

HYPERPHAGIE DANS LES TROUBLES DU NEURODEVELOPPEMENT : L'EXEMPLE DU SYNDROME DE PRADER-WILLI

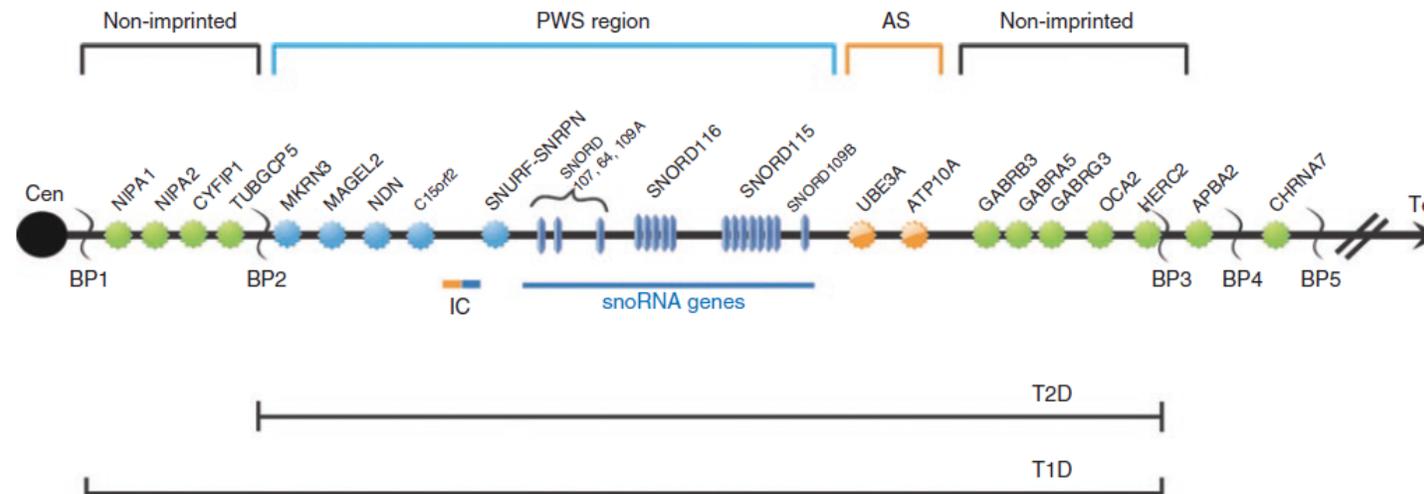
Maithé Tauber

Centre de référence du Syndrome de Prader-Willi et autres syndromes avec
troubles du comportement alimentaire (CR PRADORT)

