

# **LE SYNDROME DE PRADER-WILLI**

Maïthé Tauber<sup>°</sup>, Gwenaëlle Diene<sup>°</sup>, Mélanie Glattard<sup>°</sup> et Eric Bieth<sup>°\*</sup>

Centre de référence du syndrome de Prader-Willi

<sup>°</sup>Hôpital des Enfants et <sup>\*</sup>Service de Génétique du CHU de Toulouse

## **RESUME : 10 points forts**

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique rare (incidence 1/26000 naissances).

C'est la principale cause d'obésité syndromique.

Le diagnostic est clinique et confirmé par la génétique.

Le diagnostic peut et doit être fait en période néonatale devant toute hypotonie expliquée.

A un âge plus tardif les enfants présentent un retard statural associé à une obésité liés à une atteinte hypothalamique.

La prise en charge multidisciplinaire associée au traitement par hormone de croissance permet un développement staturo-pondéral optimum.

Des efforts doivent être faits pour améliorer la prise en charge psychiatrique et les troubles de l'apprentissage.

C'est le modèle de maladie liée à l'empreinte génomique parentale.

Les patients adultes sont souvent perdus de vue et très mal pris en charge.

Il existe un centre de référence SPW labellisé en 2004.

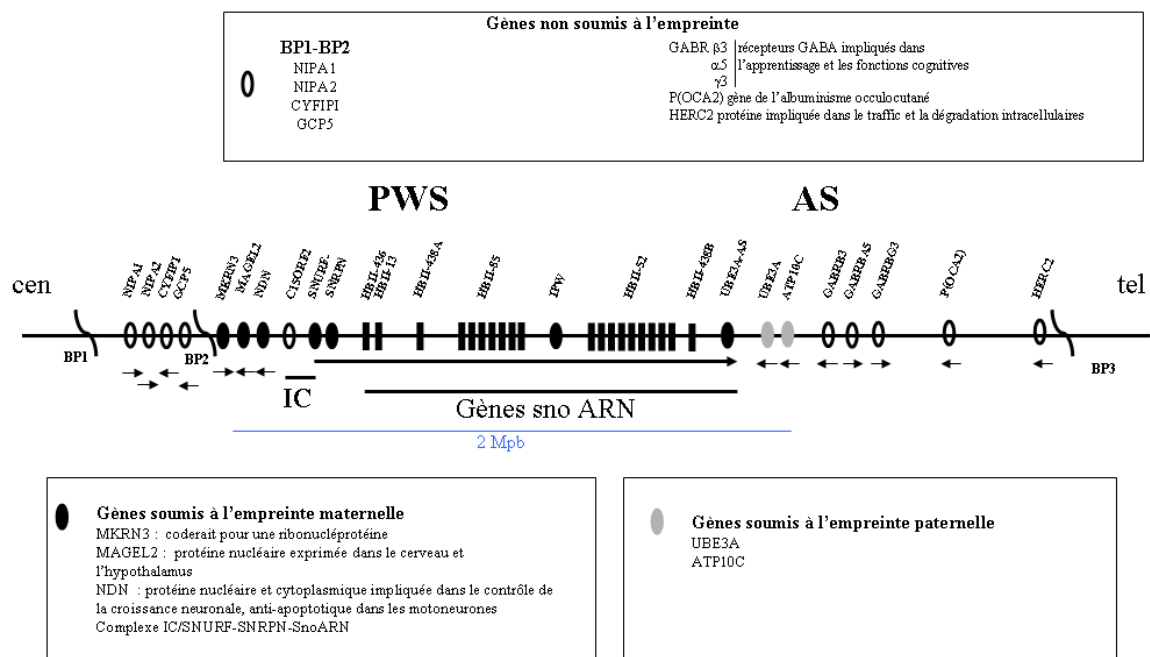
Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie rare (1 cas sur 20 000 à 30 000 naissances) [1] décrite la 1<sup>ère</sup> fois en 1956. Il représente une fraction importante des retards mentaux liés à une cause génétique et est l'une des principales causes d'obésité syndromique. Il est aujourd'hui essentiellement pris en charge en pédiatrie et est responsable de handicaps physiques, psychologiques et sociaux d'une particulière gravité [2].

Le diagnostic est évoqué sur des éléments cliniques et confirmé par l'analyse génétique réalisé aujourd'hui en routine dans la plupart des centres de génétique.

