

## **LE SYNDROME de PRADER-WILLI**

Pr Maïthé Tauber\*, Dr Gwenaëlle Diène\*, Mélanie Glattard\*, Dr Eric Bieth°

\* Equipe d'Endocrinologie, Hôpital des Enfants, 330 av de Grande Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse Cedex 9. Tel 05 34 55 85 51 Fax 05 34 55 85 58 Email tauber.mt@chu-toulouse.fr

° Service de Génétique Médicale, Hôpital Purpan, Place du Dr Baylac, TSA 40031,31059 Toulouse Cedex 9 Tel 05 61 77 90 50 Fax 05 61 77 90 73

Mots clés : syndrome de Prader-Wili, obésité syndromique, syndrome hypothalamique, empreinte génomique parentale

Correspondance : Pr Maïthé Tauber, Equipe d'Endocrinologie, Hôpital des Enfants, 330 av de Grande Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse Cedex 9. Tel 05 34 55 85 51 Fax 05 34 55 85 58 Email tauber.m@chu-toulouse.fr

## Résumé

Le syndrome de Prader-Willi est une maladie génétique complexe responsable de handicaps sévères chez l'enfant et l'adulte. Elle associe une obésité sévère débutant tôt, un retard statural qui contraste avec cette obésité et doit faire réaliser un bilan étiologique, des signes dysmorphiques discrets et des troubles d'apprentissage et du comportement avec parfois des troubles psychiatrique sévères. Le retard de taille presque constant est dû au moins en partie à un déficit en hormone de croissance dans le cadre d'un syndrome hypothalamique encore inexpliqué sur le plan physiopathologique. Le traitement par hormone de croissance est indiqué soit pour corriger le retard de taille soit pour ses effets métaboliques (diminution de la masse grasse et augmentation de la masse maigre) et il s'agit ici de la première indication métabolique de l'hormone de croissance chez l'enfant. Les effets sont spectaculaires lorsque le traitement substitutif s'intègre dans une prise en charge globale de la maladie. Sur le plan génétique le SPW est un modèle d'empreinte génomique parentale impliquant des microARN nucléolaires. Enfin, ce syndrome est un modèle pour illustrer combien l'étude des maladies rares peut apporter à des maladies telles que l'obésité, le retard de taille, les troubles d'apprentissage et du comportement.

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie rare (1 cas sur 26 000 naissances) [1-2] décrite la 1<sup>ère</sup> fois en 1956 [3]. Il représente une fraction importante des retards mentaux liés à une cause génétique et est l'une des principales causes d'obésité syndromique chez l'enfant. Il est aujourd'hui essentiellement pris en charge en Pédiatrie et est responsable de handicaps physiques, psychologiques et sociaux d'une particulière gravité [4].

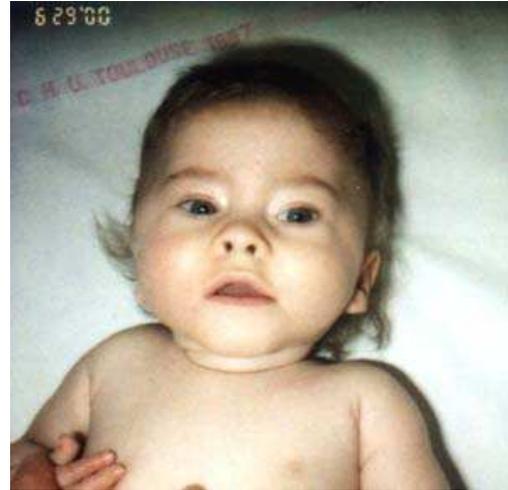
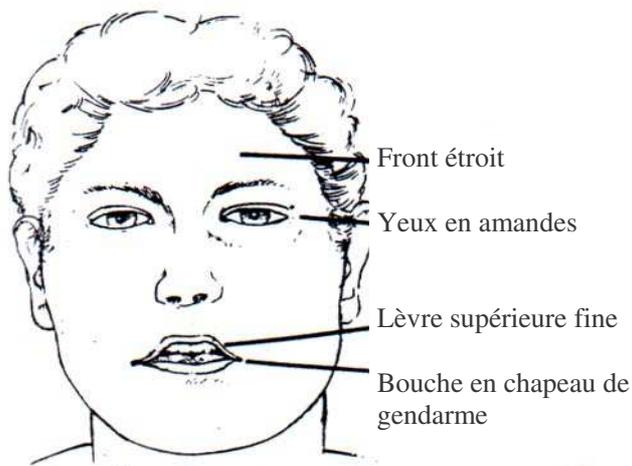
Le diagnostic est évoqué sur des éléments cliniques et *confirmé uniquement par l'analyse génétique* réalisée depuis ces dernières années dans la plupart des centres de génétique.

