salive des patients témoins. (48)

Finalement, des quantités trop élevées d'ions et de protéines modifient la composition de la salive chez les patients PW, la rendant collante, visqueuse et incapable de remplir correctement ses fonctions. (60)(49) (Figure 5)

Le pH est également une caractéristique essentielle de la salive : d'après une étude de Munné-Miralves et al. (51) le pH moyen de la salive des patients PW est de 6,15, soit un pH légèrement plus acide que celui des patients témoins (environ 6,75).



Figure 5 : Salive épaisse et collante chez deux patients PW (51)

D. Conséquences

Les anomalies salivaires peuvent avoir plusieurs conséquences.

Premièrement, de nombreuses études annoncent que les patients PW seraient davantage sujets aux caries, notamment des caries rampantes, serpigneuses du collet. Il serait donc facile de supposer que les anomalies, tant quantitatives que qualitatives, de la salive sont responsables de l'augmentation du risque carieux chez les patients SPW. (61)(47)(62) Pourtant, les études concernant les lésions carieuses chez les patients atteints du SPW sont très contradictoires dans la littérature. Une étude de Bailleul-Forestier et al. (48) contredit cette information : sur 15 individus inclus dans l'étude, 9 patients sont indemnes de carie. Il semblerait qu'en réalité la salive, riche en ions salivaires, limite la déminéralisation de l'émail. De même, une étude de Lenander-Lumikari et Loimaranta en 2000 a conclu à la très faible association entre l'apparition de carie et la sécrétion de salive. (63)

De ce fait, les différences de résultats entre les études pourraient être expliquées par les différences d'alimentation des cohortes. Une étude des habitudes alimentaires pourrait être intéressante. De plus, la prise en charge précoce des patients et la mise en place d'habitudes hygiéno-diététiques saines réduit fortement leur risque carieux.

Deuxièmement, les modifications salivaires peuvent avoir un impact sur le niveau d'hydratation des patients. En effet, un lien entre l'hydratation, le débit salivaire et la concentration en protéines totales a été établi par plusieurs études, notamment celle de Ship et Fisher (64) ou celle de Walsh et al. (65). Cela signifie que les patients PW, produisant une salive plutôt visqueuse en quantité réduite, sont moins sensibles à la soif et, de ce fait, bien plus à risque de déshydratation. (50)

Troisièmement, l'usure dentaire est augmentée par les modifications salivaires.

D'une part, la quantité réduite de salive entraîne une diminution de la capacité à diluer et neutraliser les acides amenés par l'alimentation ou une hygiène insuffisante. D'autre part, l'érosion dentaire va être augmentée par le pH salivaire qui est plus acide chez les patients PW. (46)

Pour finir, une diminution du débit salivaire peut augmenter la rétention de plaque dentaire et accroître la susceptibilité des patients aux inflammations et aux infections de la muqueuses buccales (gingivite, parodontite, candidose). (66)

2. Conséquences dentaires

A. Retard d'éruption

Il semblerait que chez certains enfants PW, un retard d'éruption dentaire soit retrouvé.

Etant une maladie rare, il est parfois difficile d'obtenir des données auprès de cohortes de grande taille, cependant Foster en 1971 (67) et Greenwood en 1990 (68) ont objectivé un retard chez quelques patients, notamment lors de l'éruption des canines définitives.

B. Hypoplasie de l'émail

Une hypoplasie amélaire est un défaut quantitatif de l'émail lié à une perturbation lors de l'amélogénèse (phase de création du tissu amélaire se produisant avant l'éruption des dents dans la cavité buccale). Cliniquement, une hypoplasie de l'émail est une réduction localisée de l'épaisseur de l'émail avec des limites nettes et un émail sain. (69) (Figure 6)



Figure 6 : Hypoplasie de l'émail sur les incisives centrales (70)

D'après des études des années 1980-1990, une hypoplasie amélaire est souvent retrouvée chez les patients PW. (46) (71) (72) (73).

Plus récemment, en 2021, une étude sud-américaine a relevé 5 hypoplasies de l'émail sur 40 patients SPW contre aucune hypoplasie dans le groupe témoin. (74)

A contrario, certaines études révèlent une absence d'hypoplasie amélaire dans leur cohorte de patients PW, c'est notamment le cas de Bailleul-Forestier et al. (48)

Afin de décrire avec davantage de précision la structure des dents des patients atteints du SPW, Saeves, Klinge et Risnes (75) ont analysé microscopiquement des coupes dentaires de patients (Figure 7). Pour cette étude, 94 dents ont été récupérées : 84 dents temporaires – 80 suite à la rhizalyse, 4 suite à une avulsion – et 10 dents permanentes – 9 extraites pour un traitement orthodontique, 1 suite à une lésion carieuse.

Finalement, 16 dents, 11 temporaires et 6 permanentes, ont été conservées pour l'étude. Il a été observé :

- Un amincissement de l'émail (6 dents sur 11 temporaires),
- Une exposition de la dentine au niveau cervical ou dans les sillons,
- Une surface amélaire parfois lisse, parfois rugueuse (comme marquée par l'acide),
- Structure et minéralisation amélaire normales,
- Structure microscopique normale de la dentine,
- Zones de dentine interglobulaire (dentine peu minéralisée) volumineuses,
- Une seule dent possédait une zone d'hypominéralisation.

Les résultats de cette étude montrent que, outre une légère augmentation de la dentine interglobulaire qui a probablement une importance clinique mineure, la structure microscopique de l'émail et de la dentine des patients PW est normale. La surface amélaire est généralement lisse mais peut donner un aspect piqueté, faisant penser à l'étiologie d'un agent acide plutôt qu'à une hypoplasie amélaire.

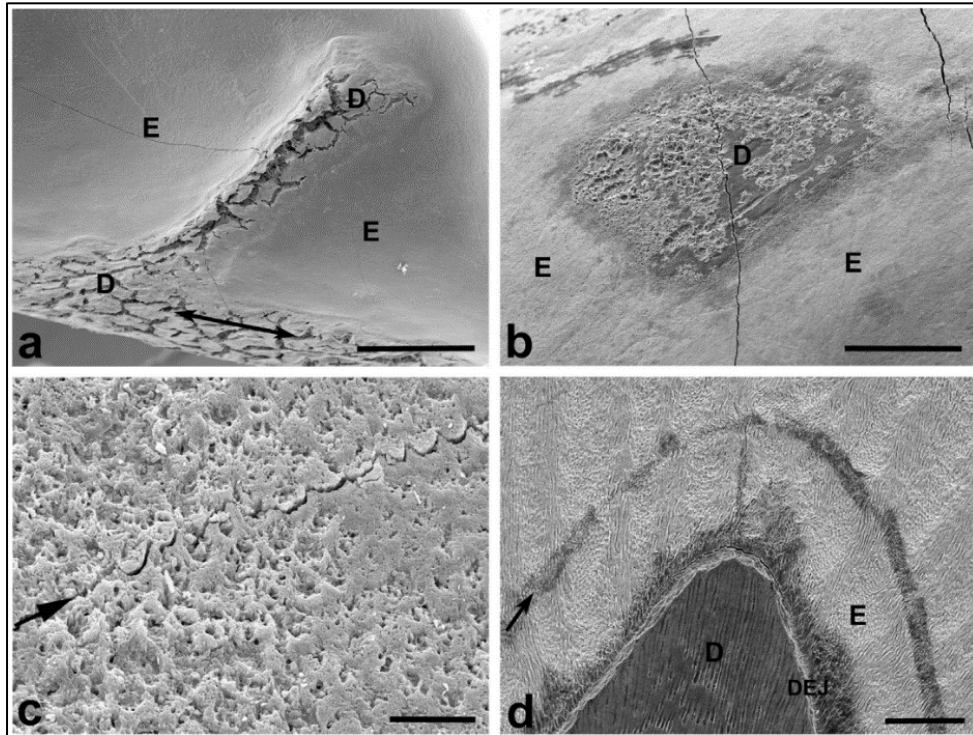


Figure 7 : micrographie électronique à balayage de l'émail de dents de patients PW. (75)

Légende :

D : Dentine

E : Email

a : Aspect palatin d'une deuxième molaire primaire maxillaire montrant une surface d'émail lisse et un sillon s'étendant coronairement à partir de la région cervicale. La zone cervicale (double flèche) et le sillon présentent une couverture d'émail déficiente avec de la dentine exposée et fissurée.

b : Aspect facial d'une première molaire primaire mandibulaire montrant un émail aminci et une zone de dentine exposée.

c : Grossissement plus important de l'émail en b montrant une surface d'émail à l'aspect mordancé. Une ligne de Retzius (flèche) est visible sur la surface mordancée de l'émail.

d : Émail sectionné et gravé à l'acide d'une deuxième molaire primaire maxillaire montrant une structure d'émail généralement normale, mais avec une ligne néonatale (flèche) associée à une hypominéralisation. Les zones hypominéralisées dans l'émail près de la jonction dentine-émail (JDE) sont dues à des touffes d'émail.

C. Usures dentaires

L'usure dentaire est un problème central dans la santé bucco-dentaire des personnes atteintes du SPW. (61)(76)(77)

En 2012, une étude a été menée dans le but de comparer l'usure dentaire chez les patients SPW par rapport à un groupe témoin. (78) La cohorte était composée de 49 patients souffrant du syndrome et de 49 individus sains (groupe témoin). L'usure a été mesurée grâce à l'indice VEDE, Visual Erosion Dental Examination et un score a été donné par chacun des quatre examinateurs sur chaque face dentaire (vestibulaire, occlusale et palatine ou linguale). Le score est le suivant :

- 0 = pas d'usure érosive.
- 1 = perte des caractéristiques de la surface de l'émail.
- 2 = perte du contour de la surface de l'émail.
- 3 = perte de dentine sur moins d'un tiers de la surface.
- 4 = perte de dentine sur plus d'un tiers et moins de deux tiers de la surface.
- 5 = perte de dentine sur plus de deux tiers de la surface.

Les résultats montrent une différence statistiquement significative entre l'usure dentaire du groupe témoin et l'usure dentaire du groupe SPW (Figure 8).