## I. Génétique

Le syndrome de Prader-Willi est un syndrome de gènes contigus, lié à la région chromosomique 15q11-q13. La figure 1 représente la région 15q11-q13 avec des précisions sur la nature et la fonction des différents gènes.

**Figure 1 : la région 15q11-q13**



Cette région fut la première pour laquelle le phénomène d’empreinte parentale appelé aussi *genomic imprinting* a été démontré chez l’homme [3]. Ce phénomène correspond à un processus biochimique de contrôle épigénétique de l’expression de certains gènes qui sont dit « soumis à l’empreinte génomique ». Ces gènes ont comme caractéristique essentielle de subir au cours de la gamétogenèse et via la méthylation de l’ADN un « marquage » qui est différent selon qu’il s’effectue dans la lignée germinale mâle ou femelle. Cela conduit dans les cellules somatiques à des différences d’expression des deux allèles paternel et maternel de ces gènes. Le fait que certains gènes de la région 15q11-q13 soient à travers ce phénomène d’empreinte naturellement inactivés sur le chromosome 15 d’origine maternelle (tous ces gènes ne sont pas connus à ce jour), explique que deux principaux mécanismes puissent être à l’origine du syndrome de Prader-Willi. Ainsi, cette affection survient :

- soit en raison de délétions interstitielles touchant la région 15q11-q13 du chromosome 15 paternel, situation observée dans 70 à 80 % des cas;
- soit du fait d’une disomie (hétéro ou isodisomie) 15 uniparentale (DUP15) maternelle, situation résultant d’une non-disjonction méiotique maternelle suivie par la perte mitotique (post-zygotique) de l’unique chromosome 15 paternel et observée dans 20 à 30% des cas;
- soit par une mutation du centre d’empreinte (1 à 2 %).

Ces anomalies sont souvent accidentelles et sporadiques; les cas familiaux sont très rares, hormis dans le cas très rare de mutation d’empreinte où le risque de récurrence est élevé.

La plupart des délétions responsables du syndrome de Prader-Willi sont détectables en cytogénétique et affectent l’ensemble des gènes soumis à l’empreinte. Ces gènes sont regroupés sur une distance de 2 millions de paires de bases (2Mb), ce qui représente environ la moitié de la région 15q11-q13. Dans environ 5% des cas de syndrome de Prader-Willi, il s’agit de microdélétions indétectables en cytogénétique qui affectent un domaine appelé centre de

l’empreinte. Ce domaine joue un rôle crucial dans le contrôle au niveau des gènes cibles de la région 15q11-q13 du mécanisme de l’empreinte.

L’analyse moléculaire fine de ces délétions en 15q11-q13 a permis de cartographier trois principaux sites de cassures, baptisés BP1 (pour Break point 1) pour le plus centromérique, BP2, et BP3 pour le plus télomérique. Ces sites sont constitués de séquences dupliquées, les duplons *ERC2-DUP* qui sont à l’origine du remaniement chromosomique. Ces trois sites de cassure provoquent deux classes de délétions communément appelées type 1 lorsqu’elles s’étendent de BP1 à BP3 et type 2 lorsqu’elles sont comprises entre BP2 et BP3 (la délétion de type 1, plus étendue, englobe donc la délétion de type 2). A ce jour, 12 gènes soumis à l’empreinte dont 6 codant des polypeptides ont été caractérisés entre BP2 et BP3, tandis qu’entre BP1 et BP2, il a été identifié 4 gènes qui sont, eux, exprimés indifféremment par les allèles maternels et paternels. Deux de ces gènes *NIPA1* et *NIPA2* codent des protéines de la famille TM9SF à 9 domaines trans-membranaires localisées dans les endosomes et qui ont une fonction de ligand pour des agonistes bêta-adrénergiques (impliqués dans la relaxation colique, le chimiotactisme des éosinophiles, la phagocytose et l’adhésion cellulaires). Le gène *CYF1P1* code une protéine qui s’associe à la protéine *FMRP* (impliquée dans le syndrome de l’X fragile) et intervient dans le développement neuronal. Le 4<sup>ème</sup> gène *GCP5* code une protéine entrant dans la formation du complexe tubuline. Pour 10 de ces 12 gènes l’empreinte est maternelle jouant un rôle pathogénique capital dans le SPW tandis qu’elle est paternelle pour les deux autres gènes dont le gène *UBE 3A* dont l’implication dans le syndrome d’Angelman est bien connue. D’autres sites de cassures, notamment BP4 et BP5 ont été décrits mais ces sites semblent beaucoup plus rarement utilisés. Enfin, il faut également signaler que ces sites peuvent être à l’origine d’autres remaniements plus rares à type de duplications voir de triplications dont certains seraient à l’origine de formes d’autisme. Ainsi les patients qui présentent une délétion peuvent être classés

