



Dysfonctions endocriniennes et métaboliques du syndrome de PWS

Dominique Beckers
Endocrinologie pédiatrique
UCL Mont-Godinne

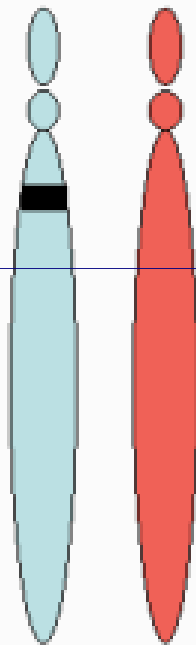
Association PWS, 17/01/2009



Personnalités attachantes et de réels potentiels qui ne demandent qu'à s'épanouir

Mechanisms for PWS

del 15q11-q13

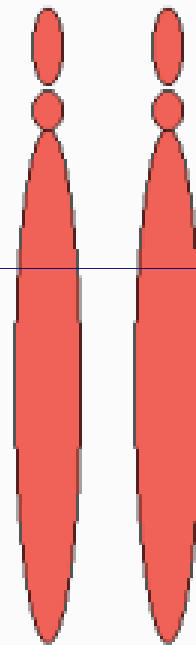


P M

70%

UPD

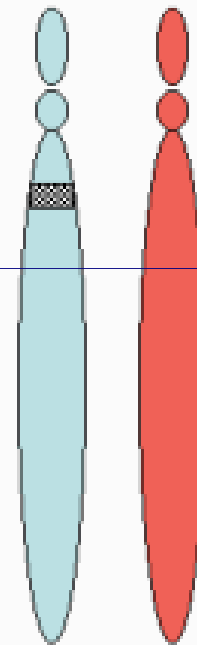
PD



M M

25-28%

ID



P M

2-5%

Fréquence : 1/10 000-1/15 000

Caractéristiques principales

Faiblesse musculaire sévère

- < mouvements fœtaux anténatal
- difficultés succion/déglutition nné
- hypotonie
- difficulté à prendre du poids



[Fig. 2] 6-month old infant with PWS. Distinct hypotonia is typical for this age group. Healthy children in this position would normally keep their spine straight, head and legs pointing upwards.

Caractéristiques principales

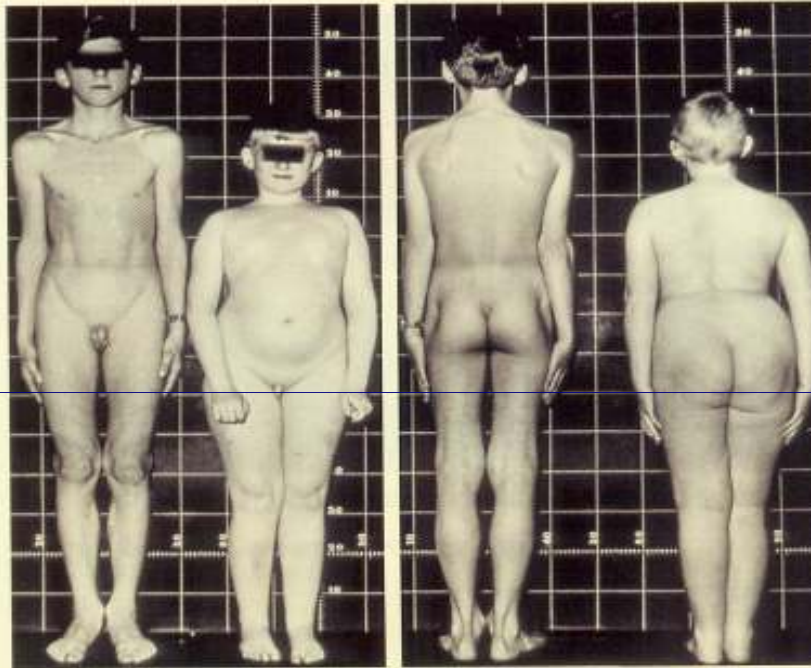
- **Faiblesse musculaire** sévère
- **Appétit insatiable**, entre 2 et 4 ans
- **Petite taille** (femmes 150cm/ hommes 162 cm)
- **Hypogonadisme** (petits organes génitaux, retard pubertaire, infertilité)
- **retard psychomoteur et intellectuel** (motricité, langage), troubles du comportement

Caractéristiques principales

- Faiblesse musculaire sévère
 - Appétit insatiable, entre 2 et 4 ans
 - Petite taille (femmes 150cm/ hommes 162 cm)
 - Hypogonadisme (petits organes génitaux, retard pubertaire, infertilité)
 - retard psychomoteur et intellectuel (motricité, langage), troubles du comportement
-
- caries dentaires
 - peau sensible qui cicatrise mal
 - seuil élevé de résistance à la douleur
 - scoliose
 - strabisme et myopie