### **I. 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, scoliozes sévères plus fréquentes que dans la population générale), les signes digestifs (troubles précoces de la succion et de la déglutition), la dysarthrie, et les signes respiratoires (hypoventilation et faiblesse des muscles respiratoires majorant le risque d'infections respiratoires récurrentes chez le jeune enfant). Il existe également un syndrome dysmorphique discret mais constant (Figure 1), au niveau de la face associé à des extrémités petites (mains et pieds), qui à cet âge et devant l'hypotonie, évoque le diagnostic.

## Figure 1 : Dysmorphie faciale



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 [6].

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 [7], un développement pubertaire incomplet en relation avec un hypogonadisme partiel. Ces atteintes endocriniennes sont le reflet du syndrome hypothalamique retrouvé chez ces patients expliquant à la fois l'obésité et le panhypopituitarisme. Sur le plan physiopathologique, le déficit en GH, aujourd'hui certain et prouvé dans la grande majorité des cas, pourrait être expliqué par une anomalie dans la voie de la **ghreline** hormone peptidique sécrétée essentiellement par l'estomac et s'opposant aux effets de la **leptine** au niveau hypothalamique et stimulant par ailleurs la sécrétion de GH au niveau antéhypophysaire. Le

SPW est le seul cas d'obésité où les taux de ghreline circulant sont élevés [8]. On retrouve également chez ces patients une diminution des neurones à GnRH (probablement responsable de l'hypogonadisme observé) et des neurones à oxytocine [19]. Cette dernière hormone impliquée probablement dans la satiété et dans les troubles de la confiance et de l'attachement pourrait rendre compte de certaines caractéristiques comportementales de ces patients.

*Le retard mental*, rarement majeur, est extrêmement variable d'un enfant à l'autre. Il est associé à *des difficultés d'apprentissage* [9-10] à des troubles du langage et de la parole majorés par les troubles psychologiques et comportementaux lorsqu'ils sont présents [11].

De façon globale, on rapporte des délais de langage et de parole et les compétences de ces individus (enfants et adultes) sont inférieures à ce que l'on pourrait attendre compte tenu de leur niveau intellectuel [12]. L'articulation est ainsi souvent imprécise avec des habiletés oro-motrices parfois sévèrement altérées (mouvements de la langue, des lèvres...) [13]. 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 [14-15].

Les *tableaux psychiatriques* de type névroses ou psychoses sont rares chez l'enfant. Les tableaux psychotiques sont cependant plus fréquents chez les patients présentant une disomie maternelle [16].

Il s'agit donc d'une affection très hétérogène, à la fois sur le plan clinique et génétique. Les signes conduisant au diagnostic sont variables en fonction de l'âge, hypotonie en période néonatale, obésité avec retard statural pendant l'enfance et à l'adolescence, troubles du comportement évocateurs, et les critères d'Holm revus en 2001 sont intéressants de ce point de vue (Tableau 1) [17]. Le diagnostic « le plus utile » est celui fait en période néonatale s'il s'accompagne d'une prise en charge adaptée.