en trois groupes en fonction de l'étendue de la délétion (de la plus grande aux plus petites) : délétion de type 1, délétion de type 2 et autres délétions.

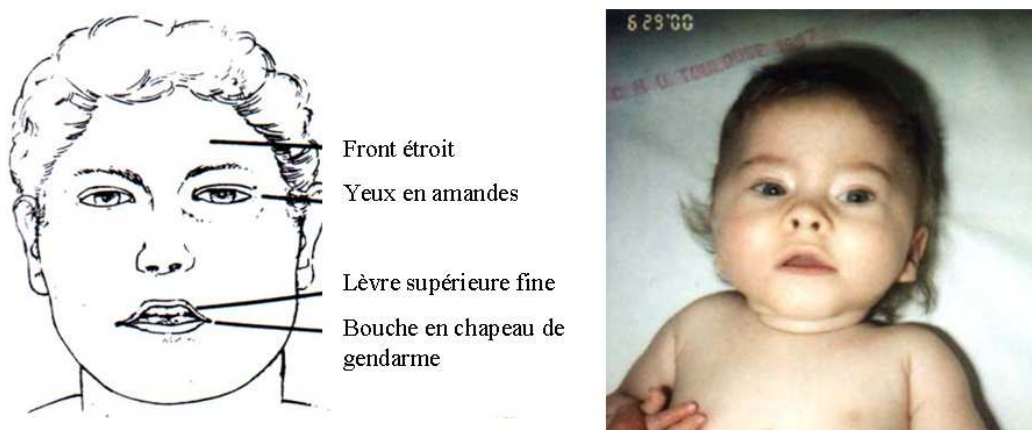
Parmi les gènes soumis à l'empreinte le gène *necdyne* (*NDN*) code une protéine impliquée dans le contrôle de l'apoptose des motoneurones. Son inactivation conduit à des animaux non viables par déficit respiratoire sévère. Chez les survivants, des anomalies hypothalamiques ont été décrites avec en particulier une diminution des neurones à GnRH. Les souris se grattent intensément et ont des troubles de l'apprentissage. Les animaux dont les gènes *SNURF-SNRP* ont été inactivés sont viables mais n'ont pas été soumis à des études comportementales. Les grandes délétions allant de *SNURF* à *UBE3A* entraînent chez la souris une létalité périnatale importante et un retard statural. Les modèles animaux obtenus par création d'une disomie monoparentale ont un phénotype qui reproduit la première phase du modèle humain associant une hypotonie majeure, des difficultés respiratoires et des difficultés post-natales de prise de poids. Mis à part les gènes *NDN* et *MAGEL2* il y a peu de données sur l'expression et la fonction des autres gènes de la région. Les ARNsno, petits ARN nucléolaires semblent fortement impliqués dans la physiopathologie: ils sont exprimés au niveau cérébral et agissent en reconnaissant et en modifiant spécifiquement des ARN cellulaires. A titre d'exemple les ARN sno HBII-52 reconnaissent une séquence de 18 nucléotides correspondant à la protéine 5HT2-C. Or cette protéine représente un des récepteurs sérotoninergiques jouant un rôle dans le contrôle de la satiété et de la dépression, deux aspects importants du SPW. Très récemment on a pu montrer grâce aux animaux transgéniques que la région SPW stimule l'expression d'une région chromosomique spécifique contenant en particulier 8 gènes [4].

## **II. Clinique :**

Le tableau clinique évolue en plusieurs phases.

