

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 188

LE SYNDROME DE PRADER WILLI CHEZ L'ENFANT
(A PROPOS DE 13 CAS)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Mariem MENNANI
Née le 16 Septembre 1989 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Syndrome de Prader Willi – Obésité – Hyperphagie –
Hormone de croissance – Empreinte génomique.

JURY

Mr. A. BENTAHILA
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. A. GAOUZI
Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mr. H. AIT OUMAR
Professeur de Pédiatrie

Mme. B. S. BENJELLOUN DAKHAMA
Professeur de Pédiatrie

Mr. T. BENOUACHANE
Professeur de Pédiatrie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم"

صِدْقَةُ اللَّهِ الْعَظِيمَةِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUCI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan

Pneumophtisiologie
Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie

Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie

Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie

Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces

A ma très chère maman

« AMMARJA KRIM »

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi chère MAMAN.

A une personne qui m'a tout donné sans compter.

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.

Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.

Tu n'a pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail, qui grâce à toi a pu voir le jour, un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection, mon profond respect ainsi qu'à mon grand amour.

Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A mon très cher papa

«*MLY ABDALLAH MENNANI*»

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour toi cher PAPA.

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire... sans jamais te plaindre.

J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce travail y contribuera en partie...

A mon très cher frère ZAKARIA

Il y a tant de choses à en sécher toute l'encre de ce monde mais aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et mon profond amour.

Que Dieu te garde et te procure santé, longue vie et bonheur éternel.

A ma très chère Jumelle IMANE et son fiancé DIAË

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi chère sœur jumelle.

Tu es mon fidèle compagnon dans tous les moments de ma vie.

Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse

Je prie dieu le tout puissant pour qu'il vous donne plein de bonheur dans votre vie de couple, de réussite et de santé.

Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de ma sincère affection

A ma très chère petite sœur KAWIHAR

Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices consentis, ton aide et ta générosité extrême ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience.

Je te dédie ce travail, pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on partage ensemble.

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité, d'amour et d'attachement.

J'implore DIEU qu'il t'apporte bonheur, réussite, sérénité et que tes rêves se réalisent

A la mémoire de mon grand-père maternel

« K. KRIM »

Le symbole de la modestie et de la bonté par excellence

J'aurais tant souhaité t'avoir à mes côtés pour partager ce moment de réussite, mais ALLAH en a voulu autrement.

Que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme.

Tu me manques énormément.

A la mémoire de mon cher grand-père paternel

« L. MENNANI »

La vie nous a séparés, mais l'amour nous unis pour toujours.

*J'aurais aimé partager la fin de ce travail avec toi, Je te dédie aujourd'hui ma
réussite.*

Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A mes grands- mères chéries

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous.

*Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand
secours.*

*Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé et
vous procurer une longue vie.*

À MES CHERS ONCLES, TANTES, LEURS EPOUX ET EPOUSES

A MES CHERS COUSINS ET COUSINES

Que je remercie pour leurs soutiens tout au long de ces années.

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon affection
indéfectible.*

Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité

A la famille

*ABIDI, BOUKAJ, BEKKOURI, BOUSSETTA, DOUIDER, JAAFARI,
AHAMI, JABER, BENSEID*

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection

A mes amies

Qui me rendent tous les jours la vie belle par leur présence, vous étiez mon soutien pour toutes les épreuves que nous ont réservées ces études, et vous seriez même de loin une source de bonheur et de béatitude.

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles

A mes collègues

A mes confrères et consœurs médecins

Dr. Sanae SELLAY, Dr. Asmae YASSINE et Dr. Azzelarab MEFTAH

Aux personnes que j'ai côtoyées au cours de mon parcours médical

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ma formation tout au long de mes études.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A tous ceux qui ont cette pénible et honorable tâche de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.

A tous les malades du monde, Que Dieu, le tout puissant, soulage votre souffrance, retrace des sourires sur vos visages et réchauffe votre cœur d'espoir pour que vous embrassiez, de nouveau, la vie avec confiance et bonheur.



Remerciements

A notre maître et président de thèse

Monsieur A. BENTAHILIA,

*Professeur de pédiatrie et chef de Service de pédiatrie IV de l'hôpital d'enfants
de RABAT*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
présider le jury de ce travail.*

*Veillez trouver, très cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre
très haute considération, notre profonde gratitude et nos sentiments les plus
distingués.*

A notre maître et rapporteur de thèse,

Monsieur GAOUZI AHMED

Professeur de pédiatrie au CHU IBN SINA RABAT

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre.

Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité.

Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

A notre Maître et Juge de thèse,

Monsieur AIT OUAMAR HASSAN

Professeur de pédiatrie au CHU IBN SINA RABAT

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse.

*Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration
à votre dévouement au travail.*

*Veillez trouver dans cette thèse, très cher maître, une occasion de vous
exprimer, notre gratitude et notre respect les plus sincères.*

A notre maitre et juge de thèse

Madame BENJELLOUN DAKHAMA

Professeur de pédiatrie au CHU IBN SINA RABAT

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la spontanéité de
votre accueil.*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger
cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.*

A notre maître et juge De thèse,

Monsieur BENOUAHANE THAMI

Professeur de pédiatrie au CHU IBN SINA RABAT

Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer nos sincères
remerciements et notre profond respect.*

*Veillez trouver, très cher maître, l'expression de notre très haute considération
et notre profonde gratitude.*



*Liste des
illustrations*



Liste des abréviations

ADP	:adénopathie
AMH	:hormone antimullérienne
Ant	:antérieur
BD	:bilirubine directe
BID	:bilirubine indirecte
BT	:bilirubine totale
CT	:cholestérol total
Cx	:complications
Dc	:diagnostic
ETT	:échographietrans-thoracique
FSH	:hormone folliculo-stimulante
GAJ	:glycémie à jeun
GGT	:gammaglutamyl-transférases
GH	:growth hormone
HBA1C	:hemoglobine glyquée
HTA	:hypertension artérielle
IMC	:index de masse corporelle
IRM	:imagerie par résonance magnétique
LH	:hormone lutéinisante

MHD	:mesure hygiéno diététique
OGE	:organs génitaux externes
PAL	:phosphatase alcaline
PEC	:prise en charge
RAS	:rien à signaler
SNRPN	:small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N
SPW	:syndrome de PraderWilli
TG	:triglyceride
TSH	:hormone thyroestimulante
TTT	:traitement
UBE3A	:UbiquitinProtein Ligase E3A

Liste des figures

Figure 1 :Portrait de A. Prader, H. Willi et A. Labhart

Figure 2 : Répartition des patients par tranches d'âge en fonction de l'âge d'admission

Figure 3 :la répartition des patients selon le sexe

Figure 4 :figure illustrant les circonstances de découverte

Figure 5 :critères diagnostiques du SPW

Figure 6 :données de l'étude génétique

Figure 7 :Représentation schématique de l'emplacement des gènes sur le chromosome 15

Figure 8 :Représentation schématique de la région 15q11-q13 du chromosome 15

Figure 9 :schéma illustrant la disomie uni parentale maternelle du chromosome 15

Figure 10 :schéma représentant une mutation du centre d'empreinte du chromosome 15

Figure 11 :Mécanismes génétiques à l'origine du SPW

Figure 12 :Dysmorphiefaciale de personnes atteintes du SPW

Figure 13 :Enfants hypotoniques à la naissance

Figure 14 :Portraits des mains et pieds d'une personne atteinte du SPW

Figure 15 :démarche diagnostic devant un SPW

Figure 16 :Courbe de poids et de taille d'une enfant atteint du SPW et l'impact du traitement par GH

Figure 17 :Phases nutritionnelles dans le Syndrome de Prader-Willi

Figure 18 :la gastrectomie en manchon ou la sleevegastrectomy

Figure 19 :hypo perfusion cérébrale chez un patient atteint du SPW en PET scan

Liste des tableaux

Tableau I :manifestations cliniques du SPW en fonction des tranches d'âge

Tableau II :la prévalence mondiale du SPW

Tableau III:Comparaison des différents types de gènes entre une personne typique et une personne atteinte du SPW

Tableau IV :SPW consensus sur les critères de diagnostic, établi par Holm en 1993

Tableau V :Suggestion de nouveaux critères devant conduire à faire une recherche génétique de SPW, établis par Gunay-Aygun en 2001

Tableau VI : Les fréquences et risques de récurrence pour chaque anomalie génétique responsable du SPW

Liste des photos

Photo 1 : C.M, enfant atteint du SPW

Photo2 :carte d'adhérent de l'enfant B.M dans une association pour personnes handicapées

Photo 3 : Z.K, nourrisson atteint du SPW

Photo 4 :courbe de poids de l'enfant B.A atteint du SP



Sommaire

Introduction	1
Historique	4
Matériels et méthodes	7
I Type de l'étude	8
II Population étudiée	8
1 Critères d'inclusion	8
2 Critères d'exclusion	8
III Méthodes	9
Résultats	12
I Résultats globaux	13
II Résultats analytiques	40
1.Age	40
2.Sexe	41
3.Circonstances de découverte	41
a) Obésité	41
b) Retard statural	42
c) Hypotonie néonatale	42
d) Hypogonadisme /retard pubertaire	42
4.Critères de diagnostic	43

5. Les complications	45
6. La prise en charge	45
7. L'évolution	46
Discussion	47
I Données épidémiologiques	48
II Données génétiques	50
III Diagnostic	55
1 Age de diagnostic	55
2 Critères cliniques	55
3 Diagnostic génétique	63
4 Démarche diagnostic	64
5 Conseil génétique et diagnostic anténatal	66
IV La prise en charge	68
A Endocrinologie et nutrition	70
a) La croissance staturale	70
b) Le poids , les troubles du comportement alimentaire et la prévention de l'obésité	74
c) L'hypogonadisme	81
B Développement et comportement	83
a Déficience intellectuelle	83

b Trouble du comportement	84
c Trouble psychiatrique.....	87
C Problèmes neuromusculaires et orthopédiques.....	88
a L'hypotonie.....	88
b Les problèmes orthopédiques	89
D D'autres problèmes	90
1) Problèmes respiratoires	90
2) Problèmes cutanés.....	91
3) Problèmes stomatologiques.....	91
4) Problèmes ophtalmologiques	92
5) Troubles de la régulation thermique.....	92
6) Autres	92
E L'accès à l'autonomie	92
Recommandations	94
Conclusion	102
Résumé	104
Annexes	108
Références bibliographiques	113



Introduction

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique rare et complexe.

