

Le syndrome de Prader-Willi : diagnostic clinique, paraclinique et thérapeutique de l'adulte jeune à propos d'un cas.

Prader-Willi syndrome: clinical, paraclinical diagnosis and therapeutic management in adult age about a case report.

Konan M¹, Lasme E², Binan Y¹, Dosso S¹, Acko U¹, Bitá D¹, Ouattara R¹, Kaba F¹, Adom H¹, Toussaint T¹

1) Département de Médecine Interne et Gériatrie, Centre Hospitalier Universitaire Treichville, Abidjan- Côte d'Ivoire.

2) Département de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Yopougon, Abidjan- Côte d'Ivoire.

Correspondance: Pr Lasme Evelyne

Résumé

Le Syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique rare sans prédominance de sexe dont la prévalence est estimée à 1/25000 naissance. Il se caractérise par un déficit hypothalamo-hypophysaire et est marqué par une hypotonie néonatale sévère, une hyperphagie d'installation précoce, un hypogonadisme, un retard mental et une obésité morbide se compliquant parfois de diabète.

Nous avons rapporté un cas de syndrome de Prader-Willi d'un adulte jeune qui s'est compliqué d'un diabète de type 2.

Il s'agissait d'une patiente de 20 ans qui avait été admise pour une hyperglycémie permanente découverte à l'occasion d'un bilan d'aménorrhée primaire.

La suspicion diagnostique été faite à partir de l'anamnèse qui a révélé une enfance marquée par une hypotonie néonatale, une hyperphagie et une obésité précoce. L'examen physique avait objectivé le syndrome dysmorphique caractéristique du SPW.

La confirmation a été faite par des gènes de la région 15q11q13 qui ont montré l'absence de l'allèle non méthylée d'origine paternelle conduisant à un déficit d'empreinte, sans micro délétion du centre de l'empreinte.

Un diabète est découvert dans 20 à 25% des cas dans le SPW avec un âge d'apparition autour de 20 ans. C'est un diabète de cause multifactorielle dont la prise en charge a bénéficié des progrès récents dans la compréhension de la physiopathologie du SPW.

Mots clés : Syndrome Prader-Willi, Diabète, Obésité, Allèle, Délétion.

Summary

Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare genetic disease with no predominance of gender whose prevalence is estimated at 1 in 25,000 births.

It is characterized by a hypothalamic-pituitary deficit and is marked by severe neonatal hypotonia, early onset hyperphagia, hypogonadism, mental retardation and morbid obesity sometimes complicated by diabetes.

We reported a case of Prader-Willi syndrome in a young adult which got complicated by type 2 diabetes.

This was a 20 - year - old female patient who had been admitted for permanent hyperglycemia discovered during a primary amenorrhea assessment.

Diagnostic suspicion was made from the anamnesis which revealed a childhood marked by neonatal hypotonia, hyperphagia, and early obesity. The physical examination had objectified the dysmorphic syndrome characteristic of PWS.

Confirmation was made by genes from the 15q11q13 region that had shown the absence of the unmethylated allele of paternal origin which concluded that it was a stigma deficit, without micro deletion of the center of the stigma.

Diabetes is discovered in 20 to 25% of cases in PWS with an age of onset around 20 years. It is multifactorial cause diabetes whose management has benefited from recent progress in the understanding of the PWS pathophysiology.

Key words: Prader-Willi syndrome, Diabetes, Obesity, Allele, Deletion.

Introduction

Le SPW est une maladie génétique rare multi-systémique sans prédominance de sexe découverte en 1956 par trois médecins suisses PRADER, LABBHART et WILLI.

Il se caractérise par un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire dont les manifestations associent une hypotonie majeure pendant la période néonatale et les deux premières années de vie, une hyperphagie avec risque d'obésité, un hypogonadisme, des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement [1, 2, 3, 4, 5, 6,7].