A la naissance, ces enfants présentent une hypotonie particulièrement sévère nécessitant le plus souvent une hospitalisation prolongée en néonatalogie variant de quelques semaines à plusieurs mois. Cette hypotonie s'améliore partiellement mais persiste toute la vie et explique, en partie, le retard d'acquisition de la marche (acquise en moyenne à 24 mois), les complications orthopédiques (à savoir luxations de hanches, scoliose sévères environ 5 fois plus fréquentes que dans la population générale), les signes respiratoires et digestifs (troubles précoces de la succion et de la déglutition), la dysarthrie, ainsi que la faiblesse des muscles respiratoires à l'origine chez le jeune enfant d'infections respiratoires récidivantes. Il existe également un syndrome dysmorphique discret mais constant, au niveau de la face (figure 2), associé à des extrémités petites (mains et pieds, acromicrie).

**Figure 2 : Dysmorphie faciale**



C'est à cet âge que doit être fait le diagnostic devant l'hypotonie sévère et constante qui explique que 90% des nouveaux nés sont hospitalisés en néonatalogie et qu'ils sont gavés car la succion est longue et difficile. En effet si le diagnostic est fait très précocement et que l'on met

en place une prise en charge adéquate on peut prévenir en particulier l'obésité et ses complications. Ainsi le message doit être que toute hypotonie néonatale inexplicée doit faire évoquer un SPW.

Après cette phase initiale, des signes plus évocateurs apparaissent, avec la constitution d'une obésité sévère d'installation précoce, dès l'âge de 2 ans, due à une hyperphagie et une absence de satiété qui s'aggrave rapidement et explique une grande partie de la morbidité et de la mortalité de ces patients (diabète, complications respiratoires et cardiovasculaires) [5]. La recherche constante de nourriture est probablement due à un défaut du système complexe de régulation de la satiété non connu aujourd'hui de manière précise. Des taux élevés (3 fois la normale) de ghreline, hormone sécrétée par l'estomac et contrôlant à la fois la prise alimentaire et la sécrétion d'hormone de croissance, existent chez ces patients quelque soit l'âge et leur corpulence. A l'inverse des taux abaissés sont retrouvés dans les obésités communes ou d'autres obésités génétiques (déficit en leptine, mutations du gène MC4R). Le mécanisme physiopathologique n'est pas élucidé aujourd'hui. La diminution des taux de ghreline circulant par un traitement par analogue de la somatostatine n'a pas entraîné de modifications significatives du comportement alimentaire.

D'autres anomalies endocriniennes en relation avec des anomalies hypothalamo-hypophysaires font partie du tableau, associant un retard statural dû à un déficit en hormone de croissance retrouvé dans 50 à 100 % des cas [6], un développement pubertaire incomplet en relation avec un hypogonadisme partiel. On a rapporté depuis longtemps un déficit en neurones sécrétant l'ocytocine. Il existe aussi d'autres atteintes hormonales plus fines à savoir une prémature pubarche beaucoup plus fréquente que dans la population générale, une hypothyroïdie fruste retrouvée dans environ 30% des cas et justifiant un traitement substitutif.



Le retard mental, rarement majeur, est extrêmement variable d'un enfant à l'autre. Il est associé à des difficultés d'apprentissage [7] à des troubles du langage et de la parole majorés par les troubles psychologiques et comportementaux lorsqu'ils sont présents.

De façon globale, on rapporte des délais de langage et de parole, et les compétences de ces individus sont inférieures à ce que l'on pourrait attendre compte tenu de leur niveau intellectuel. L'articulation est ainsi souvent imprécise avec des habiletés oro-motrices parfois sévèrement altérées (mouvements de la langue, des lèvres...). Par ailleurs, la hauteur de la voix est plus élevée que la normale, avec une hypernasalité très fréquente et de faibles capacités aérodynamiques (temps de phonation très courts). Ainsi, les individus PW présentent à la fois des difficultés de langage expressif et réceptif (les premières sont plus importantes) mais il existe, comme pour les autres traits, une grande variabilité interindividuelle dans la gravité et le type des déficits de langage; certains individus pouvant être non-verbaux et les autres développer des compétences normales.

Il existe dès l'enfance des troubles du comportement variés, non spécifiques par leur type mais évocateurs par leur intensité et leur mode de déclenchement: des crises brutales de colère incontrôlable survenant souvent à l'occasion de frustrations mineures et pouvant aboutir à des violences physiques contre l'entourage ou à la destruction d'objets environnants, des comportements obsessionnels avec répétitions verbales, et une tendance dépressive. Comme pour les autres atteintes, il existe une extrême variabilité du tableau clinique psychiatrique.