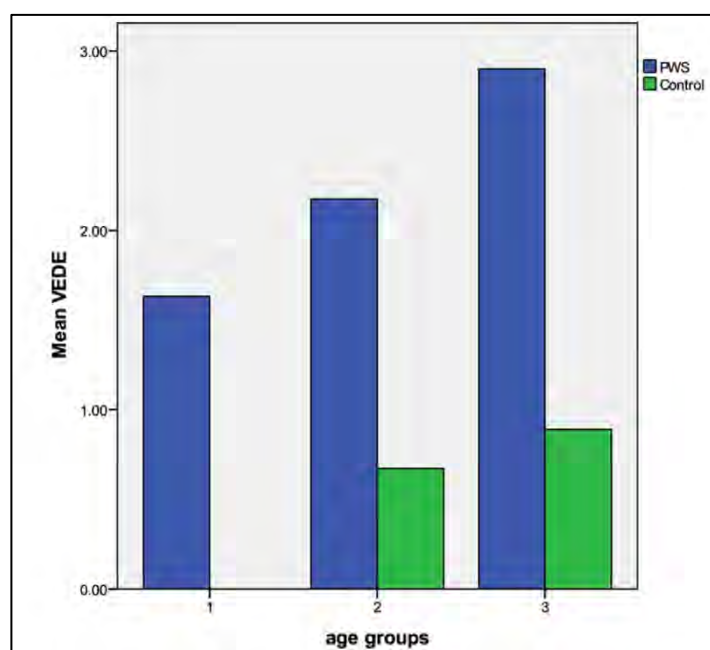


Figure 8 : L'usure dentaire (VEDE) moyenne du groupe PW et du groupe témoin en fonction de l'âge [1 : 9,8 ans (6,8-13,6) n=32 / 2 : 20,2 ans (13,7-25,4) n=34 / 3 : 31,5 ans (25,5-42,5) n=32] (78)

D'autre part, lors de l'observation microscopique de l'émail de patients PW (75) par Saeves et al. en 2016, bien qu'aucun défaut structurel n'ait été trouvé, des défauts importants d'usure ont été objectivés. Effectivement, la limite cervicale de certaines dents a été déplacée en occlusal, des sillons de molaire étaient complètement dénués d'émail et de la dentine sous-jacente était, par endroit, exposée. En comparaison, l'observation des prémolaires, en bouche depuis moins d'un an au moment de l'étude, a montré des surfaces dentaires intactes.

Par définition, l'usure dentaire est un phénomène de détérioration de l'émail pouvant s'accélérer sous l'effet de facteurs aggravants ou ralentir grâce à des facteurs protecteurs. Cet amincissement amélaire peut être lié à des facteurs mécaniques ou chimiques.

Quatre formes principales d'usure seront retrouvées :

- L'attrition : visible sur la face occlusale des dents, elle est causée par le frottement des dents entre elles.
- L'érosion : provoquée par l'acidité buccale pouvant être d'origine intrinsèque (reflux gastro-œsophagien) ou extrinsèque (sodas, boissons énergisantes).
- L'abfraction : elle est due à un désordre au niveau des phénomènes occlusaux provoquant de très grandes forces de latéralité au niveau des dents. Elle se caractérise par des pertes d'émail « en coup d'ongle » au collet des dents.
- L'abrasion : conséquence d'un contact mécanique trop intense ou trop répété entre un objet et la dent. (79)

Il existe beaucoup de causes possibles à l'usure dentaire, c'est pourquoi il est difficile dans les cas de patients avec usures de trouver une étiologie. Pourtant, chez les personnes souffrant du syndrome de Prader-Willi, ce sont l'attrition et l'érosion qui semblent être des facteurs importants d'usure et qui seront investigués. (78)

i. L'érosion

L'érosion est provoquée par la présence intrabuccale d'un acide d'origine intrinsèque ou extrinsèque.

L'acidité intrinsèque, causée le plus souvent par un reflux gastro-œsophagien (RGO), peut être un facteur d'usure dentaire chez les patients PW. En effet, un reflux gastro-œsophagien chez un patient atteint du SPW a été rapporté lors d'un rapport de cas de Bots en 2014 (77) et il est aujourd'hui connu que les reflux gastro-œsophagiens augmentent significativement chez les patients souffrant d'apnée obstructive du sommeil ou ayant un IMC et une adiposité centrale augmentée. (80,81) Ces trois facteurs de risque sont très fréquemment observés chez les patients atteints du SPW. (82)

De plus, en 2018, Saeves et al. se sont intéressés au RGO chez les patients PW et à l'impact que ce dernier pouvait avoir sur l'usure dentaire. (83) Pour cela, ils ont réuni 17 adultes et 12 enfants Prader-Willi qu'ils ont soumis à une manométrie et une surveillance du pH œsophagien pendant 24 heures à l'hôpital. Ce sont 52 % de l'ensemble des sujets et 69 % des adultes qui présentaient un RGO pathologique (c'est-à-dire avec un pH inférieur à 4 pendant plus de 4,3 % du temps pour un adulte et 3,6 % du temps pour un enfant (84)).

Secondairement, pour étudier l'usure, deux groupes de 6 sujets ont été créés : « RGO pathologique » et « RGO non pathologique ». L'indice VEDE a été utilisé et l'indice d'usure dentaire individuel (IA) également.

L'usure dentaire (moyenne des scores IA et VEDE) a été augmentée dans les deux groupes et est restée supérieure dans le groupe de sujets PW souffrant de RGO pathologique par rapport au groupe ne souffrant pas de RGO.

L'érosion dentaire peut également être causée par l'acidité extrinsèque d'origine alimentaire. Pour certains chercheurs, les acides alimentaires sont une des causes les plus fréquentes d'usure érosive. (85)(86)(87)

Pourtant, l'étude de Saeves et al. (78) n'a montré aucune association statistiquement significative entre la consommation d'aliments ou de boissons acides et l'usure érosive. Le résultat de cette étude est en adéquation avec le résultat d'une étude islandaise. (88)

Cependant, la consommation de ces substances acides baisse immédiatement le pH en dessous du seuil critique de déminéralisation de l'émail, le pH est théoriquement réhaussé

grâce au pouvoir tampon de la salive mais, un grand nombre de patients PW ont une hyposialie. Cette hyposialie rend donc les aliments et boissons acides comme facteurs de risque d'usure dentaire bien que, finalement, le facteur de risque principal reste la fréquence de leur consommation. (Figure 9)



Figure 9 : Perte de substance des canines et molaires. (48)

ii. *L'attrition*

L'attrition est un phénomène d'usure lié au frottement des surfaces dentaires entre elles.

La forme la plus courante d'attrition est le bruxisme (grincement des dents nocturne ou diurne) qui est fréquemment retrouvé chez les patients PW. D'après une étude de Olczak-Kowalczyk et al., une augmentation statistiquement significative du grincement des dents est retrouvée parmi les individus PW par rapport au groupe contrôle. Plus précisément, 11 individus sur les 40 dans le groupe PW souffraient de bruxisme tandis qu'aucun individu du groupe contrôle n'a été détecté comme bruxomane. (89)

L'étiologie du bruxisme est, aujourd'hui encore, discutée bien que certaines études suggèrent que des facteurs génétiques et environnementaux en soient les causes. (90)

Parmi les facteurs de risque de bruxisme sont retrouvés : des facteurs psychologiques (sensibilité au stress et à l'anxiété) mais également le syndrome d'apnée du sommeil. En décubitus dorsal, lors des moments d'apnée, le déplacement des mâchoires l'une par rapport à l'autre permettrait une libération des voies aériennes supérieures.

Les comportements d'automutilation des patients PW, leur sensibilité au stress, leur difficulté à gérer les émotions, leur intolérance à la frustration peuvent tout à fait conduire à du bruxisme. (78)

Cependant, l'étude Olczak-Kowalczyk et al. (89) met en avant le fait que la fréquence du bruxisme chez les patients PW est bien inférieure à la fréquence d'usure dentaire ce qui coïncide avec les résultats de l'étude de Saeves et al. (78) dans laquelle, après élimination des patients PW bruxomanes, les résultats vis-à-vis de l'usure étaient restés inchangés.

Ainsi, le grincement des dents en tant que facteur causal de l'usure dentaire chez les patients PW n'est pas entièrement connu et l'origine des usures dentaires est multifactorielle. Cependant, il est à noter qu'en l'absence de grande quantité de salive, lubrificateur et protecteur naturel des dents face au frottement, les patients PW restent très susceptibles à l'usure par attrition. (Figure 10)



Figure 10 : Usures dentaires chez un enfant PW en denture temporaire. (90)

iii. Lien avec la densité minérale osseuse

Comme expliqué précédemment dans la partie I.2.b, les personnes atteintes par le SPW ont un déficit en hormone de croissance.

Un déficit en hormone de croissance peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse. (91)(92) La diminution de la densité minérale osseuse peut être liée à l'usure des dents, c'est en tout cas l'association qui a été démontrée par l'étude de Sierpinska et al. (93).

Pour évaluer le lien entre l'usure dentaire et la diminution de la densité minérale osseuse, des examens ont été réalisés chez 50 sujets et les résultats ont montré une réduction de la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale ainsi qu'une détérioration de la qualité des tissus minéralisés et une attrition de l'émail. Les mécanismes de cette association ne sont pas encore clairs et élucidés.

Pour conclure, il semblerait donc que l'usure dentaire, qu'elle soit érosive ou attritive, soit un problème dans le SPW, justifiant donc une surveillance accrue et rapprochée de l'équipe soignante de manière à prendre en charge de manière précoce les traitements conservateurs ou prothétiques qui pourraient être nécessaires.

3. Particularités crânio-faciales

A. Dermatillomanie

La dermatillomanie, aussi appelée « skin-picking syndrome » est un comportement d'automutilation consistant à se triturer la peau (appuyer, frotter, creuser) de manière répétitive sans être capable de s'arrêter. Cela permet à l'individu de décharger des tensions psychologiques mais peut causer des lésions cutanées importantes ainsi que des infections graves si elles ne sont pas traitées correctement. (94)

Ce comportement est retrouvé à 13,7 % dans la population générale (95) alors que chez les patients PW les phénomènes d'automutilation sont retrouvés dans 60 à 80 % des cas. (96) Certaines études rapportent une proportion plus élevée de cas : 85 % pour Didden et al. (97) et 95 % pour Dykens et Kasari (98) tandis que l'étude de Wei Lu et al. ne relève que 35,5 % de dermatillomanie dans son échantillon d'individus atteints par le SPW. (99)

Ce trouble obsessionnel compulsif commence dès l'enfance dans la population PW semble augmenter avec l'âge. Hall et al. indiquent que ces automutilations apparaissent lorsque les patients n'ont accès à aucune autre source de stimulation et disparaissent lorsque du matériel scolaire ou des articles de loisir sont mis à disposition. (100)

Certaines zones préférentielles de trituration sont retrouvées et la tête en fait partie. D'après une étude de Morgan et al., 49,3 % des individus PW étudiés ont des zones de grattage situées au niveau de la tête. (101) D'après une autre étude, celle de Kristin M. Hustyi, le skin-picking syndrome au niveau de la tête est retrouvé à 42,3 % avec une localisation majoritaire au niveau de la face, du nez et des lèvres. (102) Il n'est pas impossible d'objectiver des lésions également à l'intérieur des joues, signe le plus souvent de morsures répétées.