Il a été décrit pour la première fois dans la littérature médicale en 1956 par les docteurs suisses : Dr Andrea Prader, Dr Heinrich Willi et Dr Alexis Labhart, d'où son nom[1].

La maladie touche indifféremment les enfants des deux sexes, quelle que soit leur origine géographique. Elle affecte entre 350 000 et 400 000 personnes dans le monde entier[2].

Il s'agit d'une affection très hétérogène sur le plan clinique et génétique, faisant intervenir plusieurs mécanismes aboutissant à l'absence d'expression des gènes paternels dans la région du chromosome 15q11.q13.

Il se caractérise par un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire et donc une diversité de symptômes physiologiques, endocriniens, cognitifs et comportementaux, qui traduisent dès l'enfance des difficultés d'adaptation de l'individu à son environnement et une absence d'autonomie à l'âge adulte.

Il se manifeste par une hypotonie majeure pendant la période néonatale et les deux premières années de vie, puis de l'enfance à l'âge adulte, les problèmes principaux sont l'apparition d'une hyperphagie avec risque d'obésité morbide, des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement, voire des troubles psychiatriques majeurs.

Il y a aujourd'hui un consensus parmi les experts sur le fait que la suspicion diagnostique de la maladie est clinique (critères d'Holm et al. de 1993, revus en 2001) et sa confirmation est génétique[3].

La complexité de la maladie ainsi que la diversité des atteintes et des complications exige une prise en charge précoce globale et multidisciplinaire basée sur un « trio » minimum : pédiatre endocrinologue, endocrinologue d'adulte et psychiatre/pédopsychiatre[4].

L'objectif de notre travail est de :

- Décrire la série et comparer nos résultats avec ceux de la littérature.
- Synthétiser et actualiser les données cliniques, para cliniques et thérapeutiques du suivi Pédiatrique afin d'assurer une meilleure PEC des enfants atteints de ce syndrome.
- Coordonner le transfert des soins de ces enfants vers une structure d'endocrinologie adulte proposant une PEC multidisciplinaire appropriée.
- Elaborer des recommandations pratiques pour faciliter au praticien le diagnostic et la thérapeutique de ce syndrome afin de minimiser les conséquences redoutables de cette maladie encore méconnue.



Historique

Le syndrome de Prader Willi a été décrit pour la première fois en 1956 par les médecins suisses Prader, Willi et Labhart[1].

Pendant longtemps, le diagnostic a uniquement reposé sur la présence d'une série de critères cliniques observées pour la première fois chez neuf enfants : des mains et des pieds de petite taille, croissance et constitution tissulaire anormale (petite taille, un très petit indice de masse maigre et apparition de l'obésité infantile en bas âge), hypotonie à la naissance, faim insatiable, obésité extrême et retard intellectuel.

Dès lors, les connaissances au sujet du SPW ont subi une lente évolution et ce n'est qu'en 1981 que le docteur Ledbetter a pu isoler une délétion du locus 15q11-q13 chez ces patients, puis en 1989, des analyses moléculaires ont révélé qu'elle concernait celui d'origine paternelle. enfin, une disomie maternelle de ce même chromosome est reconnue comme seconde forme génétique possible du syndrome[5].