Les tableaux psychiatriques de type névroses ou psychoses sont rares chez l'enfant. Les tableaux psychotiques sont cependant extrêmement fréquents chez les patients adultes présentant une disomie maternelle et ne sont pas décrits chez les autres patients.

Il s'agit donc d'une affection très hétérogène, à la fois sur le plan clinique et génétique. Il existe aujourd'hui un consensus parmi les experts sur le fait que le diagnostic de la maladie est clinique (critères d'Holm de 1993, revus en 2001) [8] (tableau 1) et sa confirmation génétique.

### **Tableau 1 : Critères d'holm modifiés\* [2]**

\* après classement des signes cliniques et suppression des données génétiques

#### **1 – Critères majeurs (1 point)**

- Hypotonie néonatale
- Hypotrophie/trouble de la succion
- Gain de poids rapide après l'âge d'un an
- Dymorphie faciale caractéristique
- Hypogonadisme :
- Micropénis – cryptorchidie
- Retard pubertaire
- Hyperphagie, recherche agressive de nourriture
- Retard du développement psychomoteur

#### **2 – Critères mineurs (1/2 point)**

- Diminution des mouvements fœtaux in utéro
- Troubles du comportement
- Perturbation du sommeil – apnée
- Retard de croissance
- Hypopigmentation
- Acromicrie : mains étroites avec ongles caractéristiques
- Strabisme/myopie
- Salive visqueuse
- Dysarthrie
- Grattage cutané

#### **3 – Accessoirement (0 point)**

- Seuil élevé à la douleur
- Irritabilité thermique
- Scoliose – cyphose
- Prématuration adrénarche
- Ostéoporose

#### **Points requis pour le diagnostic de syndrome de Prader-Willi :**

- **4 points venant des critères majeurs chez les enfants âgés de 3 ans et moins**
- **8 points chez les enfants âgés de plus de 3 ans avec au moins 5 points dans les critères majeurs**

Le diagnostic est évoqué sur des signes cliniques très différents en fonction de l'âge : hypotonie en période néonatale, obésité avec retard statural pendant l'enfance et à l'adolescence, troubles du comportement évocateurs.

### **III. Prise en charge**

Les experts soulignent, de part la diversité des atteintes et des complications du SPW, la nécessité d'une prise en charge précoce, globale et multidisciplinaire associée au traitement par hormone de croissance.

La précocité du diagnostic et de la prise en charge sont reconnus comme des éléments importants, ils sont *à priori* associés à une meilleure évolution des enfants, en particulier sur le plan pondéral. Or la rareté de la maladie et la non spécificité du tableau clinique de 0 à 3 ans sont responsables du défaut de diagnostic précoce et par conséquent, d'un défaut de prévention de certaines complications (obésité, troubles d'apprentissage et du langage).

Le diagnostic précoce permet également, de diminuer la phase d'errance diagnostique angoissante et très mal vécue par les familles, de mettre en place une guidance parentale qui améliore l'implication de la famille et de proposer si nécessaire un soutien psychologique. La possibilité de traiter ces enfants par hormone de croissance a mobilisé les pédiatres et optimisé de façon considérable la prise en charge.

Le remboursement de l'hormone de croissance chez les enfants qui présentent un SPW a été obtenu en France en 2002 sur la base de l'AMM Européenne de 2000. A l'inverse de l'AMM Américaine qui vise simplement à traiter les enfants PWS pour améliorer leur croissance, l'indication Européenne a aussi pour objectif d'améliorer leur composition corporelle et en particulier leur excès de masse grasse. Il s'agit de la première indication à visée métabolique de l'hormone de croissance en pédiatrie. Toutes les études confirment les effets positifs du traitement sur la croissance et sur la prévention de l'obésité et la diminution de la masse grasse ainsi que l'augmentation de la masse musculaire. Ce dernier effet est important chez ces enfants car il améliore leur hypotonie et favorise la pratique de l'activité physique. Ce traitement doit être commencé avant 12 ans et être prescrit dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire globale associant: suivi diététique, kinésithérapie, pratique régulière d'une activité physique et

sportive, prise en charge psychologique et/ou psychiatrique. La kinésithérapie dès les premiers mois de vie et la prise en charge orthophonique et psychomotrice sont nécessaires avec une implication familiale importante. Une scolarisation à l'âge normal en maternelle et en primaire est souvent possible et une évaluation des fonctions cognitives doit être réalisée pour l'orientation et l'insertion scolaire si nécessaire. Ce sont le plus souvent les troubles du comportement qui empêchent la scolarisation normale. C'est sur cet aspect là que les progrès de dépistage et de prise en charge sont à faire. Aujourd'hui la plupart des enfants peuvent être scolarisés en maternelle puis en primaire. Certains enfants sont au collège et la poursuite de la scolarité au delà de la classe de 5ème est plus rare avec d'exceptionnels patients ayant obtenu le baccalauréat et poursuivant des études universitaires.