Traitements

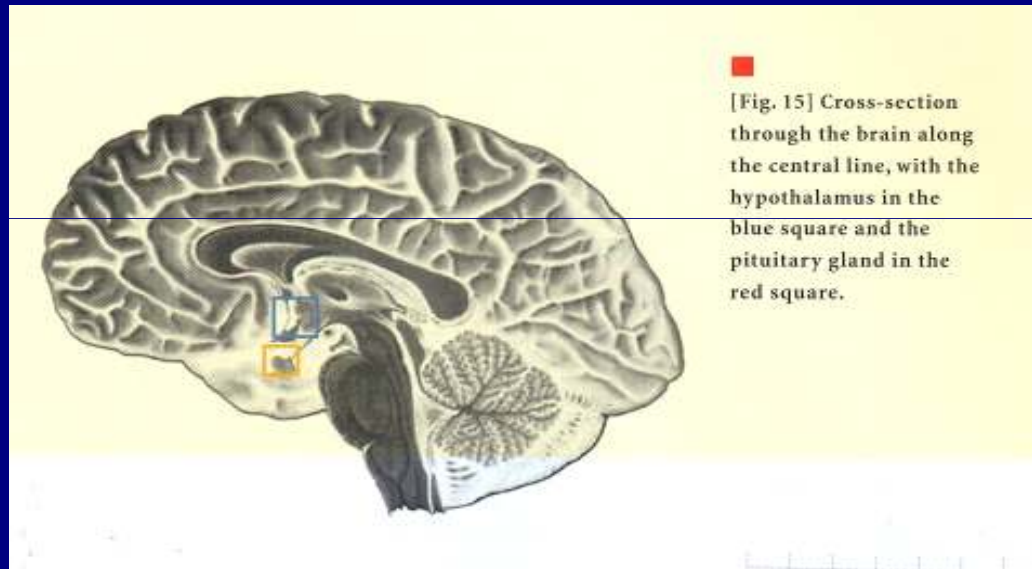
- Kiné, logopédie (vers 3 ans)
- Guidance psychologique
- Restriction calorique (800-1500 Kcal)
- Exercices journaliers
- Hormone de croissance
- Hormones sexuelles



13 1/2

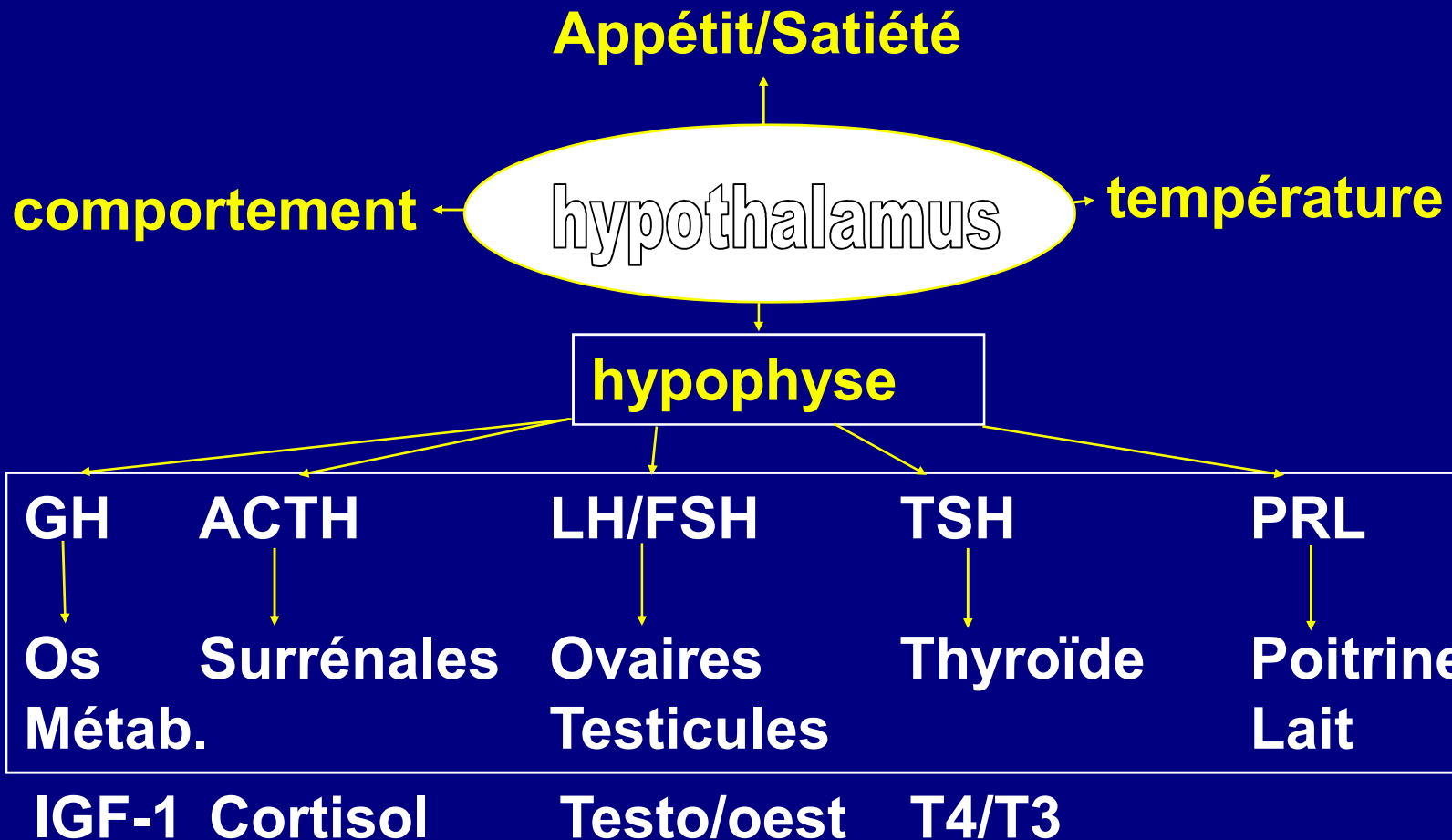
[Fig. 1] Professor Prader had these 13-year-old twins photographed. The boy on the right clearly shows the classic symptoms of PWS: small stature, overweight with fat accumulation on the trunk (i.e. between shoulders and thighs), poorly developed genitals and scoliosis.