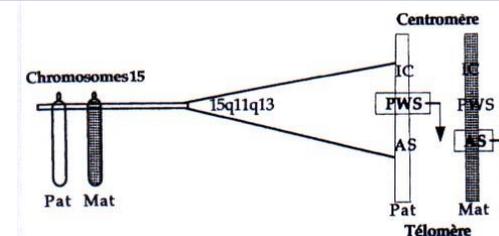
LE SYNDROME DE PRADER-WILLI

Définition

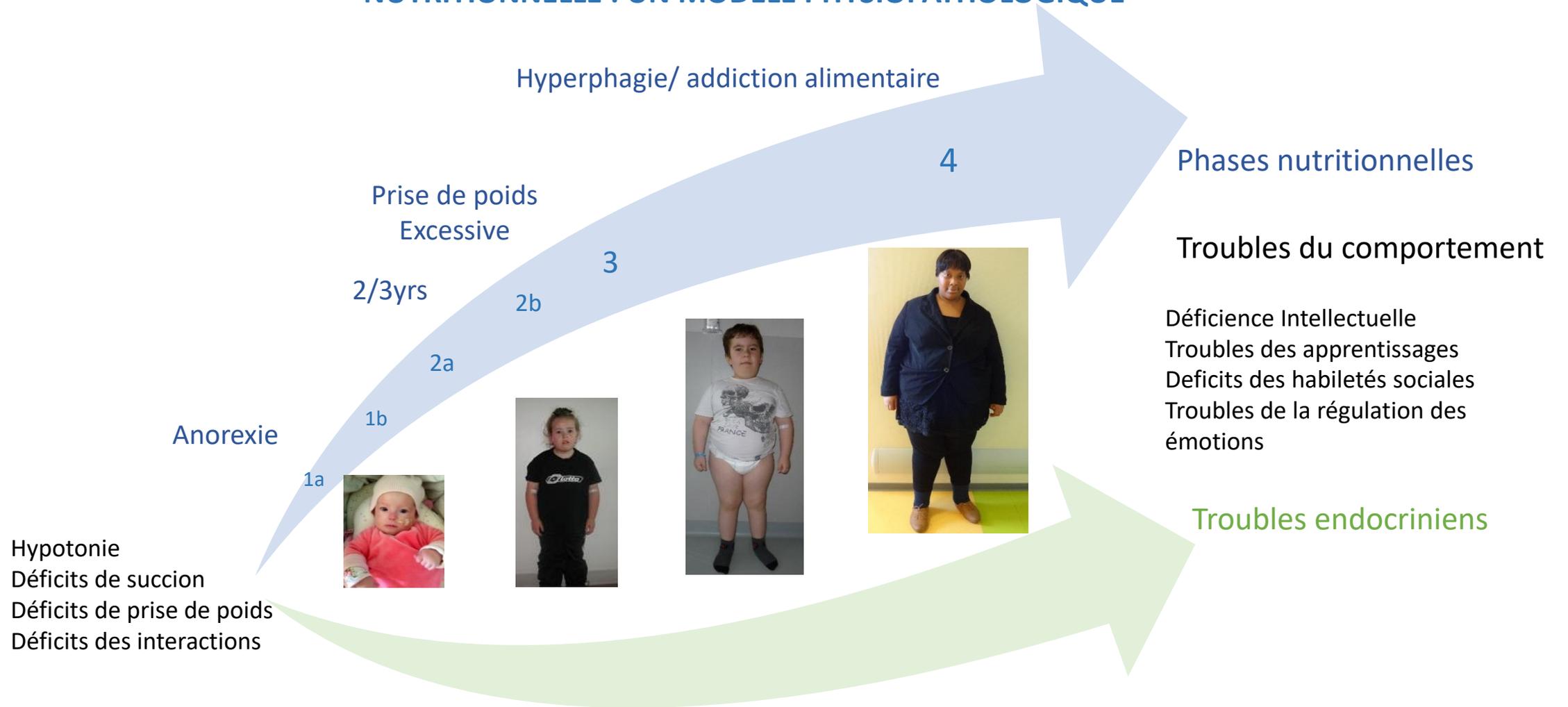
PWS est un trouble du neurodéveloppement d'origine génétique lié à un défaut d'expression de certains allèles d'origine paternelle sur le chromosome 15q11-q13.



- 50% délétion paternelle chromosome (FISH +)
- 45%** disomie maternelle
- < 2% déficit d'empreinte
- 1-3% translocation

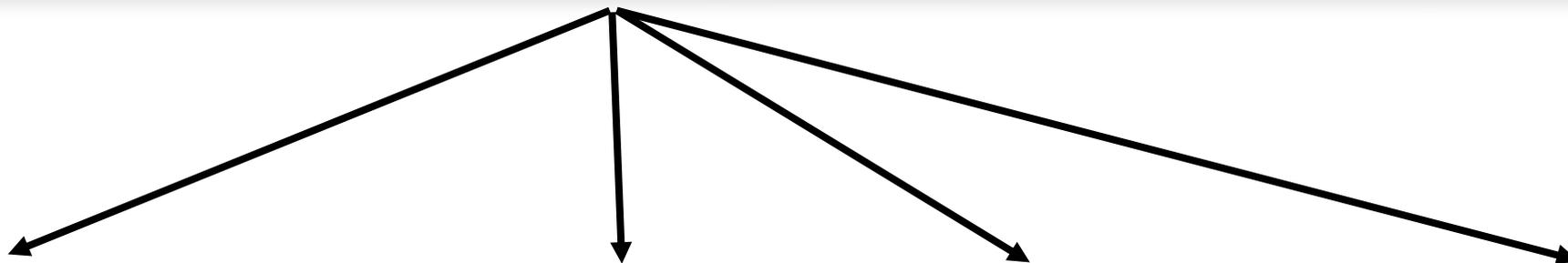


LE SYNDROME DE PRADER-WILLI : UNE TRAJECTOIRE DÉVELOPPEMENTALE PARTICULIÈRE SOUS INFLUENCE ENDOCRINIENNE, METABOLIQUE ET NUTRITIONNELLE : UN MODELE PHYSIOPATHOLOGIQUE