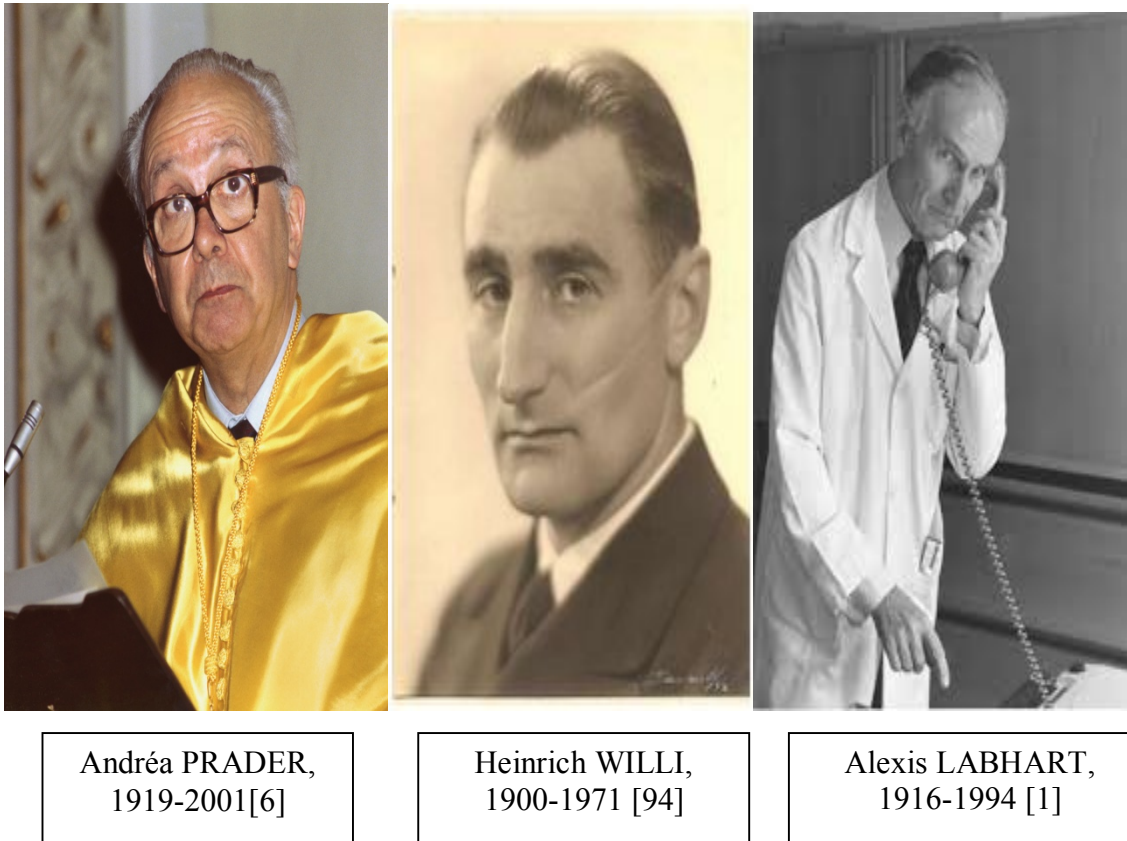


Figure 1 : Portrait de A. Prader, H. Willi et A. Labhart[6]



Matériels et méthodes

I Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude menée au sein du service d'endocrinologie et de maladies métaboliques à l'hôpital d'enfants de Rabat, étalée sur une période de 19 ans comprise entre 1997 et 2016, incluant 13 cas.

II Population étudiée :

Ce travail concerne 13 patients ayant présenté le syndrome de Prader Willi, parmi ces malades, 10 cas ont été inclus de manière rétrospective et 3 de manière prospective.

1 Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre série :

- Les patients pris en charge entre 1997 et Janvier 2016.
- Les patients dont le diagnostic du SPW a été suspecté cliniquement ou confirmé par une étude génétique.

2 Critères d'exclusion :

Les patients ayant :

- Un SPW like
- Une obésité monogénique

III Méthodes :

Afin de déterminer la liste des malades dont le diagnostic été celui du SPW, nous avons eu recours aux sources suivantes :

- Le registre des malades traités à titre externe de l'année 2015.
- L'archive du service d'endocrinologie et de maladies métaboliques.
- L'archivage électronique du Professeur Gaouzi notre rapporteur de thèse.

La première étape consistait à établir une fiche d'exploitation des dossiers dont les détails sont exposés ci-dessous.

La seconde étape consistait à recueillir les données relatives à chaque dossier sur les fiches d'exploitation.

La dernière étape comportait l'analyse des résultats de notre série qui ont été comparés aux données de la littérature.

Fiche d'exploitation :

- Age
- Sexe
- Poids
- Taille
- IMC
- Circonstance de découverte
- Critères de diagnostic majeurs
 - ✓ Obésité
 - ✓ Hypogonadisme
 - ✓ Retard mental
 - ✓ Hypotonie néonatale
 - ✓ Hypotrophie néonatale
 - ✓ Dysmorphie
 - ✓ Absence de satiété
- Critères de diagnostic mineurs
 - ✓ Trouble du comportement
 - ✓ Acromicrie
 - ✓ Dysarthrie
 - ✓ Trouble du sommeil/ Apnée

✓ Anomalie ophtalmo

✓ Retard statural

-Etude génétique

-Complications

✓ Cx orthopédique

✓ Cx de l'obésité (Apnée de sommeil-HTA-diabète-dyslipidémie ..)

-Prise en charge :

✓ Diététique

✓ Activité physique

✓ Psychiatrique

✓ Orthopédique

✓ Endocrinienne

✓ Chirurgie d'abaissement testiculaire

✓ GH



Résultats

I Résultats globaux :

Nos données seront représentées sous forme d'observations médicales et seront reprises sous forme d'un tableau récapitulatif (annexe 1).

Observation n°1 :

Identité :

E.A est un enfant de sexe masculin, né le 10-08-2004

Motif d'hospitalisation: obésité

Antécédents personnels et familiaux :

- Pas de diabète chez la mère
- Pas de notion de diabète gestationnel
- Accouchement à terme par césarienne
- PN=2980g
- Hypotonie depuis l'âge de 3 mois

Histoire de la maladie :

Débute par la constatation d'un surpoids depuis l'âge d'un an et quelques mois sans troubles visuels associés.

Par ailleurs l'enfant présente une hyperphagie avec des troubles de comportement type turbulence.

Examen clinique à l'admission:

- On note un syndrome malformatif: (yeux en amande-dysmorphie faciale)

- Poids = 21 kg, Taille=93 cm
- IMC=24,28 kg/m² 'obésité 2^{ème} degré '
- Pénis=2,8cm/1cm
- ectopie testiculaire bilatérale
- TA=115 / 70 mm hg

Le diagnostic du SPW est évoqué vu les critères suivants :

- Hypotonie néonatale
- Dysmorphie faciale
- Hypogonadisme avec ectopie testiculaire bilatérale
- Trouble de comportement
- Hyperphagie

Examens paracliniques :

➤ Un **bilan biologique** a été demandé :

- GAJ : 0,77 g/L
- CT :1,05 g/L - LDL :0,61 g/L - HDL : 0,4 g/L
- TG :0,60 g/L
- ASAT :67 UI/L (~2*N) - ALAT : 62 UI/L (~3*N)
- GGT:180 UI/L - PAL:266 UI/L
- Testosterone: 0,13 ng/ml

➤ **L'étude génétique** a montré l'absence de contribution paternelle au génotype.