En tant que soignant de la sphère buccale, face à ces lésions de grattage, il peut être opportun de proposer des solutions comme des massages quotidiens à l'aide de crème buccale à base d'antalgique, d'antiseptique ou d'anesthésique et, surtout, d'effectuer un suivi régulier de la cicatrisation des plaies. (5)

B. Dysmorphologie

La dysmorphologie est l'étude des malformations ou anomalies morphologiques accompagnant un syndrome rare.

Selon les critères diagnostiques établis par Holm (figure 1) (18), au moins trois des dysmorphies faciales suivantes sont nécessaires pour que soit posé le diagnostic de « faciès typique » du SPW :

- La dolichocéphalie,
- Des fissures palpébrales/yeux en amande,
- Un diamètre bi-frontal étroit,
- Une bouche étroite et tournée vers le bas,
- Une lèvre supérieur fine.

Ces caractéristiques peuvent être présentes ou non à la naissance, leur présence contribuant au diagnostic positif du syndrome, et peuvent évoluer avec l'âge (5). Le syndrome étant rare et les échantillons des études petits, il est compliqué d'évaluer si les résultats sont représentatifs de la population atteinte mais plusieurs études ont enregistré un faciès typique chez tous les patients PW adultes de leur cohorte. (32)(103)(104)

i. Examen clinique du crâne

Chez 50 à 62 % des patients atteints du SPW, un crâne long et étroit est retrouvé, on parle de dolichocéphalie. (105)(106)

La dolichocéphalie est mesurée grâce à l'index crânien ($[\text{largeur du crâne}/\text{longueur du crâne}] \times 100$). Cet index, normalement situé entre 76 et 84 %, sera réduit en cas de dolichocéphalie.

ii. Examen clinique de la face

Au niveau de l'étage supérieur de la face, l'implantation des cheveux semble normale mais des modifications du diamètre bifrontal (mesure entre les deux points les plus latéraux de l'os frontal) serait retrouvées.

En effet, des mesures anthropométriques ont été réalisées au cours de différentes études permettant une comparaison du diamètre bifrontal des individus PW avec des individus témoin. Les données sont variables selon les études mais une proportion de 40 à 100 % de patients avec un diamètre bifrontal réduit a été trouvée. (107)(108) Butler rapporte en 1990 que 75 % des personnes atteintes du SPW ont un diamètre bifrontal étroit. (3) (Figure 11)

Il semblerait que cette altération de la forme du crâne puisse avoir un impact sur la forme et la fonction cérébrale des patients.



Figure 11 : Patient avec un diamètre bifrontal étroit (109)

Toujours au niveau de l'étage supérieur de la face, la présence d'yeux en forme d'amande avec la fente palpébrale dirigée en haut et en dehors est fréquemment retrouvée. La proportion de cette caractéristique chez les patients PW est variable selon les études (qui sont le plus souvent des rapports de cas) : 75 % pour Butler (3), 64 % pour Varela (108) et 100 % pour Laurance (110) par exemple.

Une grande différence peut être retrouvée selon les études pour plusieurs raisons. Premièrement, il peut persister, malgré toutes les précautions, une différence entre les

cliniciens dans l'interprétation individuelle des patients. Deuxièmement, la forme des yeux peut être modifiée avec l'âge et avec le poids de l'individu.

Associés aux fentes palpébrales inhabituelles sont souvent retrouvés des épicanthus bilatéraux : malformation palpébrale avec repli cutané au niveau de la commissure interne de l'œil (111) (Figure 12)

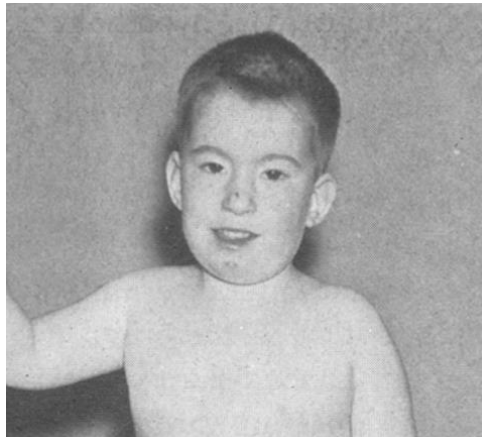


Figure 12 : Patient avec des yeux en amande, des fentes palpébrales caractéristiques et un épicanthus bilatéral. (106)

Au niveau de l'étage moyen de la face, sont notables la présence d'un nez retroussé et d'un pont nasal étroit. (111)

Enfin, au niveau de l'étage inférieur, un philtrum court est fréquemment observé chez les patients PW et plusieurs rapports de cas décrivent une microstomie ainsi qu'une bouche légèrement triangulaire avec une lèvre supérieure souvent très fine. (112)(113)(114) (Figure 13) En lien avec l'hypotonie néonatale et les faibles fonctions musculaires des individus atteints, les commissures labiales sont orientées vers le bas. De plus, une micrognathie peut être observée chez des nourrissons.

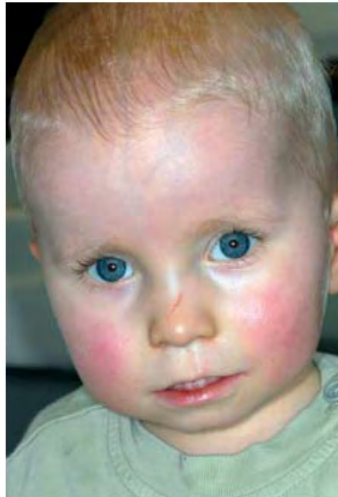


Figure 13 : Patient avec une bouche triangulaire et une lèvre supérieure étroite. (48)

La fréquence de tous ces changements dysmorphiques de la bouche est très variable : environ 48 % de lèvre supérieure fine, 28 % de commissures labiales vers le bas ou micrognathie de 14 à 43 %. (105)(114)

Le faciès typique des personnes atteintes par le SPW semble plus ou moins marqué selon l'altération génétique qui a eu lieu : les patients avec une disomie uniparentale ont une apparence moins typique du syndrome que les patients avec une délétion. La délétion d'une partie du chromosome 15 entraîne un albinisme oculocutané chez les patients avec une hypopigmentation de la peau, des cheveux et des yeux. (111)

C. Céphalométrie

La littérature contient peu de données sur les caractéristiques crânio-faciales des patients PW, cependant les études semblent toutes annoncer une diminution globale de taille des structures squelettiques des individus atteints par le SPW en comparaison à la population générale. (115)(116)

La céphalométrie va permettre d'établir des tendances de croissance et de diagnostiquer des anomalies de la morphologie crânio-faciale. Cela sera utile pour la prise en charge de ces patients par le dentiste et l'orthodontiste et évitera ainsi des perturbations esthétiques et fonctionnelles trop importantes. (117)

i. Dans le plan sagittal

Certaines modifications des structures crânio-faciales seront objectivables dans le plan sagittal grâce à la céphalométrie de profil bien que ce type de radiographie soit particulièrement compliqué à réaliser en regard de la coopération parfois limitée des patients souffrant du SPW. (Figure 14, Figure 15)



Figure 14 : Céphalométrie de profil lisible d'un patient PW de 9 ans. (117)



Figure 15 : Céphalométrie illisible d'un patient PW de 4 ans. (117)

Un des premiers auteurs à avoir décrit une réduction de la longueur mandibulaire chez les patients PW est Pearson (118) en 1971. En suivant, Hall et Smith ont rapporté que, sur 32 individus PW composant la cohorte de leur étude, 40 % possédaient des caractéristiques maxillo-faciales réduites. (119)

En ce qui concerne les études plus récentes, est publiée en 2016 celle de Giuca et al. (116) réalisée sur un groupe de 20 individus atteints par le SPW. Cette dernière confirme les données publiées antérieurement : la taille de la mandibule, tant au niveau du ramus que du corps, est diminuée par rapport à la norme. Elle apporte également de nouvelles informations : l'angle SNA (angle formé entre le nasion, le sphénoïde et le point A permettant l'étude de la position du maxillaire par rapport à la base du crâne, voir figure 14) est augmenté chez les enfants. Cela signifie donc qu'ils ont une tendance accrue à la classe II. En revanche, chez les adultes PW, l'angle SNA bien que légèrement augmenté, n'offre pas de différence statistiquement significative par rapport à l'angle SNA normal. (Figure 16)

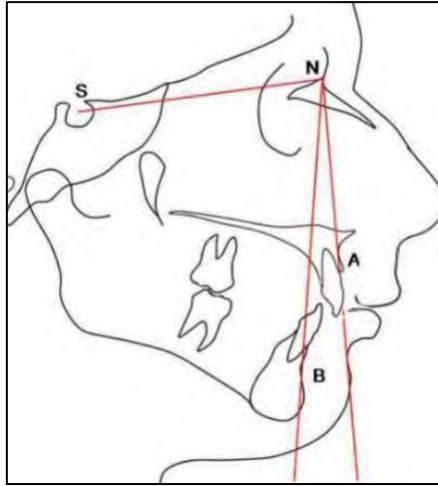


Figure 16 : Mesures angulaires céphalométriques (120)

En 2022, Vasconcelos et al. (121) publient les résultats de son étude menée grâce à un groupe d'étude de 42 personnes touchées par le SPW (dont 22 enfants et 20 adultes). Les résultats sont tout à fait différents selon que le patient soit adulte ou enfant.

D'abord, un angle ANB (Figure 16) augmenté a été retrouvé chez les enfants, indicateur d'un profil squelettique plutôt convexe de classe II tandis qu'un schéma squelettique de classe III est davantage retrouvé dans la population adulte.

Ensuite, des différences sont observables au niveau dentaire : chez les adultes, les incisives maxillaires semblent proclinées par rapport au plan maxillaire et les incisives mandibulaires semblent rétroclinées par rapport au plan mandibulaire tandis que chez les enfants les mesures céphalométriques dentaires sont similaires dans le groupe d'étude et dans le groupe témoin.

ii. Dans le plan frontal ou horizontal

La céphalométrie antéro-postérieure permet de détecter des modifications supplémentaires au niveau du squelette crânio-facial des patients PW.