Déficits hypothalamo-hypophysaires, prémature adrénarche± puberté précoce, diabète, dysfonction des systèmes ocytocine & ghreline

LE SYNDROME DE PRADER-WILLI : DYSFONCTION ET ANOMALIE DU DÉVELOPPEMENT HYPOTHALAMIQUE



Troubles endocriniens et métaboliques

Troubles du comportement alimentaires et de l'appétit

Troubles du comportement

Dysautonomie

Déficit en hormone de croissance
Hypogonadisme
Hypothyroïdie
Déficit Corticotrope
Prémature pubarche
Diabète

ghrelinae ↑
anorexie → hyperphagie
ocytocine ↑

Emotions
Addictions
Troubles des habiletés sociales

Troubles du sommeil
Thermorégulation
Troubles hydroélectrolytiques
Troubles digestifs
Troubles régulation cardiaque et TA

HYPERPHAGIE ALIMENTAIRE DANS LE SPW : DE QUOI PARLE T'ON?

- pensée prégnante pour la nourriture et tout ce qui s'y rapporte
- recherche et stockage d'aliments, chapardage
- impulsivité/impériosité alimentaire
- avant et au moment des repas : agitation et comportements anormaux (nettoyage excessif de l'assiette, miettes, récurage ,surveillance des voisins) , rituels
- consommation d'aliments pour animaux , d'aliments non comestibles ou impropres à consommer , PICA
- consommation excessive de nourriture/boisson pouvant aller jusqu'à la perforation digestive
- préférences pour le sucré
- soit prise lente et minutieuse sans signaux de diminution de la faim
- soit glotonnerie et risque de fausse route

HYPERPHAGIE ALIMENTAIRE DANS LE SPW : DE QUOI PARLE T'ON?

- pensée prégnante pour la nourriture et tout ce qui s'y rapporte
- recherche et stockage d'aliments, chapardage

PAS DE DOUTE , PAS D'ESPOIR, PAS DE DÉCEPTION

- consommation excessive de nourriture/boisson pouvant aller jusqu'à la perforation digestive
- préférences pour le sucré
- soit prise lente et minutieuse sans signaux de diminution de la faim
- soit glotonnerie et risque de fausse route

HYPERPHAGIE ALIMENTAIRE DANS LE SPW : DE QUOI PARLE T'ON?

- Autres conduites addictives : tabac +++ plus rarement alcool
- recherche et stockage d'objets, cleptomanie
- impulsivité globale
- rigidité de la pensée : difficulté de détourner l'attention
- colères lors de frustrations
- persévérations, répétitions , rituels
- difficulté d'apprécier les quantités (shampoings, distance, répétitions)

LE QUESTIONNAIRE D'HYPERPHAGIE DYKENS 2007

trois dimensions :

- (1) le **comportement** qui décrit les moments, la fréquence, les actions et le marchandage mis en place pour obtenir de la nourriture,
- (2) le **drive** qui décrit le besoin, une envie très forte (impériosité) de parler ou de consommer de la nourriture avec les difficultés rencontrées pour détourner son attention et sa persévération et d'éviter les frustrations et les colères
- (3) la **sévérité** qui décrit comment la personne est envahie au quotidien par les pensées, les paroles et les actes liés à la recherche ou consommation de nourriture.