**Tableau 1 : Critères d'Holm modifiés [17]**

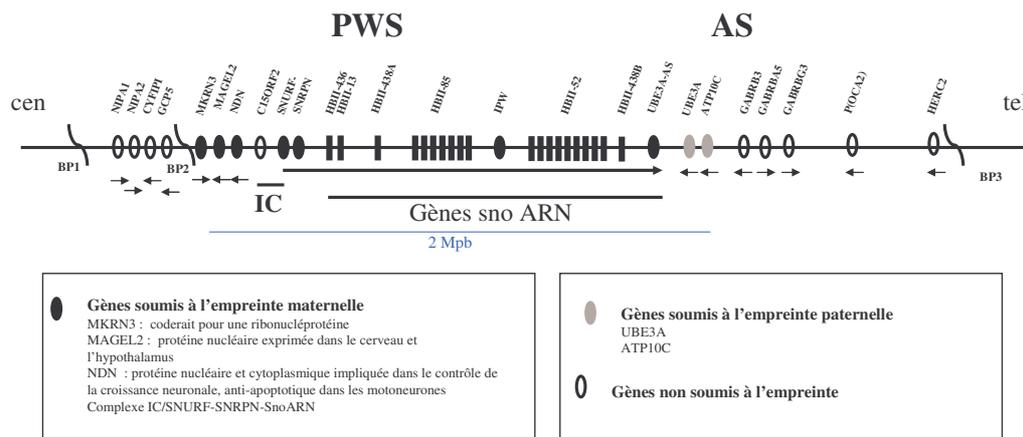
<u>Age</u>	<u>Caractéristiques suffisantes pour demander un test ADN</u>
<u>Naissance à 2 ans</u>	<u>1. Hypotonie avec succion difficile</u>
<u>2 à 6 ans</u>	<u>1. Hypotonie avec des antécédents de succion difficile</u> 2. Retard global de développement
<u>6 à 12 ans</u>	<u>1. Antécédents d'hypotonie avec succion difficile (hypotonie persiste souvent)</u> 2. Retard global de développement 3. Hyperphagie avec obsession pour l'alimentation avec obésité centrale si non contrôlée 4. <i>Retard statural (rajouté par l'auteur)</i>
<u>13 ans à l'âge adulte</u>	<u>1. Difficultés cognitives avec retard mental modéré</u> 2. Hyperphagie avec obsession pour l'alimentation avec obésité centrale si non contrôlée 3. Hypogonadisme hypothalamique et/ou problèmes de comportement caractéristiques

## II Génétique

### 1) L’empreinte génomique parentale

Le SPW est un syndrome de gènes contigus, lié à la région chromosomique 15q11-q13 (Figure 2).

**Figure 2 :** la région 15q11-q13



Cette région fut la première pour laquelle le phénomène d’empreinte parentale appelé aussi *genomic imprinting* a été démontré [18-19]. 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 [20], explique que deux principaux mécanismes sont à l’origine du syndrome de Prader-Willi :

- délétions interstitielles touchant la région 15q11-q13 du chromosome 15 paternel, observées dans 70 % des cas ;

- disomie 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 25% à 30% des cas;

- dans un très faible nombre de cas, on retrouve une mutation d'empreinte (1 à 2 %) non visible en FISH ou en biologie moléculaire, ou une translocation impliquant cette région du chromosome 15 : 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.

Ces anomalies sont souvent accidentelles et sporadiques et n'ont pas de risque de récurrence pour une autre grossesse; les cas familiaux sont très rares. Le risque de récurrence est élevé dans les cas de mutation d'empreinte et de translocation si celles-ci sont transmises par le père

## **2) Les gènes impliqués dans le SPW**

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 (Figure 2).

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 duplicons *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 non soumis à l'empreinte [20]. Pour 10 de ces 12 gènes l'empreinte est maternelle jouant un rôle pathogénique capital dans le syndrome de Prader-Willi 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.

### ***3) Relations génotype-phénotype***

Le SPW est caractérisé par une hétérogénéité phénotypique qui a fait très tôt l'objet de tentatives de corrélations avec les deux types d'anomalies génétiques les plus couramment observées [21]. Ainsi, il a été initialement montré que les phénotypes les plus typiques étaient ceux liés aux délétions 15q13-q11. 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 [22].

*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.*

**L'efficacité cognitive globale** serait de même niveau quelle que soit la forme génétique [16]. Les compétences verbales des individus présentant une disomie sont meilleures que celles de sujets délétés mais il existe des divergences en ce qui concerne les compétences non-verbales [16-23].