Sont notables notamment une diminution de la largeur maxillaire, une diminution de la largeur mandibulaire et une diminution de la largeur zygomatique chez les individus touchés pour le SPW. (116)

Des études basées sur une céphalométrie tridimensionnelle donneraient un aperçu plus précis de la morphologie du squelette crânio-facial des et permettraient une meilleure analyse. (122)

III. Cas cliniques et prévention

1. Cas cliniques

A. Mathis

i. *Anamnèse*

Mathis est né en 2008. Son SPW a été diagnostiqué durant la période néonatale devant une hypotonie axiale avec des difficultés de succion ainsi qu'une cryptorchidie bilatérale. Il s'agit d'une délétion du chromosome 15.

- Sur le plan endocrinien, une hypothyroïdie est détectée, un adrénarce précoce est présent et l'âge osseux de Mathis est très avancé par rapport à son âge civil. Il est traité par hydrocortisone. Un traitement par GH est également mis en place mais Mathis en a désormais assez de le suivre et le refuse.
- Sur le plan du sommeil, il est appareillé depuis 2015 pour le traitement de son apnée du sommeil. Une narcolepsie secondaire est suspectée. Le coucher a lieu à 20h et le réveil s'effectue aux alentours de 4-5 heures du matin.
- Sur le plan développemental, à 14 ans Mathis est capable de s'habiller et se déshabiller de manière autonome, il sait compter jusqu'à 8 et maîtrise l'écriture en lettre bâton. En revanche, son alphabet n'est pas encore maîtrisé, il ne sait pas lire et il n'est pas en capacité de réaliser seul sa toilette.
- Sur le plan psychiatrique et comportemental, Mathis a des troubles qui se manifestent par des comportements hétéro-agressifs, cela a provoqué son exclusion temporaire de l'Institut Médico-Educatif dans lequel il était. Cette agressivité est traitée par un neuroleptique atypique (*Risperdal*). Il connaît également des épisodes anxieux qui justifient son traitement par de la sertaline (*Zoloft*), un antidépresseur agissant par inhibition sélective de la recapture de la sérotonine.

- Enfin, sur le plan nutritionnel, l'hyperphagie de Mathis est très difficile à contrôler. Malgré la fermeture de la cuisine, il chaparde dans les placards. Des crises de colère et des cris rythment la journée, les repas sont un enfer pour la famille. Lorsque Mathis est contrarié il déchire ses habits et s'énerve. Par épuisement, les parents cèdent à ses demandes. Ce relâchement du cadre alimentaire a eu pour première conséquence une prise de poids de 22 kilogrammes (kg) en 1 an et demi, Mathis pèse désormais 166 kg à 14 ans pour 1,75 mètre ce qui l'amène à un Indice de Masse Corporelle (IMC) de 54,1 kg/m². (Figure 17)

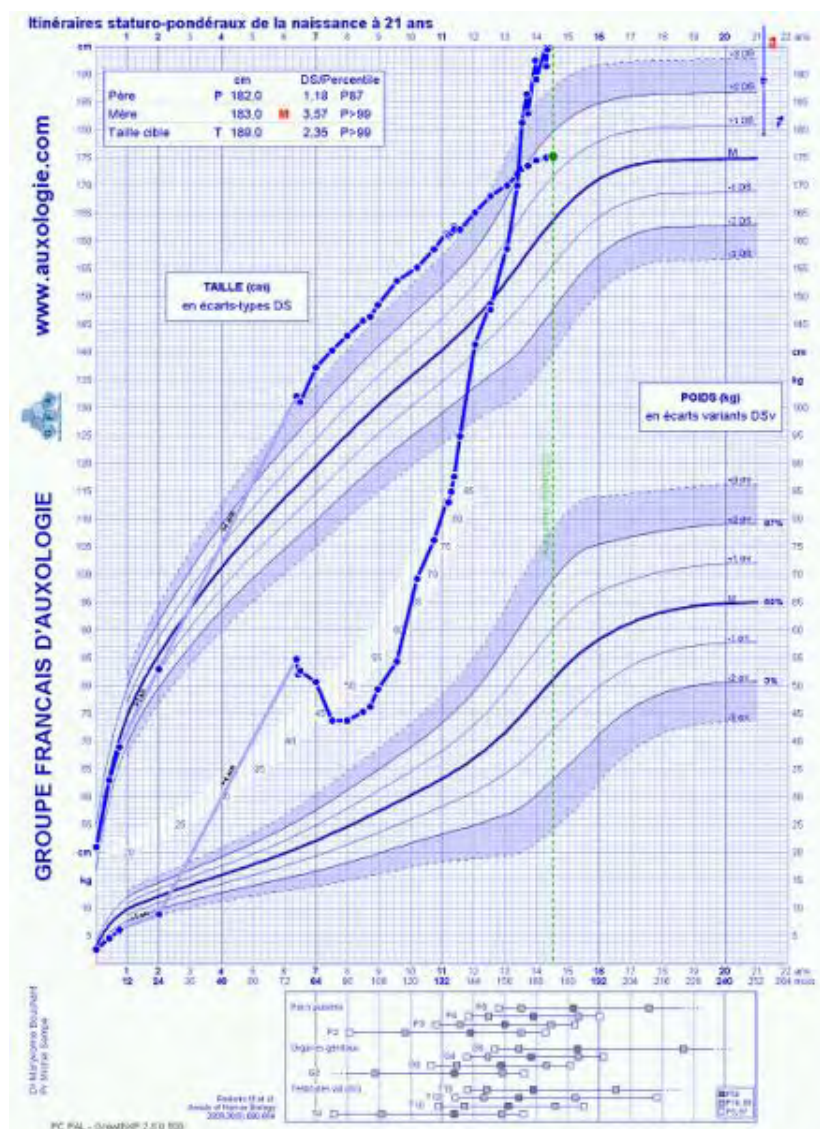


Figure 17 : Courbe poids/taille selon l'âge de Mathis

ii. Suivi dentaire

Le suivi dentaire a débuté en 2017 et est effectué tous les 6 mois avec l'équipe d'odontologie pédiatrique du CHU de Toulouse. Lors des premiers rendez-vous, la santé bucco-dentaire de Mathis était bonne. Des conseils hygiéno-diététiques ont été donnés par les praticiens aux parents.

En 2018, alors âgé de 10 ans, Mathis a réalisé une consultation chez l'orthodontiste : ce dernier a estimé qu'une prise en charge n'était pas nécessaire.

En 2019 une carie sur la dent 36, a été diagnostiquée et a été soignée. Du vernis fluoré est également appliqué régulièrement afin de protéger au maximum les dents.

En 2021, des lésions carieuses initiales sont repérées sur les dents 16, 26, 46, justifiant encore davantage l'application de vernis fluoré. Des rappels d'hygiène bucco-dentaires ont été effectués.

En 2022, lors de la consultation, des tâches sombres sous l'émail sont visibles au niveau interproximal entre les dents 26/27 et 46/47. Un orthopantomogramme (Figure 18) est, de ce fait, demandé et permet d'objectiver une lésion carieuse sur la 46.

Le traitement de la carie a lieu de manière rapprochée, une légère induction au Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote (MEOPA) a été réalisée en début de soin mais s'est finalement avérée inutile, Mathis accepte très bien le soin. L'anesthésie a été réalisée au *Quicksleeper*, l'éviction carieuse a été réalisée et un composite occluso-distal a pu être posé sous digue.

De la prévention a été réalisée de nouveau avec notamment la pose de vernis fluoré, la prescription de révélateur de plaque dentaire et celle d'un dentifrice fluoré avec 2500 ppm de fluor. Des radiographies rétro-coronaires des secteurs molaires ont été faites afin de réaliser avec plus de précision le suivi dentaire et le diagnostic de lésion carieuse.

iii. *Imagerie*



Figure 18 : Orthopantomogramme diagnostique de Mathis

B. Issam

i. *Anamnèse*

Issam est né en 2016. Son SPW a été diagnostiqué durant la période néonatale devant une hypotonie axiale, une détresse respiratoire et une difficulté aux tétées nécessitant une hospitalisation à domicile. Il s'agit d'une disomie d'origine maternelle du chromosome 15.

- Sur le plan endocrinien, un traitement par GH est mis en place depuis qu'Issam a 8 mois, une hypothyroïdie est détectée et traitée depuis l'âge de 1 an et une cryptorchidie bilatérale est présente.
- Sur le plan du sommeil, des épisodes d'asthénie sont quotidiennement relevés. Le score d'Epworth est de 11/24, score pathologique orientant vers une hypersomnie diurne. Issam n'a, en revanche, aucun trouble du sommeil, il s'endort vers 20h et se réveille à 6h30.
- Sur le plan développemental, les apprentissages d'Issam ne passent bien, il est actuellement en CP et progresse sur l'acquisition de la lecture. L'écriture est, à ce jour, un peu plus compliquée à assimiler.