LE QUESTIONNAIRE D'HYPERPHAGIE : DYKENS 2007

1. Contrarié quand on lui refuse de la nourriture (frustration)
2. Essaie de négocier ou manipuler (C)
3. Difficile de le détourner de sa pensée (défaut de flexibilité)
4. Recherche de la nourriture dans les poubelles (C)
5. Se lève la nuit pour manger (C)
6. Persiste à rechercher de la nourriture après qu'on lui ai dit d'arrêter (transgression)
7. Temps passé à parler de la nourriture (S)
8. Tente de voler de la nourriture (C)
9. En colère quand on lui dit d'arrêter de parler de nourriture (anxiété)
10. Très malin pour obtenir de la nourriture (C)
11. Envahissement de la vie quotidienne par la nourriture ou ce qui s'y rapporte (S)

The RDoC approach for translational psychiatry: Could a genetic disorder with psychiatric symptoms help fill the matrix? the example of Prader–Willi syndrome

Juliette Salles^{1,2,3,4}, Emmanuelle Lacassagne³, Grégoire Benvegna^{2,5}, Sophie Çabal Berthoumieu^{2,5}, Nicolas Franchitto^{1,6} and Maïthé Tauber^{1,3,4,5}

Research Domain Criteria

	Behavior	Pathophysiology	Brain neurocircuits	Specific gene in the 15q11–13 locus
Positive valence	Hyperphagia Food addiction	High blood level of ghrelin Impaired OXT system	Hyperactivation of ventromedial prefrontal region Hyperactivation of NAc and amygdala Hypoactivation in hypothalamus, hippocampus, and amygdala	<i>MAGEL 2 SNORD 116</i>
Negative valence	Tantrum Low frustrative tolerance Anxiety	High serotonin degradation Impaired editing and splicing of serotonin receptor 2C	Hypoactivation of OFC Abnormal functional connectivity between the prefrontal cortex and basal ganglia	<i>SNORD 115</i>
Cognitive systems	Low attentional skills Executive functions deficits Deficits in multisensorial perception Low IQ	Neurodevelopmental hypothesis	Low gyrification index in the frontal lobe Low gyrification index in the parietal lobe Low gyrification index in the temporal lobe	?
Social processes	Deficits in emotion recognition Deficits in human voice and face recognition Difficulties in social interactions	Deficit in OXT production –OXT neuron degeneration –OXT processing impairment altered synaptic input profile, with reduced excitatory and increased inhibitory currents in OXT neurons	Hypoperfusion in anterior cingulate region Hypoperfusion in the superior part of temporal lobe	<i>MAGEL 2 SNORD 116</i>
Arousal/regulatory systems	Central sleep apnea Hypersomnia Deficit in balance energy regulation Multiple pituitary hormone deficiencies	Impaired neuropeptide processing Upregulation of AGRP Downregulation of POMC Orexin-A dysregulation Leptin dysregulation	Hypoactivation in hypothalamus	<i>MAGEL 2 SNORD 116</i> <i>Clock genes</i>
Sensorimotor system	Hypotonia Skin-picking Multimodal of sensory treatment impairment Autonomic nervous system dysfunction	Interoceptive circuit dysfunction	Increased connectivity between anterior cingulate region and frontal region Small volume of cerebellum Small volume of supplementary motor area Small volume of caudate nucleus Cerebellar hyperperfusion	?