C'est la cause la plus fréquente d'obésité syndromique pouvant être responsable d'un diabète non insulino dépendant dans 20 à 25 % des cas [1, 8,4]. Chez l'enfant et l'adolescent, la découverte d'un diabète insulino-résistant devient fréquente soit dans un contexte de syndrome métabolique avec obésité commune, soit dans des formes rares au cours d'obésité syndromique tel que le Syndrome de Prader Willi (SPW) [9].

La méconnaissance de la maladie, le déni familial et l'acceptation d'une obésité sont parfois responsables d'un retard au diagnostic avec souvent la découverte de la maladie aux cours de complications.

Observation

Issue de conditions socio-économiques modestes, Mademoiselle Y.M âgée de 20 ans était la deuxième d'une fratrie de trois enfants. Elle a été adressée en consultation pour Hyperglycémie au décours d'un bilan systématique dans le cadre du diagnostic étiologique d'une aménorrhée primaire.

L'étude des antécédents a noté une hypotonie sévère à la naissance, des troubles de la succion-déglutition avec des difficultés alimentaires et une prise de poids insuffisante durant les premières années de vie. A partir de 3 ans un retard d'acquisition de la marche et un trouble de l'élocution ont été constatés. La croissance staturo-pondérale a été marquée par une accélération de la croissance dès l'âge de six ans, majorée à l'âge de 10 ans dans un contexte de boulimie et d'hyperphagie. À l'adolescence il a été noté une persistance de l'hyperphagie. Au plan psychomoteur des difficultés d'apprentissage et d'expression orale ont été constaté dès l'âge de 7ans, Un comportement déviant à partir de 9 ans associant des troubles psychologiques et comportementaux à type de mensonges, colère ont perturbé le développement psychomoteur. De véritables comportements obsessionnels avec répétition verbale et tendance dépressive caractérisée par une fugue, une fluctuation de l'humeur, l'impulsibilité, le comportement compulsif et le repli sur soi même ont compromis le cursus scolaire primaire.

L'examen clinique a objectivé un syndrome dysmorphique caractérisé par : une petite taille (1.40 m), une acromicrie, un strabisme convergent des yeux en amande, et une bouche en chapeau de gendarme.

Elle était obèse avec un IMC à 36kg/m² et un périmètre ombilical = 155 cm.

Sur le plan gynécologique, il a été noté une aménorrhée primaire, et l'absence de caractères sexuels secondaires. Le reste de l'examen clinique notait par ailleurs un lymphœdème bilatéral au niveau des jambes associé à des lésions de grattages.

Sur le plan du diabète, la glycémie = 27.5 mmol/l (la norme entre 3.3 mmol/l et 6 mmol/l, la cétonémie = 0.1 mmol/l, un c-peptide = 1.16 mmol/l (la norme entre 0.26mmol/l et 0.29mmol/l) et une Hémoglobine glyquée = 10% (la norme entre 4% et 6%). Le bilan lipidique, thyroïdien et surrénalien était normal. L'hormone de croissance < 0.5 mUI / l (la valeur normale < 30 mUI /l).

La recherche génétique a consisté en l'analyse de l'ADN par southern blot/ digest notI+ XbaI/sonde SNRPN n'a pas montré d'allèle d'origine paternelle sur le locus 46, XX. Ish 15q11-q13 (D15S10x2-SNRPNx2) (15)

L'étude de ségrégation des marqueurs microsatellites de la région 15q11q13 en biologie moléculaire avec réalisation des caryotypes des parents (père et mère) a montré la probabilité d'un défaut d'empreinte. La confirmation a été faite par l'analyse semi quantitative du nombre de copie de méthylation des gènes de la région 15q11q13 par MS-MLPA qui