Deux études récentes [24-25], portant sur des adolescents et jeunes adultes présentant un SPW, ont mis en évidence des différences phénotypiques en fonction 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). Ainsi, 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 non soumis à l’empreinte identifiés entre les sites BP1 et BP2 et qui sont donc délétés dans le sous-groupe T1 uniquement.

Comme pour toutes les autres atteintes, il existe une extrême variabilité du **tableau clinique psychiatrique** [14-15] ; cependant chez les patients adultes présentant une disomie maternelle, les tableaux psychotiques sont extrêmement fréquents [2-15-16-26], ce qui n’est pas retrouvé chez les patients présentant une délétion. Les résultats sont par contre contradictoires en ce qui concerne les traits autistiques, ils seraient pour certains auteurs plus fréquents dans les cas de disomies [23], ou de duplications partielles de cette région mais pas pour d’autres [12].

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

#### **1) Intérêt et faisabilité d’un diagnostic précoce :**

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 pour obtenir l’effet optimum : suivi diététique, kinésithérapie, pratique régulière d’une activité physique et sportive, prise en charge psychologique et/ou psychiatrique.

Ces différentes compétences sont à associer en fonction des enfants, de leur âge, des caractéristiques familiales. La précocité du diagnostic et de la prise en charge sont reconnus comme des éléments importants, ils sont *a priori* associés à une meilleure évolution des enfants, en particulier sur le plan pondéral [27]. 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).

Pourtant la présence de l’hypotonie néonatale dans 100% des cas et l’hospitalisation de 90% des nouveaux nés doit permettre d’évoquer le diagnostic si l’on retient que toute hypotonie néonatale apparemment isolée est un SPW jusqu’à preuve du contraire. Dans notre région l’information et

la formation des soignants a fortement augmenté le nombre de diagnostic en période néonatale [27].

Le diagnostic précoce permet de plus, 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 [28].

## **2) Prise en charge spécifique :**

La prise en charge varie en fonction de l'âge et doit pouvoir bénéficier comme toutes les maladies rares avec **centre de référence**, de l'aide du centre de référence du SPW labellisé en Novembre 2004. Il n'y a pas de consensus écrit mais plusieurs réunions internationales ont permis de discuter des différentes prises en charges.