- Sur le plan psychiatrique et comportemental, Issam ne fait pas de grosses crises de colères. Lorsque cela arrive c'est, aux dires des parents, tout à fait gérable. De plus, les rituels semblent le rassurer et l'apaiser
- Enfin, sur le plan nutritionnel, l'alimentation est bien régulée par les parents, les repas sont équilibrés et Issam n'est pas en perpétuelle recherche alimentaire. Les placards de la cuisine ne sont pas fermés à clé. Son IMC augmente mais reste tout à fait normal. Issam pèse 20 kg à 6 ans pour 1,17 mètre ce qui l'amène à un IMC de 14,71 kg/m². (Figure 20)

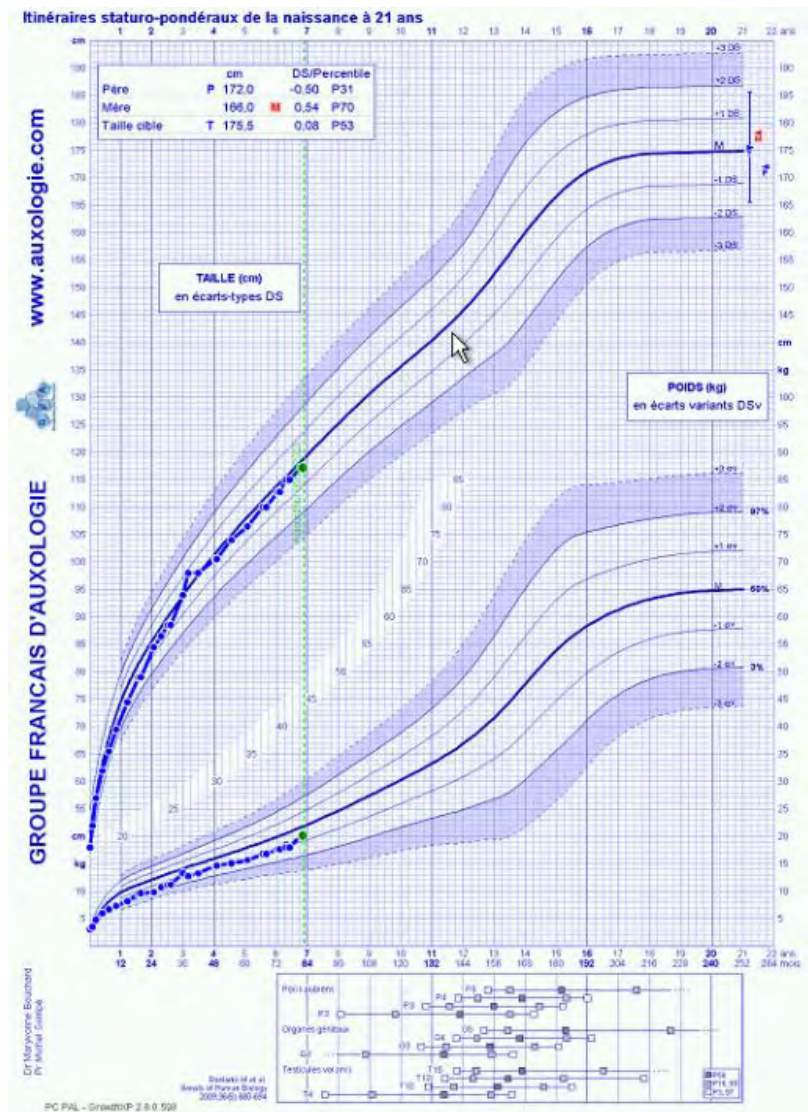


Figure 19 : Courbe poids/taille selon l'âge d'Issam

ii. Suivi dentaire

Le suivi dentaire avec l'équipe d'odontologie pédiatrique du CHU de Toulouse a débuté en 2017 alors qu'Issam était âgé de 14 mois. Il est effectué tous les 6 mois dans la mesure du possible. Lors des premiers rendez-vous, rien de notable n'a été signalé par les équipes soignantes, les dents commençaient leur éruption. Des conseils à propos de l'alimentation et de l'hygiène bucco-dentaire ont été donnés aux parents.

En mai 2019, alors âgé de 3 ans, des lésions carieuses sont diagnostiquées en bouche sur la face occlusale des dents 74 75 85. Les différents choix thérapeutiques possibles face à cette polycarie étaient : la mise en place de vernis fluoré pour reminéraliser la dent ou la mise en place de CVI.

Finalement, en juillet 2019, les caries sont soignées et obturées avec du CVI. Les actes ont eu lieu sous MEOPA.

En décembre 2019, de nouvelles lésions carieuses sont détectées sur les molaires temporaires 54 et 55 et une reprise de carie a eu lieu sous le CVI posé antérieurement au niveau de la 85. Les soins seront réalisés dans la séance, toujours avec l'aide du MEOPA (induction moins importante que lors du rendez-vous précédent).

En 2020 un rendez-vous de contrôle est effectué, il n'y a pas de reprise de carie ni de nouvelle lésion carieuse en bouche. En revanche, du vernis fluoré est appliqué pour pallier au risque carieux élevé d'Issam.

En 2021, lors de la consultation, une lésion carieuse sur la 64 est diagnostiquée, indiquant l'éviction carieuse et l'obturation dans la séance. La carie était relativement profonde, justifiant un coiffage pulpaire indirect au CVI triage et l'application, une nouvelle fois, de vernis fluoré. Des rappels d'hygiène bucco-dentaires sont effectués afin d'éviter un relâchement et de possibles récurrences.

En février 2023, Issam est âgé de 7 ans et un bilan radiologique a paru nécessaire aux chirurgiens-dentistes qui ont prescrit un orthopantomogramme diagnostique. Effectivement, certaines dents permanentes ont commencé leur éruption et cette radiologie permettra d'avoir une vue d'ensemble de l'état bucco-dentaire d'Issam lors du prochain rendez-vous.

C. Théo

i. *Anamnèse*

Théo est né en 2011. Un retard de croissance intra-utérin et une hypotonie néonatale ont été détectés mais son SPW a été diagnostiqué plus tardivement, à neuf mois de vie, face à des troubles de la succion-déglutition avec des désaturations et stridors durant les tétées nécessitant un support en oxygène. L'allaitement, au cours des deux premiers mois de vie, s'est fait par sonde nasogastrique. L'étiologie de son SPW est une disomie d'origine maternelle du chromosome 15.

- Sur le plan endocrinien, un traitement par GH a été mis en place par son endocrinologue afin de traiter sa puberté précoce. La dernière injection a eu lieu récemment, à l'âge de 12 ans.
- Sur le plan orthopédique, sont décelables chez Théo une attitude cyphosique et une inégalité des membres inférieurs (réglée par une semelle orthopédique à gauche).
- Sur le plan développemental, tout se passe bien pour Théo qui est en classe de 6^{ème} ULIS (unité spécialisée pour l'inclusion scolaire) avec 4 accompagnants des élèves en situation de handicap. Il pratique la natation et le chant.
- Sur le plan psychiatrique et comportemental, Théo présente des troubles autistiques. Il a un suivi dans un service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD) et dans un centre médico-psycho-pédagogique (CMPP). Un accompagnement est réalisé, en groupe et en solitaire, avec une psychologue tous les 15 jours. Cela a permis une amélioration globale de sa gestion de la frustration. En revanche Théo reste envahi par un imaginaire régressif et un grand besoin de ritualisation dans son quotidien.
- Enfin, sur le plan nutritionnel, les parents ne signalent pas de difficultés particulières. L'IMC augmente mais reste tout à fait normal. Son poids est de 41 kg à 12 ans pour 1,51 mètre ce qui l'amène à un IMC de 18,1 kg/m². (Figure 20)

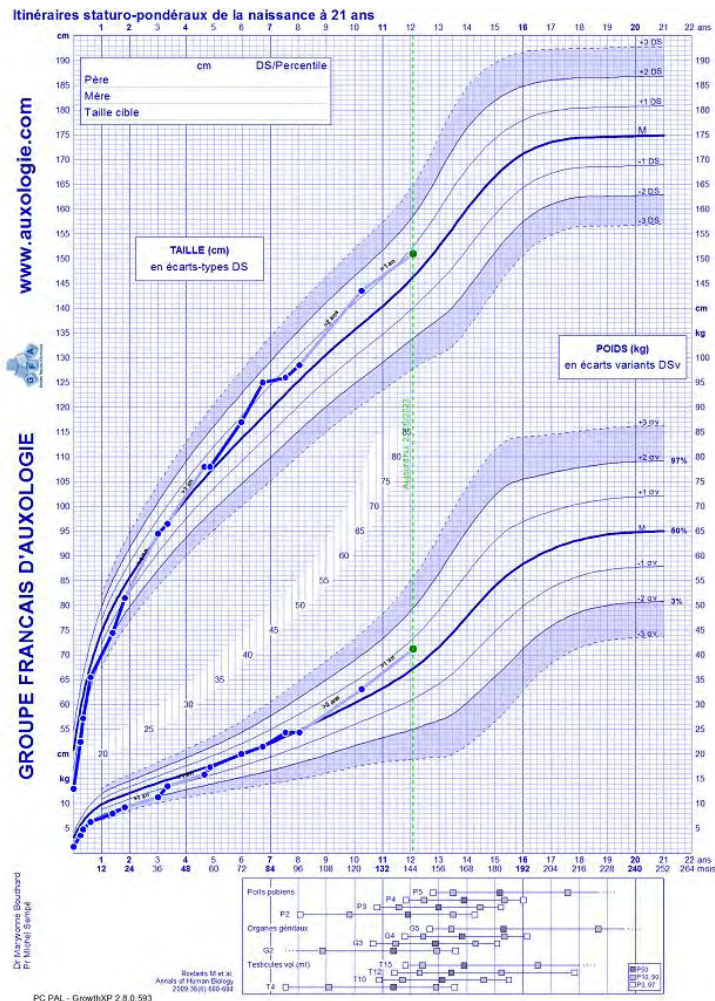


Figure 20 : Courbe poids/taille en fonction de l'âge de Théo

ii. Suivi dentaire

Le suivi dentaire est effectué à Saint-Denis à la Réunion, cependant Théo a été vu à deux reprises par l'équipe d'odontologie pédiatrique du CHU de Toulouse.

Lors de la première consultation, en 2019, sont observées l'absence des dents 74 et 84, des polycaries (soignées) et une salive très épaisse. Des conseils d'hygiène bucco-dentaires ont été donnés et des conseils par rapport à la salive également.

En 2023 Théo est vu de nouveau, un contrôle des soins réalisés à la Réunion il y a deux ans est effectué par un examen clinique et un orthopantomogramme diagnostique. Il est rapporté que ces soins ont été réalisés sous MEOPA.

De manière générale le suivi est régulier et la technique de brossage est assimilée.



Figure 21 : Photographie exobuccale de Théo



Figure 22 : Photographie en occlusion



Figure 23 : Photographie en occlusion du secteur 3

iii. Imagerie



Figure 24 : Orthopantomogramme de Théo

2. Prévention

A. *Fiche*

De manière générale, le risque carieux des enfants atteints du SPW est élevé et ce, dès l'apparition des premières dents temporaires. Il est donc important de sensibiliser l'entourage des patients à l'importance de l'hygiène bucco-dentaire et d'instaurer au plus tôt un protocole individualisé et adapté à l'enfant.

C'est pourquoi, un des objectifs de cette thèse était de réaliser une brochure regroupant un ensemble de conseils à destination des parents d'enfants atteints du SPW.

Cette brochure (Annexe) a pour but de rappeler les gestes d'hygiène à appliquer au quotidien et les habitudes alimentaires à avoir pour éviter les conséquences inflammatoires, infectieuses et douloureuses en bouche ainsi que limiter l'hyposialie des patients PW. Les conseils dispensés sur la brochure sont ainsi divisés en trois catégories : les conseils d'hygiène bucco-dentaire, les conseils hygiéno-diététiques et les conseils liés à la quantité réduite de salive ou à la salive visqueuse.