Tous les PWS ont une dysfonction de l'hypothalamus



Hyperphagie, instabilité température, trouble sommeil, hypogonadisme, petite taille...

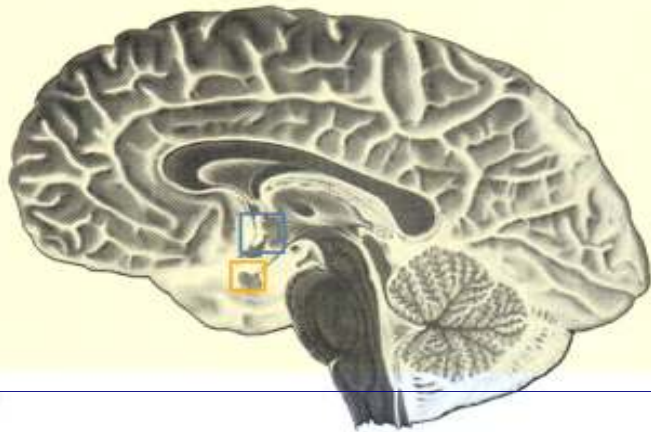
Hypothalamus - Hypophyse



Dysfonctions endocriniennes

- Régulation de l'appétit
- Axe thyroïdien
- Axe surrénalien
- Axe hypothalamo-hypophysio-gonadique
- Axe hormone de croissance