a montré l'absence de l'allèle non méthylé d'origine paternelle concluant à un de déficit d'empreinte, sans micro-délétion du centre de l'empreinte. La prise en charge thérapeutique était multidisciplinaire. Le suivi psychologique a été réalisé par une équipe de psychologue dans un centre spécialisé. La prise en charge de l'obésité reposait sur un régime diététique et hypocalorique strict, comprenant une restriction de l'accès à la nourriture, et sur la mise en place d'une activité physique très régulière. La prise en charge du diabète était initiée en milieu hospitalier devant la glycémie qui était de 27.5 mmol/l avec l'absence de cétonurie. A la pousse seringue électrique, 50 UI d'insuline rapide ont été dilués dans 50 cc de sérum physiologique en raison de 2cc/ heure pendant 24 heures. Dès l'obtention d'une glycémie à 13.75 mmol/l il a été établi un protocole à deux injections par jour par du novomix® 30 flexpen avec introduction de la metformine® à 500mg / jour en titration qui sera augmenté à 100 mg/j. L'équilibre glycémique a été obtenu après 5 jours d'hospitalisation. Le suivi a été fait au domicile par une infirmière. L'évolution était émaillée de déséquilibre glycémique fréquent dans un contexte de non compliance de la patiente avec nervosité et indiscipline alimentaire.

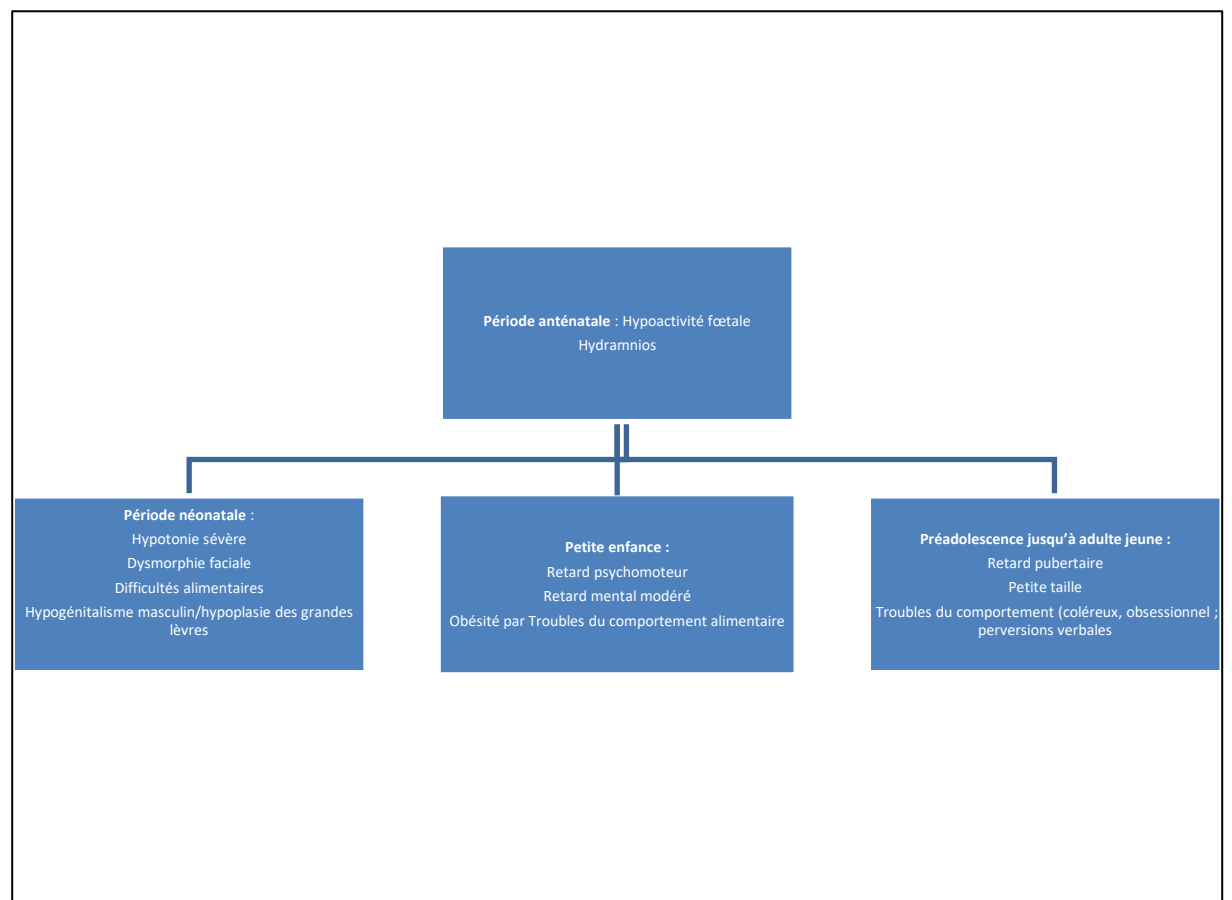


Figure 1 : Algorithme de diagnostic anamnestique et clinique devant des signes évocateurs de SPW