B. *Conseils*

i. *Conseils d'hygiène bucco-dentaire*

La mise en place d'un protocole d'hygiène est la base de la prévention. Ce protocole repose sur un apprentissage des techniques de brossage mais également sur un apprentissage du matériel nécessaire à une bonne santé bucco-dentaire.

Concernant le brossage :

- Biquotidien, celui du soir étant indispensable,
- Avec une brosse à dent souple : manuelle classique, manuelle triface ou électrique
- Durant 2 minutes,
- Réalisé par l'adulte jusqu'à l'âge de 6 ans, supervisé par l'adulte après l'âge de 6 ans,
- Avec un dentifrice fluoré adapté à l'âge de l'enfant qui ne se rince pas et dont la quantité sera celle d'un grain de riz avant 3 ans et d'un petit pois après 3 ans,

- Complété parfois par un bain de bouche sans alcool,
- Rythmé, si besoin, par des applications interactives ou des vidéos d'animation qui peuvent motiver l'enfant tenir le brossage durant 2 minutes et à brosser toutes les faces des dents.

Il va également être impératif de réaliser un suivi bucco-dentaire rapproché avec des consultations tous les 6 mois chez le chirurgien-dentiste afin d'éviter au maximum le besoin de soins de l'enfant en intervenant précocement. Une consultation précoce chez l'orthodontiste, dès l'âge de 6 ans est, elle aussi, recommandée, pour retarder voire éviter les problèmes fonctionnels orthopédiques et orthodontiques inhérents au SPW.

ii. Conseils diététiques

Généralement suivis par des diététiciens, l'alimentation des patients PW est souvent très contrôlée cependant, il peut être intéressant de rappeler aux parents les consignes de base pour éviter au maximum l'acidité buccale et la formation de lésions carieuses. En effet, l'hyperphagie propre aux patients PW peut les pousser à une consommation excessive de carbohydrates tout au long de la journée.

Il sera donc important de leur rappeler :

- De ne pas grignoter entre les repas,
- D'éviter les prises alimentaires sucrées,
- D'éviter les boissons sucrées,
- D'éviter les aliments acides
- Se rincer la bouche après le repas pour éliminer le sucre résiduel et éviter la formation d'une trop grande quantité de plaque dentaire.

Il sera judicieux de proposer des substituts à ces boissons et aliments.

iii. Conseils liés à la salive

Pour pallier le manque de salive ou la présence d'une salive très épaisse et visqueuse, il sera conseillé d'humidifier régulièrement les muqueuses buccales par le biais d'une hydratation régulière tout au long de la journée ou par l'humidification de la cavité orale par un brumisateur.

Conclusion

Le syndrome de Prader-Willi, bien que rare, est aujourd'hui le sujet de nombreuses études qui ont permis de constituer un tableau clinique propre à la maladie et ce, quelle que soit la sévérité de l'atteinte.

Ce tableau clinique inclut des manifestations nutritionnelles, endocriniennes et comportementales mais également certaines manifestations oro-faciales.

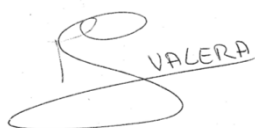
Le nombre d'études traitant des manifestations oro-faciales du SPW chez l'enfant reste limité et les résultats ne sont pas toujours exploitables ou représentatif de la population générale (faible nombre d'individus inclus dans les études).

Les manifestations oro-faciales peuvent être très variables et, bien qu'elles ne soient pas toutes retrouvées systématiquement chez les patients PW, il est essentiel de les connaître afin de pouvoir prendre en charge au mieux les jeunes patients atteints que l'on peut rencontrer lors de consultations dentaires.

Les études ont mis en exergue que la sévérité des symptômes est très variable : certains patients PW, bien qu'ayant de nombreux facteurs de risque sont complètement exemptés de lésions carieuses par exemple. Cette diversité est en fait liée à l'environnement dans lequel les enfants évoluent, aux habitudes alimentaires qu'ils acquièrent et aux gestes d'hygiène bucco-dentaires qui sont réalisés.

C'est pourquoi, à ce jour, pour que les jeunes patients atteints du SPW conservent leur santé bucco-dentaire, il paraît indispensable d'inscrire le chirurgien-dentiste dans l'équipe pluridisciplinaire. D'une part, cela rend possible la prévention auprès des proches ainsi que leur apprentissage des bons réflexes d'hygiène bucco-dentaire. D'autre part, cela permet de systématiser un suivi dentaire rapproché dès l'apparition des premières dents pour prendre en charge au plus tôt les soins dentaires s'ils s'avèrent nécessaires.

Vu par la Directrice de thèse :

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized 'S' shape. The name 'VALERA' is written in capital letters across the middle of the signature.

Vu par le Président du jury :

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping, fluid strokes.

Annexe

Conseils Bucco-dentaires

Syndrome de Prader-Willi = Risque carieux élevé

LA CARIE, QU'EST-CE QUE C'EST ?

- Alimentation riche en **sucres + grignotages** = plaque dentaire abondante
- Plaque dentaire non éliminée au brossage = **bactéries** qui se multiplient
- Bactéries = attaques acides qui **abiment l'émail de la dent** et forment une carie



OUTILS POUR VOUS AIDER A NETTOYER CORRECTEMENT :

<p>Brosse à dent</p>  <p>Selon les préférences de l'enfant</p>	<p>Dentifrice</p>  <p>Avec les conseils de votre dentiste</p>	<p>Bain de bouche</p>  <p>De temps en temps après le brossage</p>	<p>Animation interactive</p>  <p>Pour inciter à brosser partout pendant 2 min</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Souple obligatoirement • Manuelle • Ou électrique • Ou triface (photo) 	<ul style="list-style-type: none"> • Quantité : un petit pois sur la brosse • Avec fluor • Adapté à l'âge • Se crache mais ne se rince pas 	<ul style="list-style-type: none"> • Existe avec fluor, bicarbonate, chlorexidine... • Sans alcool • Se crache mais ne se rince pas 	<ul style="list-style-type: none"> • Applications : "mon Raccoon", "Disney magic timer" • Vidéos : se brosser les dents avec Ben le Koala, Sam le chat ou Petit Ours Brun...



Conseils Bucco-dentaires

Syndrome de Prader-Willi = Risque carieux élevé



Pour brosser efficacement

**2 x par jour
pendant 2 minutes**

**Jusqu'à 6 ans : c'est
l'adulte qui brosse**

**Dès l'apparition
des premières
dents**

**Après l'âge de 6 ans :
l'adulte supervise le
brossage**

Pour limiter les attaques acides

**Eviter les
grignotages**

**Eviter les aliments trop
acides (vinaigre,
ketchup, SODA...)**

**Eviter les prises
sucrées au cours
de la journée**

**Rincer la bouche après
le repas lorsque le
brossage ne peut pas
être réalisé**

Pour pallier le manque de salive

**Boire abondamment tout au long de la
journée**

**Utiliser un brumisateur pour humidifier les
muqueuses buccales**

ET NE PAS OUBLIER :

- Contrôle** bucco-dentaire chez un chirurgien-dentiste **tous les 6 mois**
- Dès 6 ans**, consultation chez un **orthodontiste**

Bibliographie

1. Butler MG. Prader-Willi Syndrome: Obesity due to Genomic Imprinting. *Curr Genomics*. mai 2011;12(3):204-15.
2. Nicholls RD, Knoll JHM, Butler MG, Karam S, Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature*. 16 nov 1989;342(6247):281-5.
3. Butler MG. Prader-Willi Syndrome: Current Understanding of Cause and Diagnosis. *Am J Med Genet*. mars 1990;35(3):319-32.
4. Bittel DC, Butler MG. Prader-Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Rev Mol Med*. 25 juill 2005;7(14):1-20.
5. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 1 janv 2012;14(1):10-26.
6. Baron M, Froguel P, Bonnefond A. Du nouveau dans la génétique des formes monogéniques d'obésité et son impact pour mieux en comprendre la physiopathologie. *médecine/sciences*. 1 oct 2020;36(10):859-65.
7. Úbeda F. Evolution of Genomic Imprinting with Biparental Care: Implications for Prader-Willi and Angelman Syndromes. *PLOS Biol*. 26 août 2008;6(8):e208.
8. Ward OC. Down's 1864 case of Prader-Willi syndrome: a follow-up report. *J R Soc Med*. déc 1997;90(12):694-6.
9. Ward OC. Prader-Willi syndrome. *The Lancet*. 25 nov 2000;356(9244):1856.
10. Prader A., Labhardt A., Willi. Ein syndrome von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptochiasmus, und Oligophrenie nach Myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenshr* 1956;86:1260-1.
11. 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;167(1):80-5.
12. Whittington JE, Butler JV, Holland AJ. Pre-, peri- and postnatal complications in Prader-Willi syndrome in a UK sample. *Early Hum Dev*. mai 2008;84(5):331-6.
13. Denizot S, Boscher C, Le Vaillant C, Rozé JC, Gras Le Guen C. Distal arthrogryposis and neonatal hypotonia: an unusual presentation of Prader-Willi syndrome (PWS). *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. nov 2004;24(11):733-4.
14. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2008;93(11):4183-97.
15. Glenn CC, Deng G, Michaelis RC, Tarleton J, Phelan MC, Surh L, et al. DNA methylation analysis with respect to prenatal diagnosis of the Angelman and Prader-Willi syndromes and imprinting. *Prenat Diagn*. 2000;20(4):300-6.
16. 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*. 28 juin 2017;12:118.

17. 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.
18. 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.
19. McCandless SE, Cassidy SB. Diagnostic Criteria for Prader-Willi Syndrome.
20. 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.* 1 nov 2001;108(5):e92.
21. The transition between the phenotypes of Prader-Willi syndrome during infancy and early childhood [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/doi/epdf/10.1111/j.1469-8749.2009.03530.x>
22. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, et al. Nutritional Phases in Prader-Willi Syndrome. *Am J Med Genet A.* mai 2011;155A(5):1040-9.
23. Tauber M, Diene G, Mimoun E, Çabal-Berthoumieu S, Mantoulan C, Molinas C, et al. Prader-Willi Syndrome as a Model of Human Hyperphagia. *Gut Brain Control Metab.* 2014;42:93-106.
24. Eiholzer U, l’Allemand D, van der Sluis I, Steinert H, Gasser T, Ellis K. Body composition abnormalities in children with Prader-Willi syndrome and long-term effects of growth hormone therapy. *Horm Res.* 2000;53(4):200-6.
25. Shapira N, Lessig M, He A, James G, Driscoll D, Liu Y. Satiety dysfunction in Prader-Willi syndrome demonstrated by fMRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 2005;76(2):260-2.
26. 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.
27. 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.
28. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr.* oct 2017;6(4):274-85.
29. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* mai 2003;162(5):327-33.
30. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(1):14.
31. 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.
32. Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *J Med Genet.* 1 nov 1997;34(11):917-23.