Régulation de l'appétit

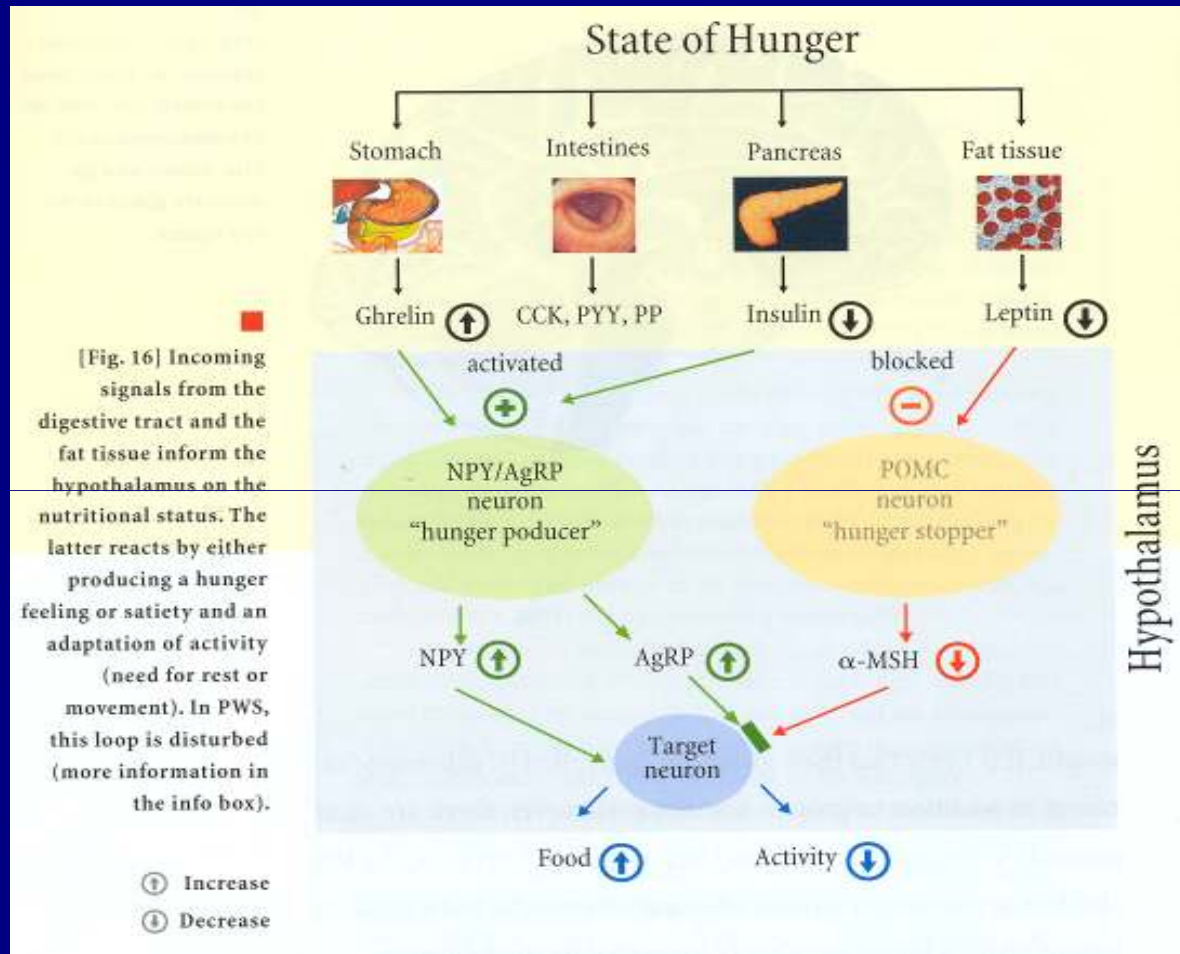


■
[Fig. 15] Cross-section through the brain along the central axis. The hypothalamus is blue, the subquadrangular nucleus is red, and the pituitary gland is red.

■
[Fig. 3] The change in eating behavior normally occurs between the age of two and four years – never overnight, but always gradually. If the children were given a choice of foods, they would prefer sweets and other food rich in calories.



Régulation de l'appétit



Balance énergétique

**Alimentation excessive
Dépense énergétique réduite**

Régulation de l'appétit

Balance énergétique

Alimentation excessive

Dépense énergétique réduite

Médecin/diététicien

repas à heure fixe

portions déterminées

éviter les sucreries

éduquer l'entourage par nécessité

Régulation de l'appétit

Balance énergétique

Alimentation excessive
Dépense énergétique réduite
-30%

Moins de muscle

Plus de tissus adipeux

- régime

- exercice (10-30 '/jour)