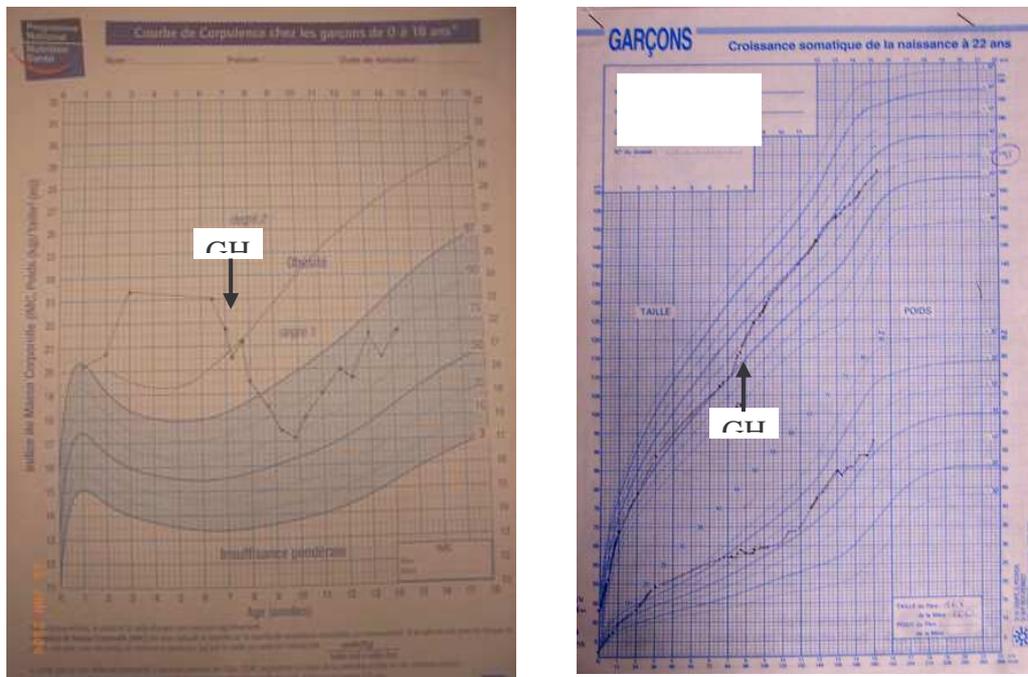
## **3) Le traitement par GH**

De nombreuses études ont montré que l'hormone de croissance chez les enfants présentant un SPW permet une accélération de la vitesse de croissance et un rattrapage qui est en moyenne 1,8 DS après 4 ans de traitement [7]. Peu de données de taille finale sont disponibles, une amélioration de la composition corporelle avec une diminution de la masse grasse et une augmentation de la masse maigre qui reste diminuée par rapport à la normale .avec une augmentation de la densité osseuse [29]. Il existe également sous traitement une augmentation de la dépense énergétique de base. Il est rapporté également une amélioration de l'agilité et des performances musculaires et une nette amélioration de l'activité physique avec des enfants plus actifs spontanément d'après les parents. Certains parents rapportent également une amélioration cognitive mais cela n'a pas été démontré par les études.

Ces études ont permis l'obtention en 2000, dans le cadre de la procédure spéciale pour les maladies orphelines, de l'autorisation de mise sur le marché de l'hormone de croissance Génotonorm comme traitement du SPW de l'enfant dans le but d'améliorer la composition

corporelle et/ou la croissance. Ce traitement a considérablement modifié l'évolution staturopondérale de ces enfants (Figure 3) [30].

Figure 3 : courbe de croissance et d'IMC d'un patient PWS traité par GH



Parallèlement la possibilité de proposer un traitement efficace a augmenté la motivation et l'intérêt des médecins pour cette pathologie et l'organisation de la prise en charge. En effet, les pédiatres pouvant prescrire le traitement sont à même d'organiser la prise en charge et le suivi. Dans le cadre du centre de référence il nous a semblé judicieux d'organiser, la prise en charge autour de ce traitement. Nous avons publié en 2001 et diffusé au sein de la société française d'endocrinologie pédiatrique un guide pour la prise en charge et le traitement par GH de ces patients (Tableau 2).

**Tableau 2 : prise en charge multidisciplinaire des enfants présentant un SPW**

<b>Coordonnateur : pédiatre endocrinologue</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- annonce du diagnostic</li> <li>- organisation de la prise en charge et du suivi en collaboration avec pédiatre et/ou médecin traitant</li> <li>- information sur l'association de familles PWF</li> </ul>
<b>0-3 ans : suivi tous les 3/6 mois</b>
<b>Intervenants : le pédiatre endocrinologue, le neurologue, le phoniatre</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- croissance staturo-pondérale</li> <li>- prise en charge diététique (prévention de restrictions trop sévères par les familles)</li> <li>- orthophonie : prévention d'une trop longue durée de gavage, éducation parentale et bilan des troubles de la déglutition, préparation du langage</li> <li>- kinésithérapie et dépistage de la scoliose : radiographie à un an et à la marche, puis en fonction de la clinique</li> <li>- soutien familial au cas par cas</li> </ul>
<b>0 à 10-12 ans : période prépubertaire</b>
<b>Intervenants : le pédiatre endocrinologue, le phoniatre, le psychologue/psychiatre</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- diététique : prévention de l'obésité</li> <li>- orthophonie : parole et langage</li> <li>- croissance et composition corporelle : traitement par GH</li> <li>- activité physique : amélioration de l'hypotonie et prévention de l'obésité</li> <li>- prise en charge de l'enfant/famille par un psychologue et/ou psychiatre : troubles du comportement</li> <li>- suivi de l'apprentissage et de la scolarité</li> </ul>
<b>Période pubertaire</b>
<b>Intervenants : le pédiatre endocrinologue, le phoniatre, le psychologue/psychiatre</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- idem mais contrôle pondéral et psychologique à renforcer. Préparer l'insertion professionnelle</li> <li>- recherche systématique d'apnées du sommeil ou endormissement diurne</li> <li>- prise en charge chirurgicale de la scoliose si nécessaire</li> <li>- induction pubertaire : estrogènes, puis estroprogestatifs et testostérone</li> <li>- réévaluation de la sécrétion de GH</li> <li>- préparation du transfert avec les endocrinologues adultes</li> </ul>
<b>Adolescents et jeunes adultes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- organisation du transfert médical et insertion professionnelle et sociale</li> <li>- GH : pour l'instant seuls les patients qui ont un déficit sévère en GH pourront poursuivre le traitement : nécessité de réévaluer la sécrétion de GH en fin de croissance</li> </ul>