Différentes compétences sont à associer en fonction des enfants, de leur âge, des caractéristiques familiales. Nous ne disposons pas de données sur de grandes cohortes suivies prospectivement qui permettraient de décrire de façon précise l'histoire de la maladie. C'est un des objectifs de la mise en place du centre de référence pour maladies rares dans le cadre de la loi de santé publique. Ce centre de référence pour le SPW a été labellisé en Novembre 2004 et nous en assurons la coordination. Il associe des compétences très diverses (Tableau 2).

**Tableau 2** : compétences nécessaires dans la prise en charge du SPW

<b><u>Équipe pluridisciplinaire du centre de référence SPW</u></b>
Pédiatre Endocrinologue : coordonnateur médical
Psychologue : coordonnateur paramédical
Endocrinologue gynécologue (spécialiste adulte)
ORL (enfant), phoniatre
Pneumologue
Spécialiste du sommeil
Neuro-pédiatre
Psychiatre
Orthopédiste
Généticien
Dentiste
Chirurgien viscéral, urologue
Centre du langage : médecin, orthophoniste, psychomotricien
Diététicien

Les données concernant les adultes présentant cette affection sont rares car ceux qui ont été suivis pendant l'enfance sont souvent perdus de vue et la plupart des adultes aujourd'hui n'ont jamais eu de diagnostic. Il y a là aussi une urgence et un besoin majeur d'optimisation de la transition et de la prise en charge [9].

A l'âge adulte, la morbidité est essentiellement liée à l'obésité avec des complications respiratoires, cardiaques, métaboliques (diabète de type 2), rénales, infectieuses sur les lésions de grattage et psychiatriques (dans les cadres de disomie, mais pas uniquement). Ces patients mal substitués sur le plan hormonal ont une ostéoporose majeure. Quelques cas exceptionnels de grossesse chez des femmes SPW ont été publiés. Le traitement par hormone de croissance chez ces patients adultes a été rapporté dans des études pilotes comme très positifs et les résultats sont très superposables à ceux rapportés chez l'enfant hormis l'effet sur la croissance. Une prise en charge par un spécialiste d'endocrinologie-diabétologie est absolument nécessaire. Les troubles du comportement semblent s'améliorer avec l'âge après une acmé à l'adolescence. Ces patients ne sont autonomes que de manière exceptionnelle. Ils peuvent travailler en CAT mais le plus souvent ils sont dans ces centres ou dans leur famille. Un état dépressif apparaît fréquemment pendant l'adolescence les patients se rendant compte de leur différence et de leur isolement. De ce point de vue l'existence de lieux de rencontre semble avoir un effet bénéfique.

#### **IV. Relations génotype-phénotype**

Toutes les atteintes présentes dans le cadre du SPW sont caractérisées par une extrême variabilité chez un même individu en fonction de son âge et de son environnement mais aussi d'un individu à l'autre. Il semble que cette hétérogénéité interindividuelle puisse être en grande partie expliquée par la forme génétique de l'affection (disomie ou délétion). Il a été initialement montré que les phénotypes les plus typiques étaient ceux liés aux délétions 15q13-q11 paternelles. Comparativement, les phénotypes associés aux disomies uniparentales maternelles

comportent des caractéristiques physiques atténuées avec notamment une absence d'hypopigmentation et des performances cognitives globalement meilleures.

Il n'y a pas aujourd'hui de consensus strict sur l'existence de corrélation génotype-phénotype mais il existe des données pour certaines caractéristiques phénotypiques qui évoquent une relation forte avec le génotype. En ce qui concerne le retard statural et l'obésité il n'y a pas de corrélation mise en évidence dans la littérature. Les données les plus abondantes concernent le développement cognitif et les troubles psychiatriques.