- hormone de croissance

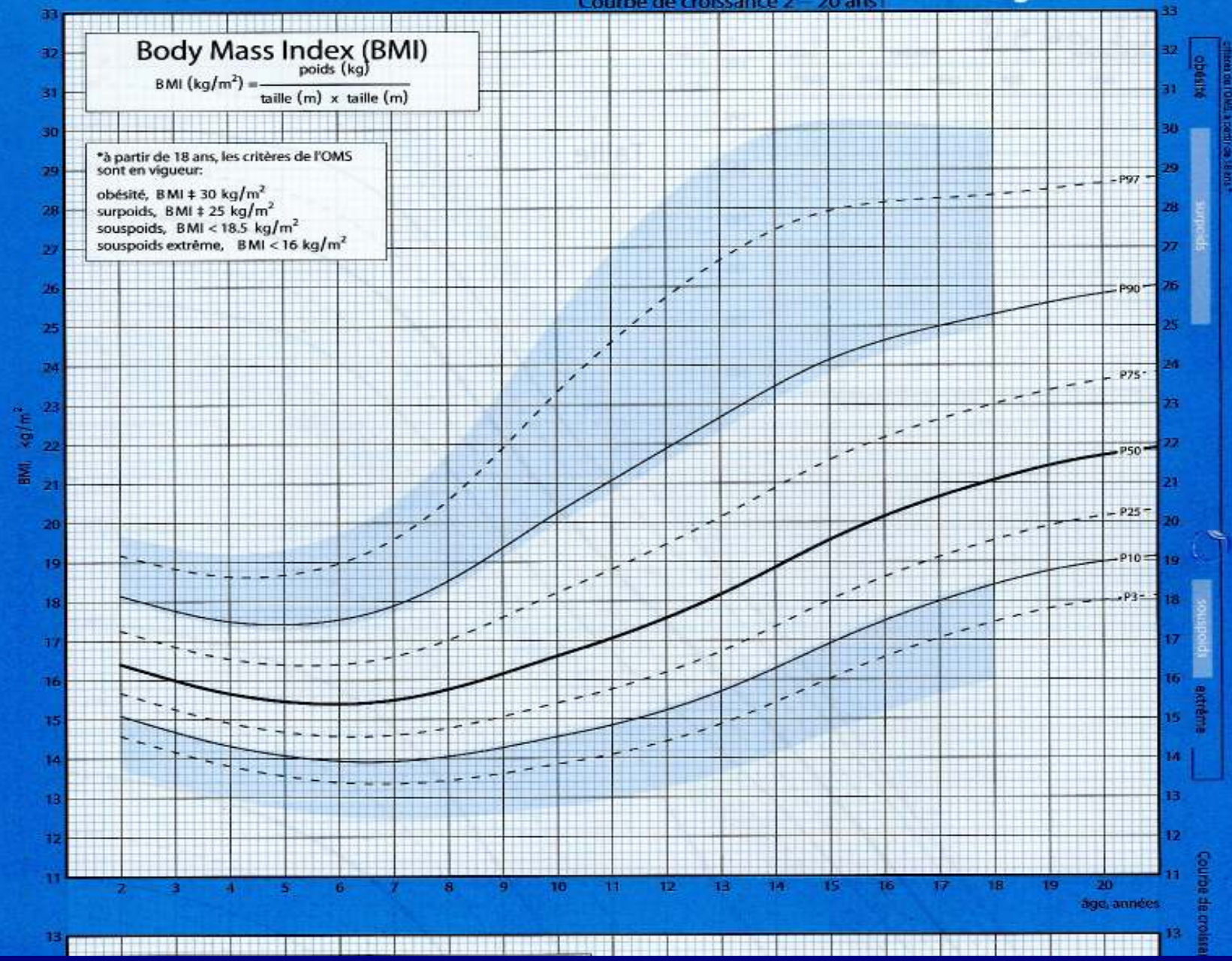
Garçons

Flandres 2004
 Courbe de croissance 2 – 20 ans

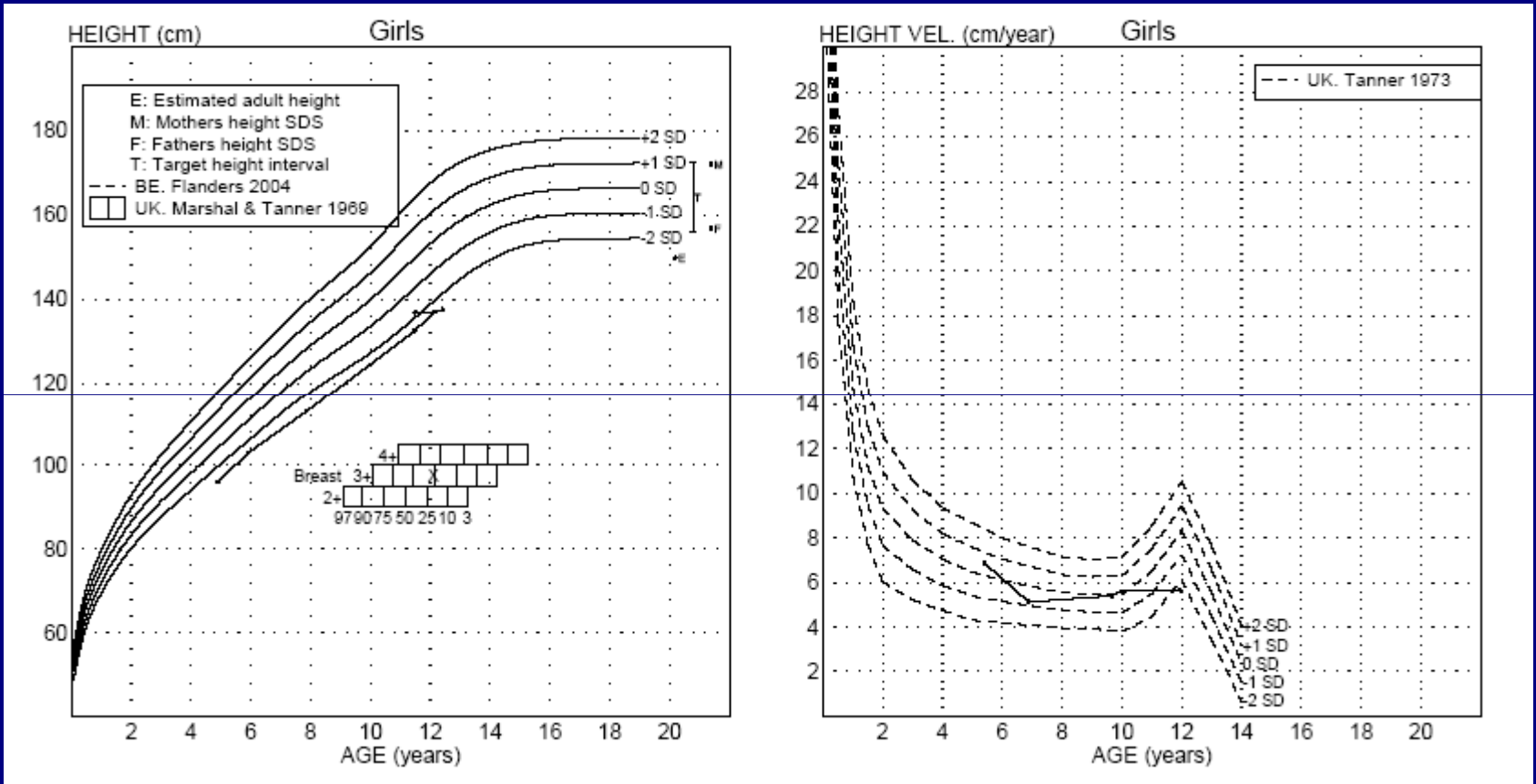
Body Mass Index (BMI)