➤ **Une échographie abdomino-pelvienne** a objectivé une ectopie testiculaire bilatérale.

➤ **IRM pelvienne** : aspect en faveur d'une ectopie testiculaire.

EVOLUTION :

Sur le plan clinique :

Une mauvaise observance du régime avec prise de poids importante et passage au stade de l'obésité morbide $IMC=43,7 \text{ kg/m}^2$

Dans le cadre du bilan du retentissement de l'obésité :

➤ L'échocœur était normale

➤ La polysomnographie : architecture de sommeil globalement conservée, présence d'un syndrome d'apnée obstructive de sommeil survenant en décubitus dorsal dans 81,5 secondes. pas de ronchopathie ni de mouvements périodiques des jambes

Sur le plan biologique : passage de la testostérone de 0,13 ng/ml à 6,29 ng/ml après test au prégnyl à raison de 1500 UI en injection 2 fois/ semaine.

• **Observation n°2 :**

Identité :

E.H est un enfant de sexe masculin, né le 05-08-2001, 5^{ème} d'une fratrie de 5, habitant OUAZZANE, sans couverture médicale.

Motif d'hospitalisation : obésité avec ectopie testiculaire bilatérale

Antécédents personnels et familiaux:

- Pas de consanguinité parentale
- Grossesse non suivie menée à terme
- Pas de notion de prise médicamenteuse au cours de la grossesse
- Accouchement non médicalisé à domicile
- Notion d'hypotonie néonatale
- PN est faible mais non précisé
- Allaitement artificiel
- Retard des acquisitions psychomotrices (marche à l'âge de 3 ans, parole à l'âge de 2 ans)
- Pas de cas similaires dans la famille

Histoire de la maladie :

Remonte à la naissance par la constatation par les parents d'une hypotonie avec cryptorchidie bilatérale.

L'évolution a été marquée par une prise de poids , un retard mental et un échec scolaire.

Par ailleurs le patient rapporte une asthénie, ronflement nocturne, somnolence et une polyphagie.

Examen clinique :

- Syndrome dysmorphique: nuque courte, hypertélorisme
- P=54,5 kg (+1DST) , T=1,35m (-2,5DST) , IMC = 30 kg/m² (obésité 2^{ème} degré)
- TA=160/90 mmHg
- Tour de taille :90 cm
- L'examen cutanéomuqueux : acanthosis nigricans
- L'examen cardio-vasculaire, abdominale et pleuro pulmonaire : RAS
- L'examen des OGE : verge de 3cm, pas de gonades palpables

Le reste de l'examen clinique était sans particularité

Tableau clinique en faveur du SPW vu les critères suivants :

- Hypotonie néonatale
- Syndrome dysmorphique
- Obésité de 2^{ème} degré
- Retard statural
- Ectopie testiculaire

Examens para cliniques :

➤ Echographie abdomino-pelvienne : a montré

-l'absence de testicule en position intra scrotale

-presence d'un testicule en position inguinale limité à droite 28/14/12,4 cm, avec deux ADPs inguinales adjacentes de 9,6 et 5,4 cm

-a gauche pas de testicule sur le trajet du canal inguino-scrotal avec présence de deux ADP a droite mesurant 13,4 cm et 5,7 cm

-Au niveau pelvien : vessie sans anomalie , prostate de taille normale mesure 18/20 cm , une discrète stéatose hépatique

➤ L'étude génétique : absence de contribution paternelle au génotype.

un bilan para clinique a été demandé : bilan métabolique, fonction rénale, TSH, bilan hormonal :testostérone-FSH-LH-AMH , ETT

• **Observation n°3 :**

Identité:

C.M est un enfant de sexe masculin, âgé de 11ans 8mois ,3ème d'une fratrie de 3, habitant Tétouan, scolarisé, non mutualiste (RAMEDISTE)

Motif d'hospitalisation : obésité avec déformation du rachis

Antécédents personnels et familiaux:

- consanguinité chez les parents
- grossesse suivie menée à terme
- Accouchement par voie basse médicalisé
- PN : 1kg700
- notion de SFA, cris retardé , ayant séjourné pendant un mois dans une couveuse sous gavage par sonde naso-gastrique avec oxygénothérapie , notion d'infection néonatale , une TDM cérébrale faite à j11 de vie a montré une discrète hémorragie intra-ventriculaire.
- allaitement artificiel
- marche à l'âge de 3 ans
- retard de développement psychomoteur
- notion d'infection à répétition
- parents et fratrie sains

Histoire de la maladie :

Le début remonte à l'âge de 4ans par une prise de poids progressive avec hyperphagie et absence de notion de satiété

Par ailleurs, le patient présente une malformation du dos constaté par les parents depuis la naissance.