33. Glattard M. Aspects psychologiques, cognitifs et comportementaux d'enfants présentant un syndrome de Prader-Willi: étude transversale et étude longitudinale.
34. Curfs LM, Verhulst FC, Fryns JP. Behavioral and emotional problems in youngsters with Prader-Willi syndrome. *Genet Couns Geneva Switz.* 1991;2(1):33-41.
35. Klin A. Attributing social meaning to ambiguous visual stimuli in higher-functioning autism and Asperger syndrome: The Social Attribution Task. *J Child Psychol Psychiatry.* oct 2000;41(7):831-46.
36. Steinhausen HC, Eiholzer U, Hauffa BP, Malin Z. Behavioural and emotional disturbances in people with Prader-Willi Syndrome. *J Intellect Disabil Res JIDR.* janv 2004;48(1):47-52.
37. Clarke DJ, Boer H, Whittington J, Holland A, Butler J, Webb T. Prader-Willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviours: the first population-based survey. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* avr 2002;180:358-62.
38. Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J.* 25 avr 1992;172(8):305-12.
39. Langley JN. On the Changes in Serous Glands during Secretion. *J Physiol.* déc 1879;2(4):261-322.3.
40. Carpenter GH. The secretion, components, and properties of saliva. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2013;4:267-76.
41. Proctor GB, Carpenter GH. Salivary secretion: mechanism and neural regulation. *Monogr Oral Sci.* 2014;24:14-29.
42. Masson E. Conduite à tenir devant une sécheresse buccale [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1182668/conduite-a-tenir-devant-une-secheresse-buccale>
43. Amerongen AVN, Veerman ECI. Saliva--the defender of the oral cavity. *Oral Dis.* janv 2002;8(1):12-22.
44. Dawes C, Pedersen AML, Villa A, Ekström J, Proctor GB, Vissink A, et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol.* juin 2015;60(6):863-74.
45. Baliga S, Muglikar S, Kale R. Salivary pH: A diagnostic biomarker. *J Indian Soc Periodontol.* juill 2013;17(4):461-5.
46. Salako NO, Ghafouri HM. Oral findings in a child with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. mai 1995;26(5):339-41.
47. Sreebny LM. Recognition and treatment of salivary induced conditions. *Int Dent J.* sept 1989;39(3):197-204.
48. Bailleul-Forestier I, Verhaeghe V, Fryns JP, Vinckier F, Declerck D, Vogels A. The oro-dental phenotype in Prader-Willi syndrome: a survey of 15 patients. *Int J Paediatr Dent.* janv 2008;18(1):40-7.
49. González LC, Villa CG, Cárdenas AC. Prader Willi Syndrome: saliva quantification and culture in 10 patients. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 1 déc 2008;13(12):E774-777.

50. Saeves R, Reseland JE, Kvam BM, Sandvik L, Nordgarden H. Saliva in Prader-Willi syndrome: quantitative and qualitative characteristics. *Arch Oral Biol.* oct 2012;57(10):1335-41.
51. Munné-Miralvés C, Brunet-Llobet L, Cahuana-Cárdenas A, Torné-Durán S, Miranda-Rius J, Rivera-Baró A. Oral disorders in children with Prader-Willi syndrome: a case control study. *Orphanet J Rare Dis.* 10 févr 2020;15(1):43.
52. Kaur M, Srivastav S, Jaryal AK, Deepak KK. Baroreflex Dysfunction in Prader Willi Syndrome. *J Clin Diagn Res JCDR.* mars 2016;10(3):CD01-2.
53. Stephenson JBP. Neonatal Presentation of Prader-Willi Syndrome. *Am J Dis Child.* 1 févr 1992;146(2):151-2.
54. Hart PS. Salivary abnormalities in Prader-Willi syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 15 avr 1998;842:125-31.
55. Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS, Fiser RH, Atkinson RL, Carrel RE. The Prader-Willi syndrome: a study of 40 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* mars 1983;62(2):59-80.
56. Larousse É. Définitions : viscosité - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/viscosit%C3%A9/82182>
57. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* févr 2001;85(2):162-9.
58. Saeves R, Nordgarden H, Storhaug K, Sandvik L, Espelid I. Salivary flow rate and oral findings in Prader-Willi syndrome: a case-control study. *Int J Paediatr Dent.* janv 2012;22(1):27-36.
59. Boccellino M, Di Stasio D, Serpico R, Lucchese A, Guida A, Settembre G, et al. Analysis of saliva samples in patients with Prader-Willi syndrome. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2018;32(2 Suppl. 1):107-11.
60. Tschoppe P, Wolgin M, Pischon N, Kielbassa AM. Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. avr 2010;41(4):321-33.
61. Scardina GA, Fucà G, Messina P. Oral diseases in a patient affected with Prader-Willi syndrome. *Eur J Paediatr Dent.* juin 2007;8(2):96-9.
62. Setti JS, Pinto SF, Gaetti-Jardim EC, Manrique GR, Mendonça JCG de. Multidisciplinary care in the intensive care unit for a patient with Prader-Willi syndrome: a dental approach. *Rev Bras Ter Intensiva.* mars 2012;24:106-10.
63. Lenander-Lumikari M, Loimaranta V. Saliva and Dental Caries. *Adv Dent Res.* déc 2000;14(1):40-7.
64. Ship JA, Fischer DJ. The relationship between dehydration and parotid salivary gland function in young and older healthy adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* sept 1997;52(5):M310-319.
65. Walsh NP, Montague JC, Callow N, Rowlands AV. Saliva flow rate, total protein concentration and osmolality as potential markers of whole body hydration status during progressive acute dehydration in humans. *Arch Oral Biol.* févr 2004;49(2):149-54.

66. Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, Farré M. Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. *Int J Med Sci.* 22 sept 2015;12(10):811-24.
67. Foster SC. Prader-Willi Syndrome: Report of Cases. *J Am Dent Assoc.* sept 1971;83(3):634-8.
68. Greenwood RE, Small ICB. Case report of the Prader-Willi syndrome. *J Clin Periodontol.* 1990;17(1):61-3.
69. Rouas P, Bandon D. Les hypominéralisations molaires-incisives. 1 mars 2010;13-20.
70. Hebert S. l'hypominéralisation des molaires et des incisives Dre Suzanne Hébert.
71. Charland R, Mascrès C. [Prader-Willi syndrome and dental anomalies]. *J Dent Que.* 1981;18:29-31.
72. Bazopoulou-Kyrkanidou E, Papagiannoulis L. Prader-Willi syndrome: report of a case with special emphasis on oral problems. *J Clin Pediatr Dent.* 1992;17(1):37-40.
73. Anavi Y, Mintz SM. Prader-Labhart-Willi syndrome. *Ann Dent.* 1990;49(2):26-9.
74. Frascino ARF. Evaluación orofacial de los niños Síndrome Prader-Willi. *Rev Odontopediatría Latinoam.* 1 juill 2021;Vol. 11, no 2(Vol. 11, no 2):197(9).
75. Saeves R, Klinge RF, Risnes S. Microscopic structure of dental hard tissues in primary and permanent teeth from individuals with Prader-Willi syndrome. *Arch Oral Biol.* juin 2016;66:55-60.
76. Banks PA, Bradley JC, Smith A. Prader-Willi syndrome--a case report of the multidisciplinary management of the orofacial problems. *Br J Orthod.* nov 1996;23(4):299-304.
77. Bots CP, Schueler YT, Brand HS, van Nieuw Amerongen A. [A patient with Prader-Willi syndrome. Characteristics, oral consequences and treatment options]. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* févr 2004;111(2):55-8.
78. Saeves R, Espelid I, Storhaug K, Sandvik L, Nordgarden H. Severe tooth wear in Prader-Willi syndrome. A case-control study. *BMC Oral Health.* 28 mai 2012;12:12.
79. Shellis RP, Addy M. The interactions between attrition, abrasion and erosion in tooth wear. *Monogr Oral Sci.* 2014;25:32-45.
80. FriedenberG FK, Xanthopoulos M, Foster GD, Richter JE. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol.* août 2008;103(8):2111-22.
81. Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med.* 13 janv 2003;163(1):41-5.
82. 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. *Dev Med Child Neurol.* avr 2002;44(4):248-55.

83. Saeves R, Strøm F, Sandvik L, Nordgarden H. Gastro-oesophageal reflux - an important causative factor of severe tooth wear in Prader-Willi syndrome? *Orphanet J Rare Dis.* 23 avr 2018;13(1):64.
84. Sondheimer JM, Haase GM. Simultaneous pH recordings from multiple esophageal sites in children with and without distal gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7(1):46-51.
85. Mahoney EK, Kilpatrick NM. Dental erosion: part 1. Aetiology and prevalence of dental erosion. *N Z Dent J.* juin 2003;99(2):33-41.
86. Millward A, Shaw L, Smith AJ, Rippin JW, Harrington E. The distribution and severity of tooth wear and the relationship between erosion and dietary constituents in a group of children. *Int J Paediatr Dent.* sept 1994;4(3):151-7.
87. Dugmore CR, Rock WP. A multifactorial analysis of factors associated with dental erosion. *Br Dent J.* 13 mars 2004;196(5):283-6; discussion 273.
88. Arnadóttir IB, Saemundsson SR, Holbrook WP. Dental erosion in Icelandic teenagers in relation to dietary and lifestyle factors. *Acta Odontol Scand.* févr 2003;61(1):25-8.
89. Olczak-Kowalczyk D, Korporowicz E, Gozdowski D, Lecka-Ambroziak A, Szalecki M. Oral findings in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Clin Oral Investig.* mars 2019;23(3):1331-9.
90. Čalić A, Peterlin B. Epigenetics and Bruxism: Possible Role of Epigenetics in the Etiology of Bruxism. *Int J Prosthodont.* nov 2015;28(6):594-9.
91. Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SM. Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* août 1997;82(8):2423-8.
92. van der Sluis IM, Boot AM, Hop WC, De Rijke YB, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Long-term effects of growth hormone therapy on bone mineral density, body composition, and serum lipid levels in growth hormone deficient children: a 6-year follow-up study. *Horm Res.* 2002;58(5):207-14.
93. Sierpiska T, Konstantynowicz J, Orywal K, Golebiewska M, Szmitkowski M. Copper deficit as a potential pathogenic factor of reduced bone mineral density and severe tooth wear. *Osteoporos Int.* févr 2014;25(2):447-54.
94. Dykens EM, Roof E. Behavior in Prader-Willi syndrome: relationship to genetic subtypes and age. *J Child Psychol Psychiatry.* 2008;49(9):1001-8.
95. Teng EJ, Woods DW, Twohig MP, Marcks BA. Body-focused repetitive behavior problems: Prevalence in a nonreferred population and differences in perceived somatic activity. *Behav Modif.* 2002;26:340-60.
96. Symons FJ, Butler MG, Sanders MD, Feurer ID, Thompson T. Self-Injurious Behavior and Prader-Willi Syndrome: Behavioral Forms and Body Locations. *Am J Ment Retard AJMR.* mai 1999;104(3):260.