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{poids (kg)}}{\text{taille (m)} \times \text{taille (m)}}$$

*à partir de 18 ans, les critères de l'OMS sont en vigueur:
 obésité, BMI \geq 30 kg/m²
 surpoids, BMI \geq 25 kg/m²
 sous-poids, BMI < 18,5 kg/m²
 sous-poids extrême, BMI < 16 kg/m²



Critères de l'OMS à partir de 18 ans
 obésité
 surpoids
 sous-poids
 extrême
 Courbe de croissance



Date of visit	19/03/2001	27/03/2002	9/03/2004	19/10/2007	5/06/2008	25/09/2008
Age	4.89	5.91	7.86	11.47	12.10	12.41
Height	96.0	103.0	113.0	132.5	136.8	137.6
Height SDS	-2.8	-2.6	-2.8	-2.4	-2.4	-2.5
One-year height velocity		8.9				5.7
One-year height velocity SDS		0.5				-2.3
Previous visit height velocity		8.9	5.1	5.4	6.8	2.6
Previous visit height velocity SDS		0.5	-0.8	-0.1	-1.0	-4.6
Sitting height						
Sitting height centile						
Sitting height / height						
Weight	13.2	14.4	18.9	30.2	31.8	33.3
Weight SDS	-2.8	-2.9	-2.3	-1.5	-1.6	-1.6
Weight for height centile	11	7	35	80	72	82
Head circumference						
Head circumference SDS						
Body mass index	14.3	13.6	14.8	17.2	17.0	17.6
Body mass index SDS	-1.0	-1.5	-0.6	-0.2	-0.5	-0.3
Body surface area	0.59	0.64	0.77	1.06	1.11	1.13
Greulich-Pyle					11.5	
Greulich-Pyle calculated						11.8
Delta Greulich-Pyle / delta CA						
RUS (TW2)						
RUS (TW2) Calculated						
Delta RUS / delta CA						
Bailey-Pinneau					149.7	149.7
Tanner-Whitehouse MK II						
TW MK II confidence interval						

Axe thyroïdien

TSH normal ou perturbé
T4/T3 normal ou perturbé

⇒ **Dysfonction du contrôle hypothalamique
mais traitement rarement nécessaire**

Axe surrénalien

- ACTH normal, Cortisol basal normal
- Réponse normale à l'ACTH
- DHEAS normal ou ↑
- Prématuration adrénarche ± pubarche

Enfants pouvant développer une pilosité pubienne précoce

Axe hypothalamo-hypophysogonadique et développement sexuel

- Organes génitaux externes peu développés
⇒ hypogonadisme hypogonadotrope prénatal
--> Descente chirurgicale des testicules

Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et développement sexuel

- Organes génitaux externes peu développés
- **Puberté tardive ou incomplète**
- > **Traitement par hormones sexuelles**
- **Testostérone ou H.féminimes**
- **Important aussi pour la densité osseuse**
- **Infertilité**

Axe hormone de croissance (GH)

- Taille de naissance normale, poids de naissance ↓
- Vitesse de croissance ↓ 12-36 mois (50% < P3)
- pic de croissance pubertaire manquant ou réduit

⇒ Petite taille adulte (moyenne - 2 DS)

Axe hormone de croissance (GH)

- **Etude de la sécrétion en GH : test au Glucagon
pic de GH sub-normal**
- **IGF-I et IGF-II bas**
- **IGFBP-3 bas**



Hormone de croissance (GH)

- Augmente la vitesse de croissance**
- Augmente la Taille Finale**
- Diminue la masse grasse**
- Augmente la masse musculaire**
- Améliore la densité osseuse**

Ne normalise pas la composition corporelle

Ne normalise pas la force et agilité motrice

Hormone de croissance (GH)

Ne normalise pas la composition corporelle
Ne normalise pas la force et agilité motrice

→ Anomalies non liées à la GH ?

→ Initiation trop tardive après une période critique du développement du tissu adipeux et musculaire ?