Molecular Psychiatry

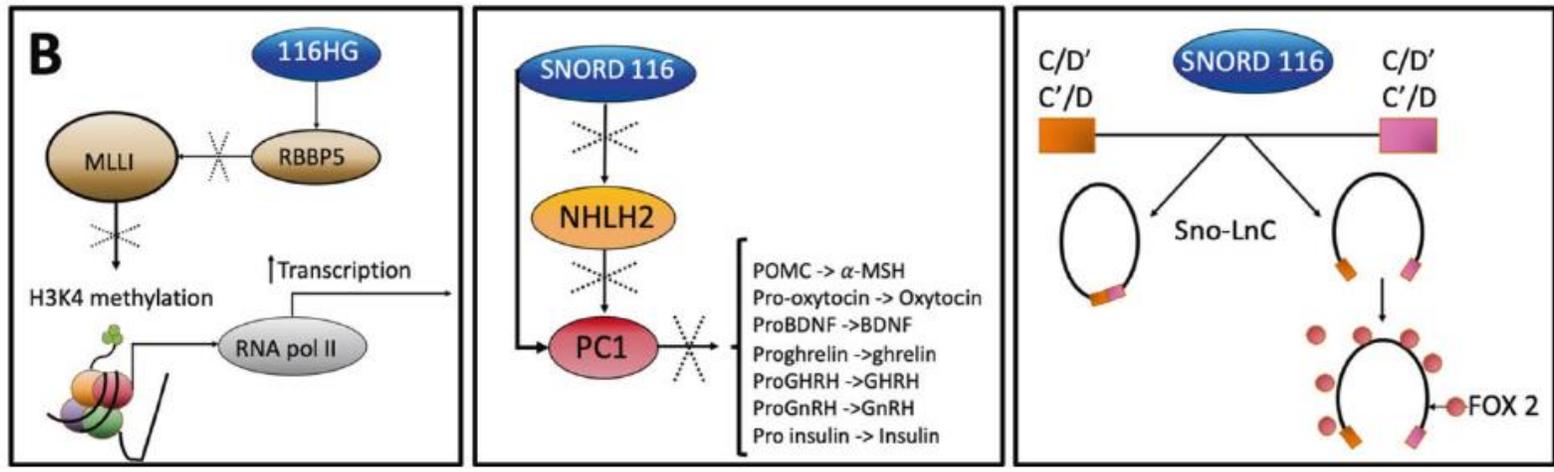
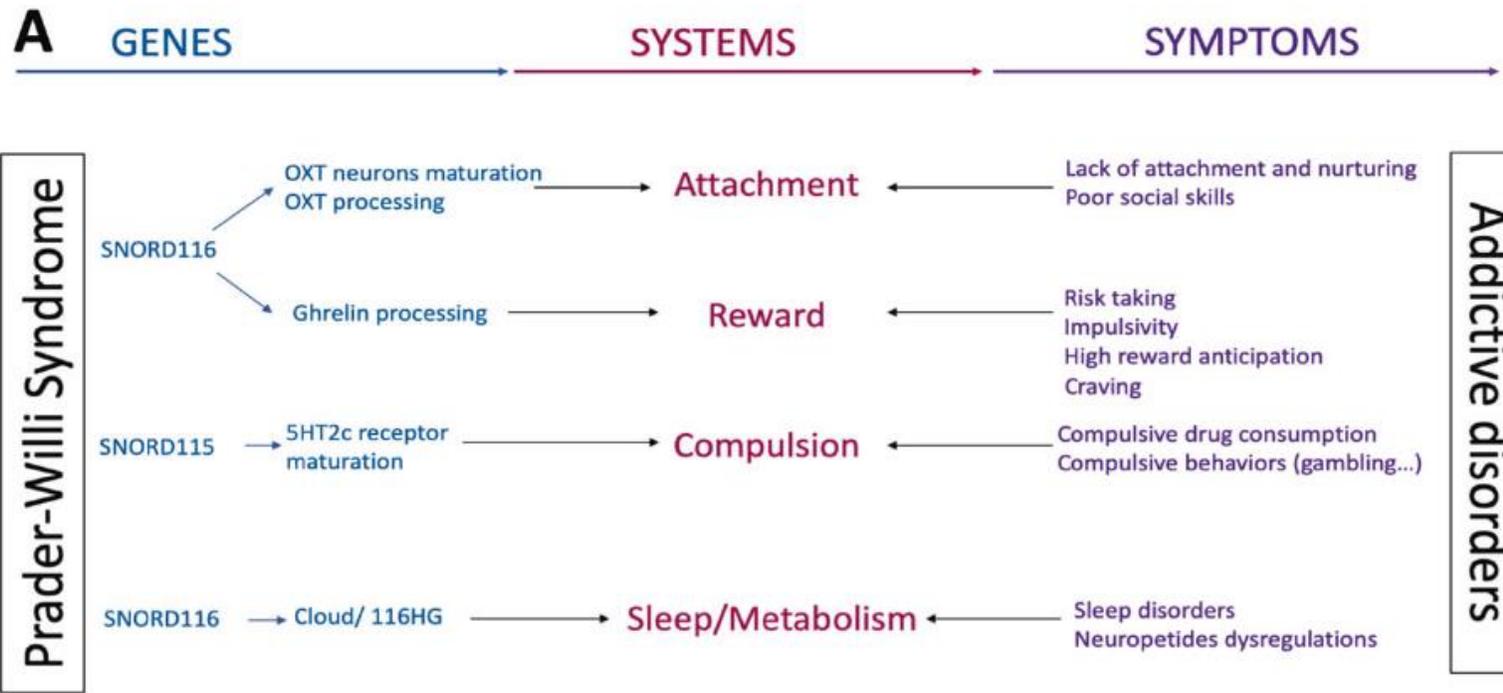
<https://doi.org/10.1038/s41380-020-00917-x>

PERSPECTIVE



What can we learn from PWS and SNORD116 genes about the pathophysiology of addictive disorders?