Discussion

Le SPW doit être envisagé devant tout cas d'hypotonie sévère durant la période néonatale [1, 4, 6, 10] et faire évoquer les autres diagnostics différentiels.

Si ce n'est le cas, dans la petite enfance, un retard de croissance statural associé à une acromicrie est fortement évocateur du syndrome [1, 5,6].

La dysmorphie faciale caractéristique retrouvée chez notre patiente comportant un front étroit, yeux en amande, lèvres supérieures fines avec une bouche en chapeau de gendarme a complété le tableau clinique [1, 3, 4,6]. L'hyperphagie et la diminution de la dépense énergétique par inactivité ont contribué à la survenue de l'obésité précoce et sévère. Dans l'adolescence et à l'âge adulte, cette obésité peut se compliquer de diabète, de complications respiratoires et cardiovasculaires associées [8, 6,10], comme décrit dans le cas de notre patiente.

D'autres anomalies endocriniennes en relation avec les anomalies hypothalamo-hypophysaires ont fait partie des signes, associant un retard statural par déficit en hormone de croissance et un développement pubertaire incomplet par hypogonadisme partiel comme décrit dans la littérature [1, 3, 4,6].

Les experts estiment que le diagnostic du SPW doit être suspecté sur des critères cliniques et sa confirmation est génétique.

La confirmation génétique du syndrome repose principalement sur la mise en évidence d'une anomalie du profil de méthylation de l'ADN biologie moléculaire ou par la mise en évidence de délétion par FISH suivie de la réalisation d'un caryotype pour la recherche de remaniement chromosomique [1, 8, 4, 7, 11].

Le dénominateur commun des différentes anomalies génétiques du SPW est un défaut de contribution ou l'absence physique ou fonctionnelle de la région 15q11-q13 d'origine paternelle au patrimoine héréditaire de l'enfant atteint [1,3,5].

Quatre types d'anomalies génétiques sont reconnus dans le SPW:

Dans 65% des cas il s'agit d'une micro délétion chromosomique ; dans 30% des cas, une disomie uniparentale maternelle, dans 1 à 5% des cas, une mutation d'emprunte comme dans notre cas et plus rarement survient une translocation [5,11].

Le diabète est retrouvé dans 20% à 25% des cas dans le SPW avec un âge d'apparition autour de 20 ans [12].

C'est un diabète de causes multifactorielles partiellement élucidées.

On évoque les conséquences de l'hyperphagie avec une obésité morbide, une résistance à l'insuline et à la leptine ainsi qu'une diminution des neurones sécrétant l'ocytocine [13, 12, 14,15]

L'obésité est une caractéristique fréquemment associée au diabète sucré non insulino-dépendant [16]. Le diagnostic a été fait à 20 ans chez mademoiselle Y.M devant un diabète, l'obésité et le retard de croissance statural n'étaient pas les motifs premiers de consultation mais la préoccupation des parents était l'absence de puberté avec comme corollaire l'aménorrhée primaire.

Les symptômes majeurs du SPW sont la conséquence de déséquilibre hypothalamo hypophysaire avec dysrégulation des hormones de l'équilibre alimentaire [13, 12, 14,15].

Les troubles psychomoteurs et comportementaux n'étaient pas non plus considérés par les parents comme motifs suffisants de consultation. Il semblerait que la représentation culturelle de la maladie et par conséquent des symptômes considérés comme pathologiques varient selon les standards ethnoculturels.