### 3) Conduite du traitement par hormone de croissance :

Il n'y a pas de consensus publiés sur le traitement par GH chez ces enfants

**L'âge de début** n'a pas été précisé par l'AMM ni par la fiche d'indication thérapeutique mais les études récemment publiées confirment l'absence de risque du démarrage précoce. Nous conseillons de démarrer dès l'âge d'un an. Des débuts plus précoces peuvent être réalisés s'il existe un retard de taille sévère ou une hypotonie anormalement marquée ou un déficit en GH complet. Il est important au cours de la première année d'avoir des taux d'IGF-I « spontanés » qui sont un reflet de la sévérité du déficit. On peut également se demander si un début extrêmement précoce c'est à dire dès le diagnostic pourrait améliorer le développement cognitif et moteur de ces enfants. Pour répondre à cette question des études de grandes cohortes doivent être réalisées.

Bien qu'il n'y ait pas d'obligation pour cela, nous proposons d'effectuer un **test de stimulation** de GH afin de documenter le statut sécrétoire en GH avant traitement et de doser également la T4l et la TSH. Pour les enfants de plus de 6 ans une hyperglycémie par voie orale doit être faite avant traitement. Un examen ORL attentif des végétations adénoïdes et des amygdales doit être effectué avant le démarrage du traitement. S'il existe des signes évoquant de possibles apnées du sommeil (ronflements, mauvais sommeil) même en l'absence d'une obésité, un enregistrement polysomnographique ou au minimum une oxymétrie nocturne de dépistage est justifié. Aujourd'hui les données récentes encore peu nombreuses semblent montrer qu'il n'y a pas d'aggravation des apnées sous traitement par GH et qu'au contraire l'index d'apnées hypopnées diminue sous GH [31].

**La dose** est la dose classique utilisée dans le déficit en GH mais notre expérience montre qu'il existe chez ces patients une grande sensibilité à GH. Nous préconisons de démarrer à des doses progressives (1/4 de la dose en augmentant en fonction de la tolérance clinique et biologique (IGF-I). Les taux d'IGF-I s'élèvent fortement sous traitement justifiant soit une diminution de la

dose soit une non adaptation au poids. Pour les enfants obèses la dose est calculée en fonction d'un poids normal pour la taille.

**Le suivi** n'est pas différent de ce qui est préconisé pour le suivi des enfants qui présentent un déficit en GH hormis la surveillance de l'HGPO. L'étude de la composition corporelle est utile pour évaluer les modifications de la masse grasse et de la masse maigre de façon annuelle. La surveillance clinique de la statique vertébrale est indispensable à chaque consultation et un avis spécialisé avec clichés doit être demandé au moindre doute. Ce n'est pas la GH qui aggrave la scoliose mais la croissance.

Il y a peu de données sur **l'effet à long terme** et les tailles finales. Notre expérience clinique met en évidence une prémature pubarche relativement fréquente (>1/3 des cas) et une maturation osseuse accélérée malgré l'hypogonadisme.

La correction des **autres déficits hormonaux** et particulièrement l'hypothyroïdie (30% des cas) et l'hypogonadisme doit être réalisée.