Une étude récente [10], portant sur des adolescents et jeunes adultes présentant un SPW, a mis en évidence des différences phénotypiques en fonction des anomalies génétiques en étudiant l'influence du type de la délétion (forme longue 1 ou courte 2). Les distinctions trouvées entre ces trois types génétiques - les deux délétions et les disomies - concernent les problèmes comportementaux (essentiellement la présence de comportements adaptatifs), psychologiques (l'intensité des obsessions et compulsions), et cognitifs (les processus d'intégration visuo-motrice, les performances en lecture et mathématiques).

Cette première tentative de corrélation avec deux grands types de délétions (sous-groupes 1 et 2) a permis de mettre en évidence pour les sujets ayant les délétions les plus étendues (sous-groupe 1) un comportement compulsif significativement plus marqué et une perception visuelle plus altérée. Les patients ayant des délétions plus courtes (sous-groupe 2) présenteraient quant à eux des phénotypes plus proches de ceux décrits dans le groupe des disomies uniparentales maternelles. Les auteurs ont proposés que ces différences pourraient être liées à une haplo-insuffisance des 4 gènes identifiés entre les sites BP1 et BP2 et qui sont donc délétés dans le sous-groupe T1 uniquement. Il s'agit d'une première étude réalisée sur de petites cohortes de cette étude (moins de 15 patients pour chaque sous-groupe) et la méthodologie utilisée pour le diagnostic moléculaire repose sur l'étude d'un nombre très limité de marqueurs microsatellites.

A la lumière des données récentes de la littérature il semble que les troubles du comportement et cognitifs des enfants et adolescents présentant un SPW sont corrélés à la génétique (délétion, disomie, type de délétion). Si ces données étaient confirmées elles apporteraient un éclairage nouveau sur la carte fonctionnelle de la région 15q13-q11 et sur certains mécanismes étiopathogéniques et ceci permettrait de cibler les interventions et les prises en charge en fonction des besoins spécifiques.

L'amélioration de l'évolution de ces patients pourrait permettre en outre d'améliorer leur insertion scolaire et professionnelle, leur qualité de vie et celle de leurs familles.

## **Conclusion**

Le SPW est un modèle a différent niveaux : modèle d'obésité génétique et de trouble de la satiété, de syndrome hypothalamique, d'empreinte génomique, modèle pour l'étude de l'effet métabolique de l'hormone de croissance chez l'enfant, des troubles du langage, de la mémoire et du comportement, modèle d'étude des troubles du développement cérébral d'origine génétique. Ces patients et leurs familles organisés en associations nationales et mondiale attendent beaucoup de l'organisation de la prise en charge et de la recherche pour apporter une amélioration de leur qualité de vie très difficile et complexe aujourd'hui.



## Références

- 1- Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K et al. Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. *Eur J Hum Genet* 2004 ; 12 : 238-40.
- 2- \*\*Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends in Endocrinol and Metab* 2004 ; 15 : 12-20.
- 3- Nicolls RD, Knoll JH, Butler MG et al. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature*. 1989 ; 342 : 281-5.
- 4- Stefan M, Portis T, Longnecker R et al. A nonimprinted Prader-Willi Syndrome (PWS)-region gene regulates a different chromosomal domain *in trans* but the imprinted PWS loci do not alter genome-wide mRNA levels. *Genomics*. 2005 ; 85 : 630-40.
- 5- Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM, Sastrowijoto P et al. Prader-Willi syndrome; causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet*. 2004 ; 124A : 333-8.
- 6- \*\*Pia Burman E, Ritzén M and Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocrine Reviews* 2001 ; 22 : 787-99.

- 7- \*Whittington J and Holland T. Prader-Willi syndrome: development and manifestations. 2004 Ed Cambridge University Press.
- 8- \*Holm VA, Cassidy SB, Butler MG et al. Prader-Willi Syndrome : Consensus Diagnostic Criteria. Pediatrics. 1993 ; 91 : 398-401.
- 9- \*\*Tauber M. Syndrome de Prader-Willi : mise au point sur le traitement par hormone de croissance. Actualités en endocrinologie. Edition Elsevier 2001 pages 167-82
- 10- Butler MG, Bittel DC, Kibiryeveva N, et al. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. Pediatrics. 2004 ; 113 : 565-73.