Examen clinique:

On note un strabisme bilatéral

-P=63 kg, T=1,31 m, IMC=36,7 kg/m² 'obésité de 2^{ème} degré'

-cyphose dorsale, hyper lordose lombaire

-pieds plats

-OGE : verge de 3 cm, testicule non palpable

Tableau clinique en faveur du SPW vu les critères suivants :

- hypotrophie et hypotonie néonatale
- retard de développement psychomoteur
- obésité
- hyperphagie
- syndrome malformatif
- ectopie testiculaire

Examens para cliniques:

➤ Bilan biologique:

- GAJ=0,80 g/l, HBA1C= 6%
- CT= 2,05, LDLc=1,43, HDLc=0,44 , TG=0,92
- FLU=54,3 mmol/24h
- TSH=3,1 u/ml
- FSH=10,22 , LH=0,49,
- Testosterone =2,29 mg/dl ,
- AMH=127 pmol/L

➤ Radio du rachis: scoliose cervicale dorsale et lombaire

➤ Télémétrie rachis Face + Profil:

- Scoliose à double convexité du rachis dorsal
- Accentuation de la cyphose dorsale et de la lordose lombaire
- Déformation de la cage thoracique
- Absence de pincement discale visible
- Bascule du bassin modérée vers la gauche
- Les articulations coxo-fémorales et sacro-iliaques sont d'aspect normal

➤ Caryotype : 46 XY.

➤ L'étude génétique : absence de l'allèle paternel au niveau de la région 15q11q13.

➤ Echographie abdominale et testiculaire : formation nodulaire inguinale bilatérale de 0,3 cm à gauche et 0,2 cm à droite , le reste est sans particularité.

➤ l'examen ophtalmologique: normal

Evolution:

Pour l'ectopie testiculaire on a proposé la chirurgie mais le patient a été récusé par l'anesthésiste vu l'obésité morbide et on a proposé un traitement par pregnyl, il a été mis sous Andractim.

L'évolution a été marqué par une augmentation de la taille de la verge de 1 cm.



Photo 1 : C.M, enfant atteint du SPW

• **Observation n°4 :**

B.M est un enfant de sexe masculin, né le 26-06-1994, habitant Tiflet.

Suivi depuis l'âge de 1 an pour le SPW au sein du service d'endocrinologie de l'hôpital d'enfant de Rabat.

Le diagnostic a été retenu sur les critères suivants:

- hypotonie néonatale
- obésité génétique
- hypogonadisme
- troubles du comportement alimentaire
- difficulté scolaire

➤ l'étude génétique n'a pas pu être faite vu le manque de moyens

Evolution :

Le patient a été mis sous traitement hormonal substitutif pour l'hypogonadisme.

Il a présenté des complications orthopédiques type scoliose et des troubles psychiques ayant nécessité un suivi psychiatrique .

l'évolution a été marquée par une prise de poids importante, Actuellement il est âgé de 21 ans , il pèse 91 kg pour une taille de 1,68m (IMC= 32,24 kg/m² obésité de 1^{er} degré), cette obésité est compliquée d'un diabète mis sous traitement (glucophage1000, geprid 4 mg, insulatard) .

Il a été adressé au service d'endocrinologie CHU IBN SINA Rabat pour complément de prise en charge.



Photo2 : carte d'adhérent de l'enfant BM dans association pour personnes handicapées

• **Observation n°5 :**

Identité :

Z.K est un nourrisson de 05 mois, de sexe féminin habitant Kenitra, mutualiste.

Motif d'hospitalisation: hypotonie et hypotrophie importante

Antécédents :

- Issue d'un mariage non consanguin
- 3^{ème} d'une fratrie de 03 (1 fille de 10ans, et un garçon de 06 ans),
- la grossesse est bien suivie, sans incidents, menée à terme. Accouchement par voie haute sur utérus cicatriciel.
- Cri à la naissance,
- poids de naissance à 1800g.

Histoire de la malade :

Remonte à la naissance par la constatation d'une hypotrophie et une hypotonie manifeste d'où la suspicion du SPW.

La patiente a été hospitalisée à j16 de vie en réanimation néonatale devant un tableau associant : refus de succion, œdèmes des membres inférieurs avec signes de déshydratation et de dénutrition.

Examens paracliniques :

- Le bilan biologique a montré une hypoglycémie importante, une hypoprotidémie et d'hypoalbuminémie.

La patiente a été mise sous perfusion d'albumine, gavage de lait et oxygénothérapie avec une bonne évolution et passage du poids à 2150g.

- L'étude génétique : l'exploration de la méthylation du locus SNRPN (par PCR en temps réel) montre l'absence de contribution paternelle en position 15 q11-q13. Ce résultat confirme le diagnostic de syndrome de prader Willi,

Evolution :

La prise en charge nutritionnelle a été préconisée avec surveillance des complications.

L'évolution a été marquée par le décès après une fièvre persistance traitée comme infection urinaire.