Juliette Salles ^{1,2,3,4} · Emmanuelle Lacassagne³ · Sanaa Eddiry³ · Nicolas Franchitto^{1,5} · Jean-Pierre Salles³ · Maithé Tauber^{1,3,4,6}



Etude
HOGRID

Hyperphagie, Obésité, Ghreline, Maladie rare

POURQUOI L'ETUDE HOGRID ?

Environ 30% de personnes présentant une maladie rare avec déficience intellectuelle, présentent une **hyperphagie** et/ou une **surcharge pondérale**.

La **ghreline** est une hormone fabriquée par l'estomac qui stimule l'appétit par son action au niveau de l'**hypothalamus** dans le **cerveau**. On peut la **doser dans le sang**.

Les taux de ghreline sont élevés chez les personnes qui ont un Syndrome de Prader-Willi, une maladie rare caractérisée par une hyperphagie et une obésité.

Nous voulons doser la ghreline dans d'autres maladies rares avec déficience intellectuelle.

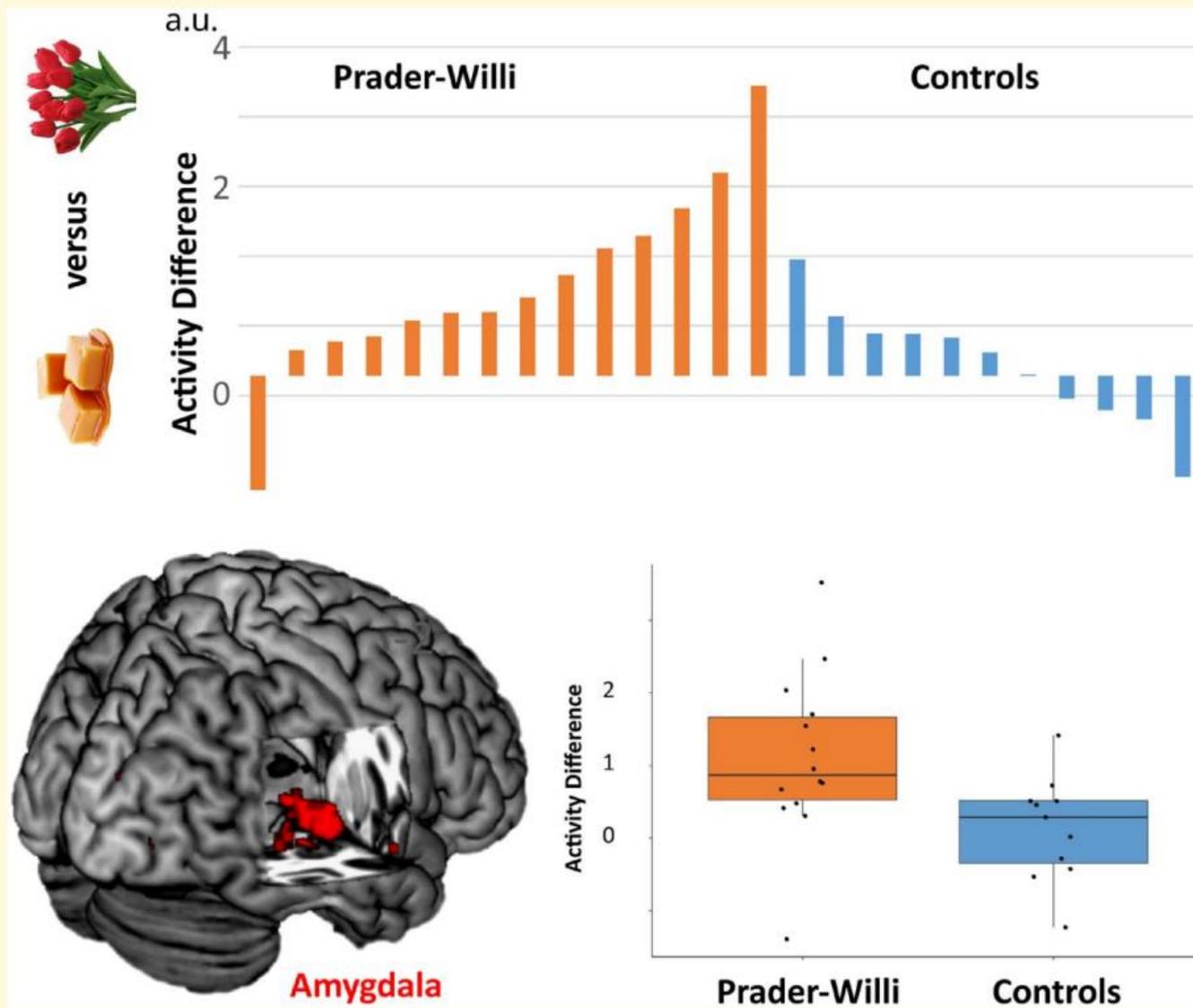
Nous réalisons une **étude** qui permettra de répondre à cette question avec les Centres de Référence de la **Filière DéfiScience** qui soutient fortement ce projet.