**A la fin de la croissance** nous conseillons de réaliser une évaluation comme chez les enfants traités pour un déficit en GH et une transition avec les services d'adulte doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi. A l'heure actuelle il n'y a pas d'indication pour le traitement par GH à l'âge adulte mais les données récentes mettent en évidence un bénéfice net [32]. Par contre ces études sont réalisées chez des patients qui n'ont pas été traités pendant l'enfance et dont l'obésité est souvent très sévère. On peut penser que les enfants ayant débuté le traitement pendant l'enfance auront un bénéfice encore meilleur de la poursuite du traitement mais des études seront nécessaires.

Conclusion :

Le SPW est une maladie génétique complexe modèle à plusieurs niveaux :

- modèle de syndrome hypothalamique
- modèle d'obésité syndromique
- modèle de traitement par GH pour les effets métaboliques chez l'enfant
- modèle pour l'étude des troubles du comportement et psychiatriques d'origine génétique

Le traitement par GH a complètement modifié le développement staturo-pondéral de ces enfants, par contre leur autonomie à l'âge adulte est rarement atteinte et nous n'avons pas encore assez de données aujourd'hui sur les adultes ayant bénéficié d'un traitement pendant l'enfance.

La recherche tant fondamentale que clinique est indispensable pour la compréhension de la physiologie de cette maladie et l'optimisation de la prise en charge.

## **V. BIBLIOGRAPHIE**

- 1- Smith A, Egan J, Ridley G *et al.* Birth prevalence of Prader-Willi syndrome in Australia. *Arch Dis Child* 2003 ; 88 : 263-64.
- 2- 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.
- 3- Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrom von adipositas, klein-wuchs, krytorchidismus und oligophrenie nach myotonieartigem zustand im neugeborenenalter. *Schweiz med Wochenshr* 1956 ; 86 : 1260-1.

- 4- Akefeldt A, Gillberg C. Behavior and personality characteristics of children and young adults with Prader-Willi syndrome: a controlled study. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999 ; 38 : 761-8.
- 5- Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrandt JJ, Fryns JP. Prader-Willi syndrome; causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet* 2004 ; 124A :333-8.
- 6- Dykens EM. Contaminated and unusual food combinations: what do people with Prader-Willi syndrome choose? *Mental retardation* 2000 ; 38 : 163-71.
- 7- Pia Burman E, Ritzén M, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocrine Reviews* 2001 ; 22 : 787-99.
- 8- Tauber M, Conte Auriol F, Moulin P, Molinas C, Delagnes V, Salles JP. Hyperghrelinemia is a common feature of Prader-Willi syndrome and pituitary stalk interruption : a pathophysiological analysis. *Horm Res* 2004 ; 62 : 49-54.
- 9- Whittington J, Holland A, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Academic underachievement by people with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2004 ; 48 : 188-200.
- 10- Whittington J, Holland A, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Cognitive abilities and genotype in a population-based sample people with Prader-willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2004 ; 48 : 172-87.
- 11- Van Lieshout CFN, De Meyer RE, Curfs LMG, Koot HM, Fryns JP. Problem behaviors and personality of children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *J of Pediatr Psychol* 1998 ; 23 : 111-20.
- 12- Akefeldt AB, Gillberg C. Voice, speech and language characteristics of children with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1997 ; 41 : 302-11.

- 13- Lewis, BA, Freebairn, L., Heeger, S., Cassidy, SB. Speech and language skills of individuals with Prader-Willi syndrome. *Am. J. of speech-language pathology* 2002 ; 11 : 1-10.
- 14- Whittington J, Holland T. *Prader-Willi syndrome: development and manifestations*. Cambridge : University Press, 2004.
- 15- Boer H, Holland A, Whittington J, Butler J, Webb T, Clarke D. Psychotic illness in people with Prader Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet* 2002 ; 359 : 135-6.
- 16- Steinhausen HC, Eiholzer U, Hauffa BP, Malin Z. Behavioural and emotional disturbances in people with Prader-Willi Syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2004 ; 48 : 47-52.
- 17- Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O’Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnosis criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001 ; 108 : E92.
- 18- Nicolls RD, Knoll JH, Butler MG, Karam S, Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 1989 ; 342 : 281-5.
- 19- Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends in Endocrinol and Metab* 2004 ; 15 : 12-20.
- 20- Chai JH, Locke DP, Greally J *et al*. Identification of four highly conserved genes between breakpoint hotspots BP1 and BP2 of the Prader-Willi/angelman syndromes deletion region that have undergone evolutionary transposition mediated by flanking duplicons. *Am J Hum Genet* 2003 ; 73 : 898-925.