Hormone de croissance (GH)

Effets secondaires :

- Hypertrophie végétations/amygdales**
- Aggravation de la scoliose**

Contre-indication :

Obésité morbide

Apnées obstructive

Vigilances si infections respiratoires

Complications chez le PWS

Scoliose

Apnées obstructives ou centrales

Obésité majeure

Diabète de type 2

HTA

Mort subite

Complications chez le PWS

Apnées obstructives ou centrales

-Salive plus épaisse

-Obésité

-Cyphoscoliose

-Végétations

-Voies aériennes étroites

-Hypotonie des muscles respiratoires

Décès : 64 cas, revue de la littérature (2008)

42 M/22F, 28 sous GH

61% de pathologies respiratoires+++

Pas de différence de sexe, d'obésité, d'apnée du sommeil, de GH ou pas.

Sous GH : 75 % des décès arrivent durant les 9 premiers mois de GH raison pour laquelle

Planning avant la GH

Evaluation des végétations : avis ORL

Evaluation du sommeil : polysomnographie

Evaluation masse grasse et musculaire (DXA)

Evaluation de la colonne vertébrale (Rx)

Evaluation hormonale de départ

Monitoring sous GH

Evaluation des végétations : avis ORL

Evaluation masse grasse et musculaire (DXA)

Evaluation de la colonne vertébrale (Rx)

**Evaluation hormonale régulière (IGF-1) sous
adaptation progressive de la dose de GH les
premiers mois**

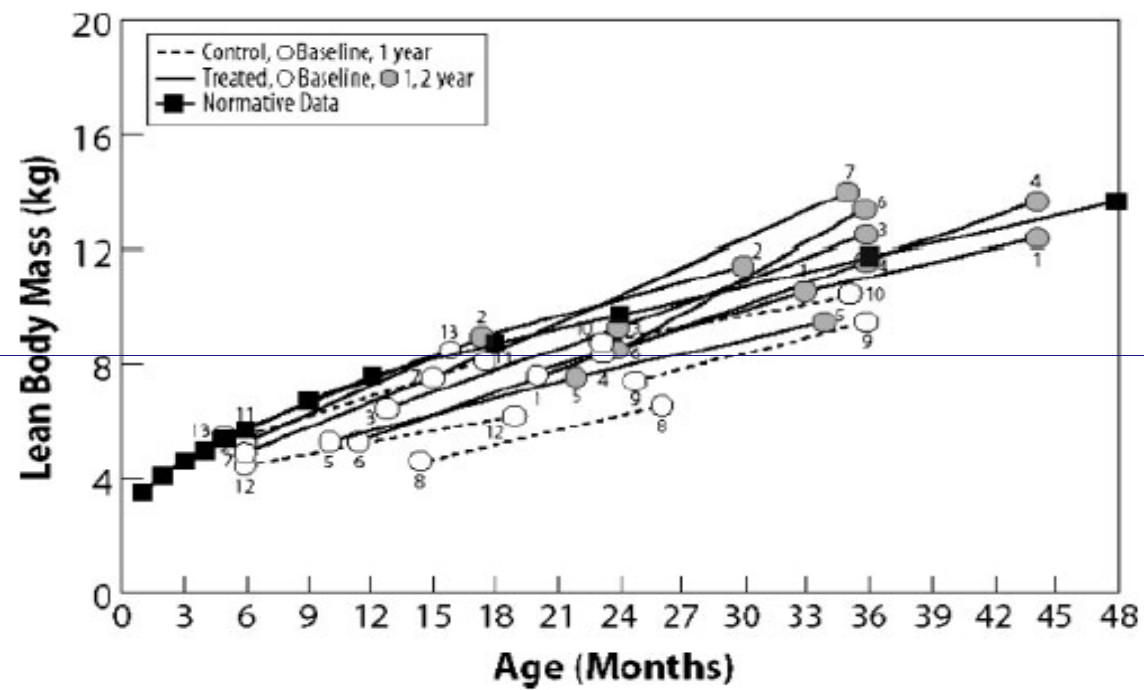


Fig. 1. Lean body mass changes in individual PWS male subjects compared to normative data for unaffected male children.