BRAIN COMMUNICATIONS

Amygdala hyperactivation relates to eating behaviour: a potential indicator of food addiction in Prader–Willi syndrome

**Kuzma Strelnikov,^{1,2,3,*} Jimmy Debladis,^{1,2,*} Juliette Salles,^{4,5} Marion Valette,⁶
Julie Cortadellas,⁶  Maithé Tauber^{5,6,†} and Pascal Barone^{1,2,†}**

Graphical Abstract



Socialisations des Pratiques Alimentaires des enfants avec un syndrome de Prader-Willi - SoPAP

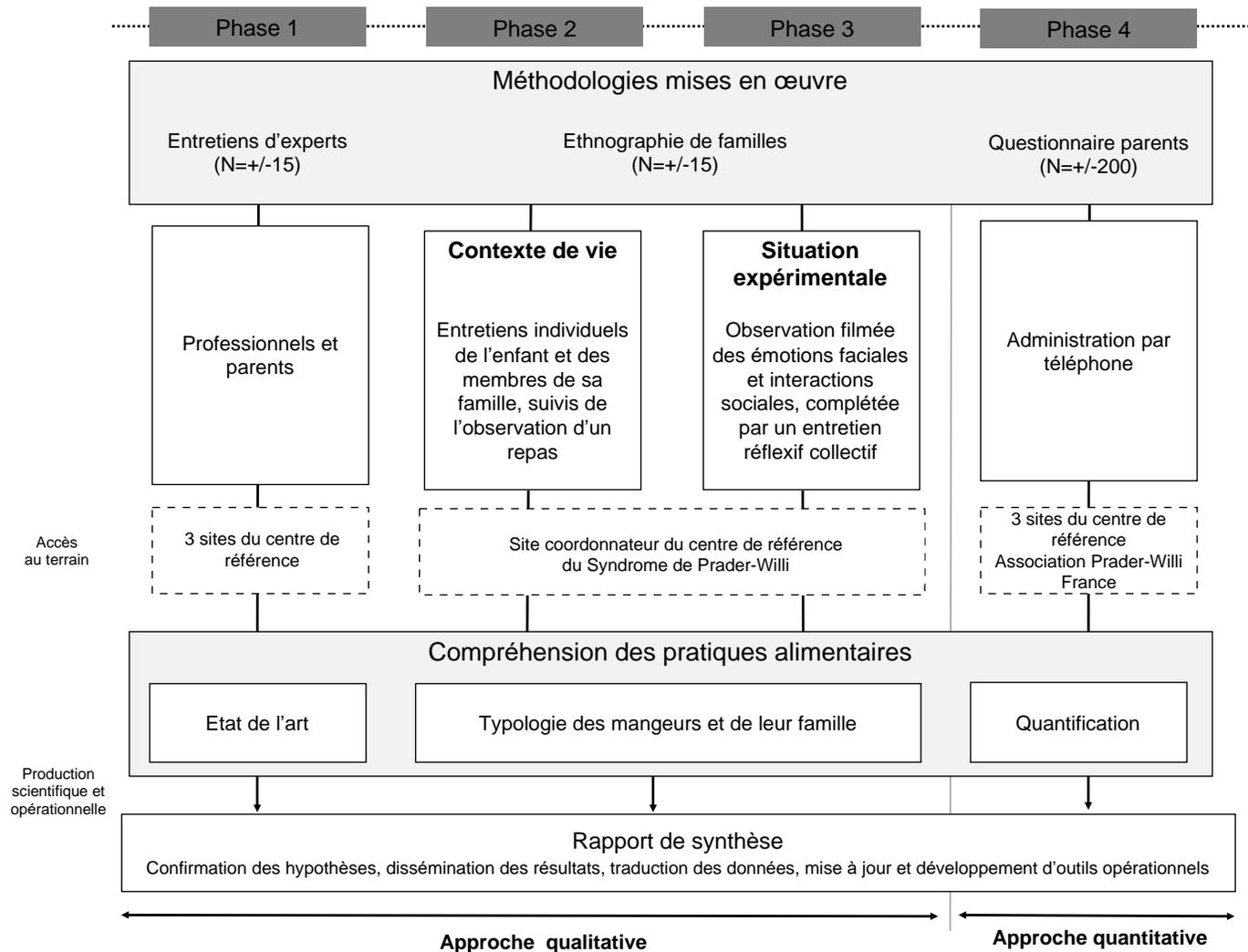
Programme de recherche sous la direction des Professeurs M. Tauber et J.P. Poulain