- 21- Gillessen Kaeskasch G, Robinson W, Lohmann D, Kaya-Westerloh S, Passarge E, Horsthemke B. Genotype-phenotype correlation in a series of 167 deletion and non-deletion patients with Prader-Willi syndrome. *Human Genetics* 1995 ; 96 : 638-43.
- 22- Mitchell J, Schinzel A, Langlois S *et al.* Comparison of phenotype in uniparental disomy and deletion Prader-Willi syndrome: sex differences. *Am J Med Genet* 1996, 65 : 133-6.
- 23- Veltman MW, Thompson RJ, Roberts SE, Thomas NS, Whittington J, Bolton PF. Prader-Willi syndrome, a study comparing deletion and uniparental disomy cases with references to autism spectrum disorders. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2004 ; 13 : 42-50.
- 24- Butler MG, Bittel DC, Kibiryeveva N, Talebizadeh Z, Thompson T. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics* 2004 ;113 : 565-73.
- 25- Varela MC., Kok F., Setian N., Kim CA., Koiffmann CP. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients. *Clin genet* 2005 ; 67 : 47-52.
- 26- Holland AJ, Whittington JE, Webb T, Butler JV, Clarke DJ, Boer H. Findings from a population-based study of Prader-Willi syndrome. The 4<sup>th</sup> PWS International Scientific Workshop and Conference, 2001, Saint Paul, Minnesota, USA.
- 27- Bachère N, Diene G, Moulin P, Tauber M. Evolution of young children with Prader-Willi syndrome diagnosed during the first two months of life and managed by a multidisciplinary team. 43th annual meeting for the European Society for Pediatric Endocrinology, Basel, 10-13 september 2004.

- 28- Nolan ME. Anticipatory guidance for parents of Prader-Willi children. *Pediatr Nurs* 2003 ; 29 : 427-30.
- 29- Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term therapy in Prader-Willi syndrome : a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 1581-1585.
- 30- Tauber M, Barbeau C, Jouret B, Pienkowski C, Malzac P, Moncla A, Rochiccioli P. Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome : effect of GH therapy in 14 children. *Horm Res* 2000 ; 53 : 279-87.
- 31- Miller J, Silverstein J, Shuster J, Driscoll DJ, Wagner M. Short-Term Effects of Growth Hormone on Sleep Abnormalities in Prader-Willi Syndrome *Endocrinology* 2005 ; 146(10) : 4377-85.
- 32- Hoybye C, Hilding A, Jacobson H, Thoren M. Metabolic profile and body composition in adults with Prader-Willi syndrome and severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87(8) : 3590-7.

### **Adresse des associations**

#### **- en France**

Association Prader-Willi France  
Siège social : c/o J-Claude Laigneau  
7, chemin du Costil Morin,  
50740 Carolles  
Tel : 02 33 51 37 73  
Adresse Internet : <http://perso.wanadoo.fr/pwillifr>  
Email : [jean-claude.laigneau@wanadoo.fr](mailto:jean-claude.laigneau@wanadoo.fr)  
[PWS.nourissier@wanadoo.fr](mailto:PWS.nourissier@wanadoo.fr)

#### **- aux USA**

Site : [www.pwsausa.org](http://www.pwsausa.org)  
Email : [national@pwsausa.org](mailto:national@pwsausa.org)

**Centre de référence du Syndrome de Prader-Willi** labellisé en Novembre 2004, regroupant les centres Sud de prise en charge autour du CHU de Toulouse, (Bordeaux, Montpellier, Nice, Marseille, Limoges, Lyon, Grenoble,) et l'hôpital marin d'Hendaye. Collaboration étroite avec le service de l'hôpital Necker-enfants malades.