Dans nos pays à ressources limitées où les patients sont pour la majorité sans assurance maladie et dans l'obligation de supporter les frais médicaux sur le budget familial, le diagnostic doit être évoqué sur un faisceau d'arguments anamnestiques et cliniques. Les examens para cliniques usuels ne sont pas toujours accessibles, les dosages hormonaux sont coûteux et les analyses génétiques sont faites dans les laboratoires étrangers notamment en Europe.

La base du traitement est la maîtrise de l'équilibre alimentaire par une éducation nutritionnelle à laquelle l'on associe un traitement médicamenteux à base d'insuline, d'anti DPP4 ou de metformine [12]. C'était le schéma thérapeutique qui avait été adopté chez notre patiente.

Conclusion

Le PWS est la plus grande cause d'obésité syndromique se compliquant parfois de diabète. La précocité du diagnostic et sa prise en charge globale et multidisciplinaire constituent des éléments essentiels pour un développement optimal de ces enfants.

Les pédiatres doivent être formés afin d'évoquer le diagnostic devant un faisceau d'arguments.

Un algorithme prenant en compte les signes anténataux et néonataux, la petite enfance et l'adolescence permettra un dépistage et une prise en charge précoces dans un cadre multidisciplinaire.

La prise en charge du diabète bénéficie des éléments de recherche actuel avec les nouvelles molécules antidiabétiques tant dans le PWS que dans le diabète non syndromique.

REFERENCES

1. Diene G., Postel-Vinay A., Pinto G., Polak M., Tauber M.. Syndrome de Prader-Willi. Encyclopédie Orphanet. Juin 2007.
2. Catherine Molinas, Laurent Cazals, Gwenaëlle Diene, Melanie Glattard, Catherine Arnaud, Maithe Tauber and French Reference Centre for PWS (FrRefC-PWS); French database of children and adolescents with Prader-Willi syndrome BMC Medical Genetics 2008, 9:89
3. J. Damiano et Al; la revue de médecine interne 24(2003) 617-620
4. KY Jin Systematic Review of the Clinical and Genetic Aspects of Prader-Willi Syndrome Korean J Pediatr 2011;54(2):55-63
5. Cataletto et al. International Journal of Pediatric Endocrinology 2011, 2011:12
6. Catherine Molinas-Cazals et Al Guide médecin – PNDS « Syndrome de Prader-Willi » HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / Mai 2012
7. A. P. Goldstone, A. J. Holland, B. P. Hauffa, A. C. Hokken-Koelega, M. Tauber Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome J Clin Endocrinol Metab, November 2008, 93(11):4183-4197
8. Maïthé Tauber, Gwenaëlle Diene, Mélanie Glattard et Eric Bieth ; le syndrome de PRADER-WILLI médecine thérapeutique pédiatrique vol 9
9. Jean-Jacques Robert Les diabètes sucrés rares de l'enfant et de l'adolescent. Sang thrombose vaisseaux. 2007 :19 (7) :352-8.
10. Anne POSTEL-VINAY, Graziella PINTO, Gwenaëlle DIENE, Maïthé TAUBER, Michel POLAK.LIVRE « PRISE EN CHARGE DES MALADIES GÉNÉTIQUES » Collection Progrès en pédiatrie – Edition DOIN
11. Melanie Glattard. Aspects psychologiques, cognitifs et comportementaux d'enfants présentant un syndrome de Prader-Willi : étude transversale et étude longitudinale. Psychologie. Université Toulouse le Mirail - Toulouse II, 2012. Français
12. T. Magai, M.Mori prader-willi syndrome, diabetes mellitus and hypogonadism. Biomed and pharmacother, 1999,53:452-4
13. Maïthé Tauber ;Le syndrome de Prader-Willi Le traitement par ocytocine peut-il être un avenir Diabète & Obésité, Décembre 2011 • vol. 6 • numéro 54
14. Schuler DP, Osei K, Zipf WB, Characterization of alterations in glucose and insulin metabolism in PWS subjects; Metabolism 1996 Dec ; 45(12):1514-20
15. Krochik AG, Ozuna B, Torrado M, Chertkoff L, Mazza C.Characterization of alterations in carbohydrate metabolism in children with PWS. J Pediatr Endocrinol Metab Jul; 19(7):9118