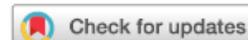
Amandine Rochedy - MCF sociologie

avec la collaboration de Marion Valette – Docteur en santé publique



4 phases du programme de recherche





Hypothalamic syndrome

Hermann L. Müller ¹✉, Maithé Tauber ^{2,3}, Elizabeth A. Lawson ⁴, Jale Özyurt^{5,6},
Brigitte Bison⁷, Juan-Pedro Martinez-Barbera ⁸, Stephanie Puget^{9,10},
Thomas E. Merchant¹¹ and Hanneke M. van Santen ^{12,13}

Abstract | Hypothalamic syndrome (HS) is a rare disorder caused by disease-related and/or treatment-related injury to the hypothalamus, most commonly associated with rare, non-cancerous parasellar masses, such as craniopharyngiomas, germ cell tumours, gliomas, cysts of Rathke's pouch and Langerhans cell histiocytosis, as well as with genetic neurodevelopmental syndromes, such as Prader–Willi syndrome and septo-optic dysplasia. HS is characterized by intractable weight gain associated with severe morbid obesity, multiple endocrine abnormalities and memory impairment, attention deficit, reduced impulse control as well as increased risk of cardiovascular and metabolic disorders. Currently, there is no cure for this condition but treatments for general obesity are often used in patients with HS, including surgery, medication and counselling. However, these are mostly ineffective and no medications that are specifically approved for the treatment of HS are available. Specific challenges in HS are because the syndrome represents an adverse effect of different diseases, and that diagnostic criteria, aetiology, pathogenesis and management of HS are not completely defined.

TOULOUSE :

- Hôpital des enfants : M Tauber
G Diene, S Çabal Berthoumieu, G Benvegna , P
Fichaux Bourin, M Glattard, M Valette, C
Molinas S Faye, J Cortadellas, C Brochado

-Hôpital Rangueil: P Ritz, E Montastier, F
Labrousse

-Hopital Larrey S Grunenwald

-Infinity INSERM UMR1291 - CNRS
UMR5051 : JP Salles , J Salles, S Eddiry, S
Amri

-INSERM unit/USMR : C Arnaud , D Pacoricona

-Imagerie cérébrale : Inserm Tonic : P Payoux , K
Boulanouar

-Oculométrie: P Barone, J Debladis,

HENDAYE

Hôpital marin: D Thuilleaux, F Mourre, C
Merrien , V Laurier, A Alli,

REMERCIEMENTS



PARIS

- La Pitié Salpêtrière: C Poitou, M Coupaye, Pauline Faucher, Helena Mosbah
- Necker G Pinto

Tous les centres de compétence

BORDEAUX

Université V Segalen: V Postal,

LIEGE V Gheneen

ROTTERDAM Erasmus P Delahanty

Prader-Willi France

Francois et Marie Odile Besnier

Christine Chirossel

Gérard Meresse

Agnes Lasfargues