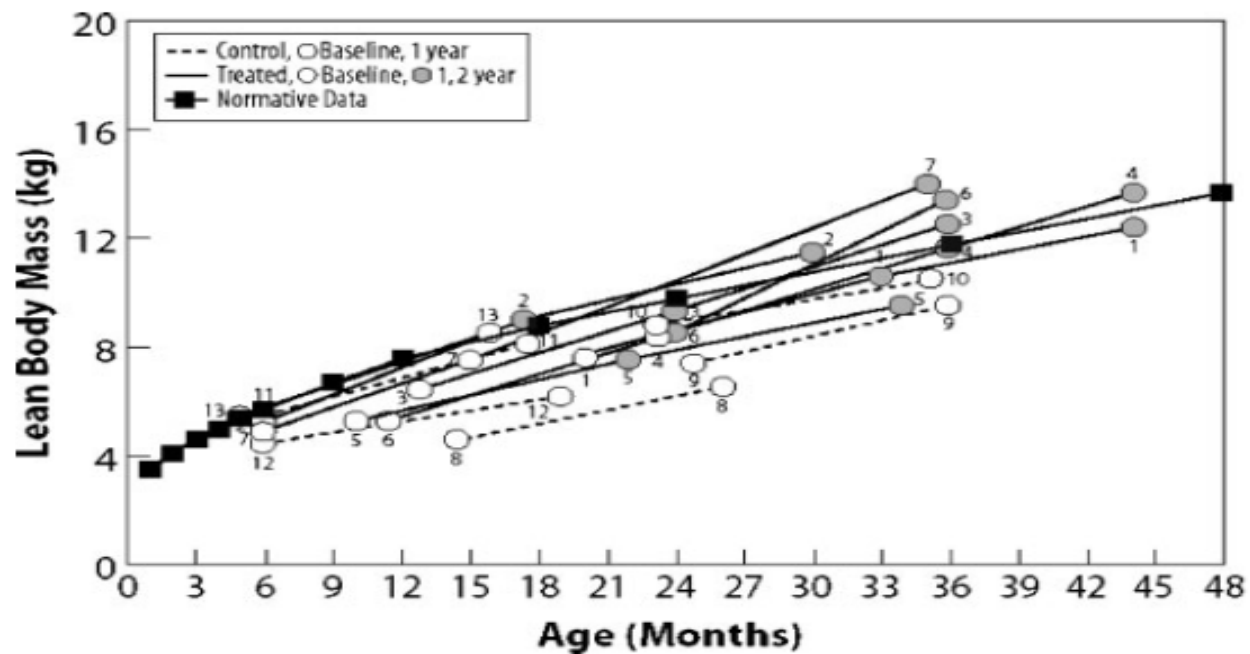


Fig. 1. Lean body mass changes in individual PWS male subjects compared to normative data for unaffected male children.

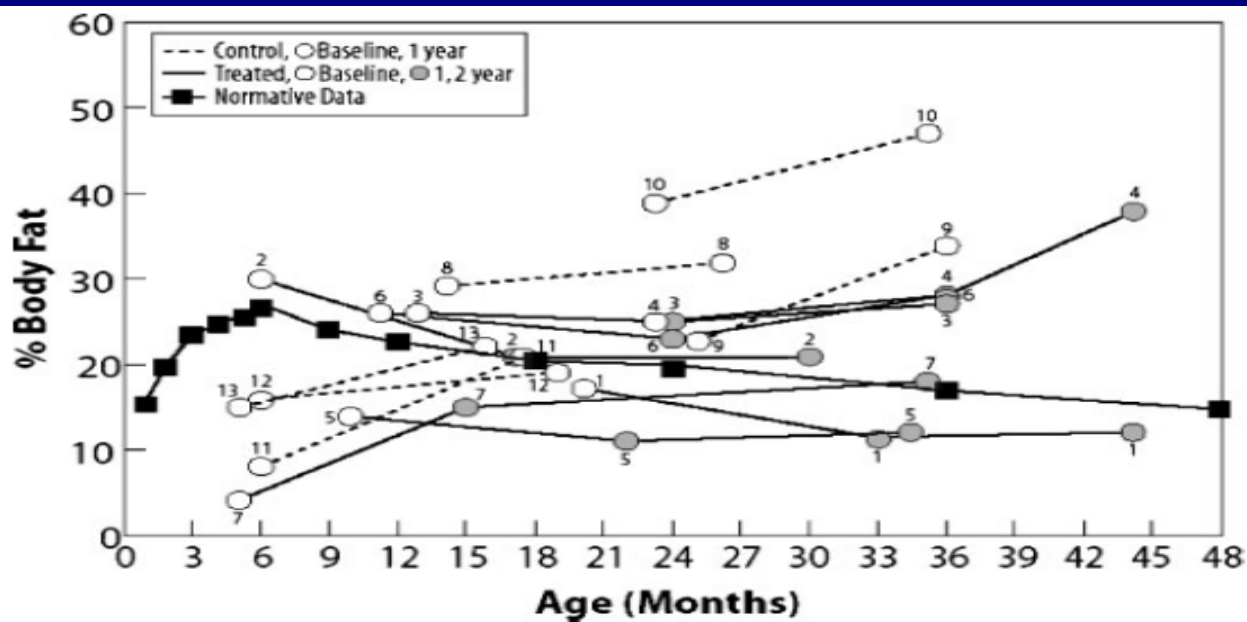


FIG. 2. Percent body fat changes in individual PWS male subjects compared to normative data for unaffected male children.

Prise en charge multi-disciplinaire

Centre de génétique

Endocrinologie pour enfants et adolescents

Diététicienne

Ortopédaque et kinésithérapeute

Pédo-psychiatre

ORL

Orthopédiste

...

Dominique.beckers@uclouvain.be