Photo 3 : ZK, nourrisson atteint du SPW

• **Observation n°6 :**

Identité :

B.A est un enfant de sexe masculin, né le 08-05-1999, habitant Khémisset

Motif d'hospitalisation : obésité avec ectopie testiculaire

Antécédents :

- hypotonie
- marche à 3 ans
- 1^{er} mot à l'âge de 4 ans
- retard des acquisitions psychomotrices
- perte brève de connaissance sans mouvements tonico-clonique

Examen clinique :

- Légère dysmorphie faciale, yeux en amande
- P=22kg (+2DS) , T=103cm (-1,-2 DS) => IMC= 20,73 kg/m² 'obésité de 2^{ème} degré '
- Verge 3/2 cm
- Testicule non palpable

On a retenu le syndrome de prader wili vu les critères cliniques :

- dysmorphie faciale
- hypotonie néonatale
- retard des acquisitions psychomotrices

- Hypogonadisme
- ectopie testiculaire
- obésité

Examens para cliniques:

- HB à 9,4 g/dL , Anémie hypochrome microcytaire
- fer sérique non fait
- GAJ: 0,66 g/l
- TSH,T3,T4 normaux
- LH=0,08mU/ml - FSH=0,56
- bilan hépatique : normal
- testostérone=0,12ng/ml
- Age osseux : 2ans 8 mois / âge chronologique à 5 ans
- Echographie abdominopelvienne : loge surrénalienne libre , vacuité des bourses ,absence de formation testiculaire échographique visible
- Etude génétique : délétion 15q11q13
- EEG : tracé de sommeil symétrique, présence d'anomalie sous forme de pointes en temporal Ant, crise de type absence de petite à grande fréquence
- Radiographie thoracique : Normale

EVOLUTION :

Le patient a été mis sous régime hypocalorique et Tegretol 200 mg 1cp et ½ pour l'épilepsie.

Il a été opéré par cœlioscopie pour l'ectopie testiculaire, et mis sous traitement hormonal substitutif. la Testostérone était à 1,5 ng/ml après 6 injections de 750UI (1 j/2) et la verge a passé à 5/1,5 cm.

L'évolution a été marquée par un AMG important : P=31kg (-1DS) ,T=133cm (-2,5 DS IMC=17,5 kg/m², un bilan a été demandé : echo pelvienne +dosage de l' α FP et β HCG + FSH,LH,testostérone (suspicion d'une dégénérescence du testicule droit)

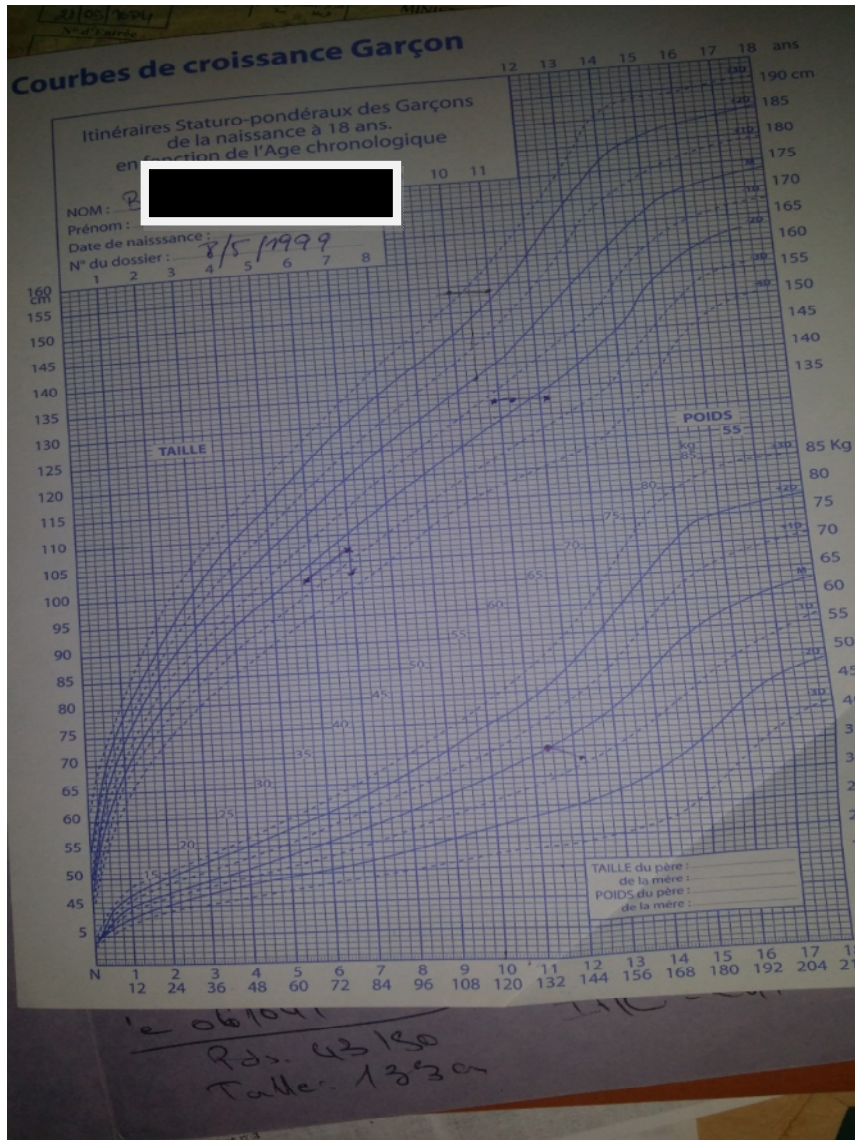


Photo 4 : courbe de poids de l'enfant BA atteint du SPW

• **Observation n° 7:**

Identité :

W.A est un enfant de 7 ans

Motif d'hospitalisation: obésité, polyphagie et retard scolaire

Antécédents personnels et familiaux:

- consanguinité de 2^{ème} degré
- hypotonie néonatale
- difficulté d'apprentissage et un retard mental léger
- opéré pour une cryptorchidie droite

Histoire de la maladie :

Adressé le 10-09-2007 du CHP Kénitra par un pédiatre pour des signes évoquant un syndrome de Prader Willi.