97. Didden R, Korzilius H, Curfs LMG. Skin-Picking in Individuals with Prader-Willi Syndrome: Prevalence, Functional Assessment, and its Comorbidity with Compulsive and Self-Injurious Behaviours. *J Appl Res Intellect Disabil.* sept 2007;20(5):409-19.
98. Dykens EM, Kasari C. Maladaptive behavior in children with Prader-Willi syndrome, Down syndrome, and nonspecific mental retardation. *Am J Ment Retard.* 1997;102:228-37.
99. Shellis RP, Addy M. The Interactions between Attrition, Abrasion and Erosion in Tooth Wear. *Erosive Tooth Wear.* 2014;25:32-45.
100. Hall SS, Hustyi KM, Chui C, Hammond JL. Experimental functional analysis of severe skin-picking behavior in Prader-Willi syndrome. *Res Dev Disabil.* 1 oct 2014;35(10):2284-92.
101. Morgan JR, Storch EA, Woods DW, Bodzin D, Lewin AB, Murphy TK. A Preliminary Analysis of the Phenomenology of Skin-picking in Prader-Willi Syndrome. *Child Psychiatry Hum Dev.* 1 août 2010;41(4):448-63.
102. Hustyi KM, Hammond JL, Rezvani AB, Hall SS. An analysis of the topography, severity, potential sources of reinforcement, and treatments utilized for skin picking in Prader-Willi syndrome. *Res Dev Disabil.* 1 sept 2013;34(9):2890-9.
103. Saitoh S, Wada T. Parent-of-origin specific histone acetylation and reactivation of a key imprinted gene locus in Prader-Willi syndrome. *Am J Hum Genet.* juin 2000;66(6):1958-62.
104. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Pollak Y, Benarroch F, Gross-Tsur V. Management of hypogonadism in adolescent girls and adult women with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* déc 2013;161A(12):3030-4.
105. Zellweger H. Hypopentia-Hypogonadism-Obesity (HHHO).
106. Hall BD, Smith DW. Prader-Willi syndrome: A resumé of 32 cases including an instance of affected first cousins, one of whom is of normal stature and intelligence. *J Pediatr.* 1 août 1972;81(2):286-93.
107. Mattei JF, Mattei MG, Giraud F. Prader-Willi syndrome and chromosome 15. A clinical discussion of 20 cases. *Hum Genet.* 1983;64(4):356-62.
108. Varela M, Kok F, Setian N, Kim C, Koiffmann C. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients: Phenotypic variability in PWS. *Clin Genet.* 22 déc 2004;67(1):47-52.
109. Hurren BJ, Flack NAMS. Prader-Willi Syndrome: A spectrum of anatomical and clinical features. *Clin Anat N Y N.* juill 2016;29(5):590-605.
110. Laurance BM, Brito A, Wilkinson J. Prader-Willi Syndrome after age 15 years. *Arch Dis Child.* mars 1981;56(3):181-6.
111. Cheon CK. Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Will-Like syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* sept 2016;21(3):126-35.
112. Fraccaro M, Zuffardi O, Buhler EM, Jurik LP. 15/15 translocation in Prader-Willi syndrome. *J Med Genet.* août 1977;14(4):275-6.

113. Ohta T, Gray TA, Rogan PK, Buiting K, Gabriel JM, Saitoh S, et al. Imprinting-mutation mechanisms in Prader-Willi syndrome. *Am J Hum Genet.* févr 1999;64(2):397-413.
114. Chen C, Visootsak J, Dills S, Graham JM. Prader-Willi Syndrome: An Update and Review for the Primary Pediatrician. *Clin Pediatr (Phila).* 1 sept 2007;46(7):580-91.
115. Schaedel R, Poole AE, Cassidy SB. Cephalometric analysis of the Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* août 1990;36(4):484-7.
116. Giuca MR, Inglese R, Caruso S, Gatto R, Marzo G, Pasini M. Craniofacial morphology in pediatric patients with Prader-Willi syndrome: a retrospective study. *Orthod Craniofac Res.* 2016;19(4):216-21.
117. Belengeanu D, Bratu C, Stoian M, Motoc A, Ormerod E, Podariu AC, et al. The heterogeneity of craniofacial morphology in Prader-Willi patients. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol.* 2012;53(3):527-32.
118. Pearson KD, Steinbach HL, Bier DM. Roentgenographic Manifestations of the Prader-Willi Syndrome. *Radiology.* août 1971;100(2):369-77.
119. Hall BD, Smith DW. Prader-Willi syndrome: A resumé of 32 cases including an instance of affected first cousins, one of whom is of normal stature and intelligence. *J Pediatr.* 1 août 1972;81(2):286-93.
120. Sadry S, Koca C. Relationship of Impacted Maxillary Third Molar Teeth with Sella Turcica Morphology Gömülü Maksiller Üçüncü Molar Dişlerin Sella Turcica Morfolojisi ile İlişkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Derg.* 30 déc 2020;11:389-98.
121. Vasconcelos G, Stenehjem JS, Axelsson S, Saeves R. Craniofacial and dentoalveolar morphology in individuals with Prader-Willi syndrome: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis.* 22 févr 2022;17(1):77.
122. Pittayapat P, Limchaichana-Bolstad N, Willems G, Jacobs R. Three-dimensional cephalometric analysis in orthodontics: a systematic review. *Orthod Craniofac Res.* 2014;17(2):69-91.

Table des illustrations

Tableau 1. Critères diagnostiques du SPW d'après Holm et al, 1993. (18)

Tableau 2. Les différentes phases nutritionnelles selon Miller et al, 2011. (22)

Tableau 3. Résultats de l'étude menée par Curfs et Fryens, 1993. (34)

Figure 1. Portrait d'Eugenia Martinez Vallejo, Juan Carreno de Miranda (1614-1685), 1680, Musée du Prado, Madrid.

Figure 2. Photo de la patiente de John Langdon Down (1828-1896), 1865.

Figure 3. Les fonctions des salives par Boisramé, Remaud et Pers, 2016.

Figure 4. Salive mousseuse et peu abondante, issue de l'étude de Bailleul-Forestier et al, 2008. (48)

Figure 5. Salive épaisse et collante chez deux patients PW. (51)

Figure 6. Hypoplasie de l'émail sur les incisives centrales. (70)

Figure 7. Micrographie électronique à balayage de l'émail de dents de patients PW. (75)

Figure 8. L'usure dentaire (VEDE) moyenne du groupe PW et du groupe témoin en fonction de l'âge. (78)

Figure 9. Perte de substance des canines et molaires. (48)

Figure 10. Usures dentaires chez un enfant PW en denture temporaire. (90)

Figure 11. Patient avec un diamètre bifrontal étroit. (109)

Figure 12. Patient avec des yeux en amande et des fentes palpébrales caractéristiques et un épicanthus bilatéral. (119)

Figure 13. Patient avec une bouche triangulaire et une lèvre supérieure étroite. (48)

Figure 14. Céphalométrie de profil lisible d'un patient PW de 9 ans. (117)

Figure 15. Céphalométrie illisible d'un patient. (117)

Figure 16. Mesures angulaires céphalométriques. (120)

Figure 17 : Courbe poids/taille selon l'âge de Mathis

Figure 18 : Orthopantomogramme diagnostique de Mathis

Figure 19 : Courbe poids/taille selon l'âge d'Issam

Figure 20 : Courbe poids/taille selon l'âge de Théo

Figure 21 : Photographie exobuccale de Théo

Figure 22 : Photographie en occlusion

Figure 23 : Photographie intrabuccale du secteur 4

Figure 24 : Orthopantomogramme de Théo

**SYNDROME DE PRADER-WILLI :
MANIFESTATIONS ORO FACIALES ET CAS CLINIQUES
PEDIATRIQUES**

Le syndrome de Prader-Willi est une maladie génétique rare encore trop peu connue des chirurgiens-dentistes. Afin de prendre en charge au mieux les patients atteints, il est important de connaître les conséquences de la pathologie. C'est pourquoi, nous détaillerons dans cette thèse les manifestations oro-faciales inhérentes au syndrome de Prader-Willi. Des cas cliniques issus d'enfants suivis à l'Hôpital des Enfants de Purpan, à Toulouse, viendront illustrer les propos. Enfin, une fiche de prévention à destination des parents a été réalisée afin de mettre l'accent sur la prévention en transmettant les bonnes habitudes d'hygiène bucco-dentaire.

**PRADER-WILLI SYNDROME :
OROFACIAL MANIFESTATIONS AND PEDIATRIC CLINICAL CASES**

Prader-Willi syndrome is a rare genetic disease that is still not well known by dentists. In order to provide the best possible care for affected patients, it is important to know the consequences of the disease. Therefore, in this thesis, we will detail the orofacial manifestations inherent to Prader-Willi syndrome. Clinical cases from children followed at the Purpan Children's Hospital in Toulouse will illustrate the remarks. Finally, a prevention sheet for parents has been produced to emphasise prevention by transmitting good oral hygiene habits.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS-CLES : syndrome de Prader-Willi, odontologie pédiatrique, hyperphagie, hyposialie, usures dentaires, conseils d'hygiène bucco-dentaire

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de santé – Département d'Odontologie 3 chemin des Maraîchers 31062
Toulouse Cedex 09

Directeur de thèse : Dr Marie-Cécile VALERA