Examen clinique :

- T=1m (-4DS), P=21 kg (+1 DS), IMC=21 kg/m² 'obésité 2^{ème} degré'
- mauvais état buccodentaire
- Auscultation cv et pp normale
- verge 2,1/1 cm

Tableau clinique en faveur du SPW vu les critères suivants :

- Syndrome dysmorphique
- Hypotonie néonatale

- Obésité
- Hyperphagie
- Hypogonadisme
- Ectopie testiculaire
- Retard scolaire

Examen para cliniques:

- l'étude génétique a objectivé une délétion au niveau de la région 15q11q13.
- un bilan biologique a été demandée (GAJ - HDL - LDL - TG).
- L'exploration hormonale a montré un déficit partiel en GH

Evolution :

Il a été traité par hormone de croissance à raison de 0,03 mg/kg/j, ce qui a permis un gain de taille de 6 cm/ an et une stabilisation de l'IMC.

Il a été adressé à un endocrinologue adulte pour complément de PEC.

• **Observation n°8 :**

Identité :

K.A est un enfant de 8 ans de sexe masculin

Motif d'hospitalisation: obésité avec retard psychomoteur

Antécédents :

- PN=3kg
- retard psychomoteur
- prise de poids depuis l'âge de 1 ans

Examen clinique :

- dysmorphie faciale (yeux en amande, Lèvre supérieure fine)
- P=65 kg, T=152 cm , IMC=28,13 kg/m² 'obésité 2^{ème} degré'
- TA=100/60 mmhg
- verge : 3/1 cm , gonade palpable en pré-pubien

Le SPW a été évoqué devant les critères cliniques :

- prise de poids précoce
- retard psychomoteur
- ectopie testiculaire
- syndrome dysmorphique

Examens para cliniques:

- caryotype : 46 XY
- TDM abdominopelvienne : Normal

Il a été adressé en consultation génétique pour étude génétique et en consultation diététique, un bilan biologique et endocrinien a été demandé.

• **Observation n°9 :**

Identité :

B.A est une enfant de sexe féminin, née le 23-10-1989

Motif d'hospitalisation : obésité avec retard psychomoteur

Antécédents :

- Accouchement en milieu hospitalier
- Obésité depuis l'âge de 1 ans
- Suivie pour trouble orthopédique (épiphysiolyse fémorale)
- Marche à l'âge de 4ans
- Retard de langage
- Echec scolaire (5 ans en primaire)

Examen clinique :

- Dysmorphie faciale : lèvre sup mince, commissure labiale tombante, yeux en amande
- P=48 kg (+3 DS), T=136 cm (-1DS), IMC=25,95 kg/m² ' obésité 2^{ème} degré'
- TA=90/60 mmhg
- OGE : petite et grande lèvre hypotrophique

Le diagnostic du SPW a été retenu vu les critères cliniques suivants :

- Obésité
- retard psychomoteur
- dysmorphie faciale
- hypogonadisme

Examen paracliniques :

➤ Bilan biologique:

GAJ=0,91 g/L, cholestérol=1,94 , créat=5 ,urée = 0 ,16

➤ examen ophtalmologique : demandé

• **Observation n°10**

Identité:

H.I est un enfant de sexe féminin, âgée de 3 ans, l'unique de ses parents

Motif d'hospitalisation : admise le 03-09-2001 pour obésité

Antécédents :

- Grossesse menée à terme
- PN= 4000 g
- allaitée au sein puis au lait artificiel
- Diversification alimentaire à 6 mois
- Marche à 4 pattes à 2 ans

Examen clinique :

- Poids : 25 kg , taille : 85 cm , IMC= 34,60 kg/m² 'obésité de 2^{ème} degré'
- Présente un strabisme
- Cris incessant, violence
- Dysmorphie faciale: Commissure labiale tombante, Yeux en amande
- acromicrie

Le SPW a été retenu vu les critères cliniques suivants :

- obésité précoce
- dysmorphie faciale
- acromicrie

- trouble du comportement

Evolution:

la patiente a été mise sous mesure hygiéno diététique

• **Observation n°11 :**

Identité :

K.K est née le 01-02-1993, de sexe féminin.

Motif d'hospitalisation : obésité

Antécédents:

- retard scolaire

Examen clinique :

- dysmorphie faciale
- strabisme oculaire
- P=38 kg, T=113 cm, IMC=29 ,75 en surpoids
- TA : 120/80 mmHg

Le diagnostic du SPW a été évoqué devant les critères suivants :

- Obésité
- retard scolaire
- dysmorphie faciale

Examens para cliniques:

-cortisol urinaire de 24h=65

-chol T= 1,86, TG=1,23

-examen ophtalmo (01-08-2001) : bon reflexe photo moteur, Fond d'œil normal aux deux yeux

Evolution:

A été marquée par l'installation d'une HTA

On l'avait mise sous règles hygiéno diététique

II Résultats analytiques :

1. Age :

L'âge moyen de nos patients était de 7,2 ans, les âges extrêmes se situaient entre 0 à 17 ans.

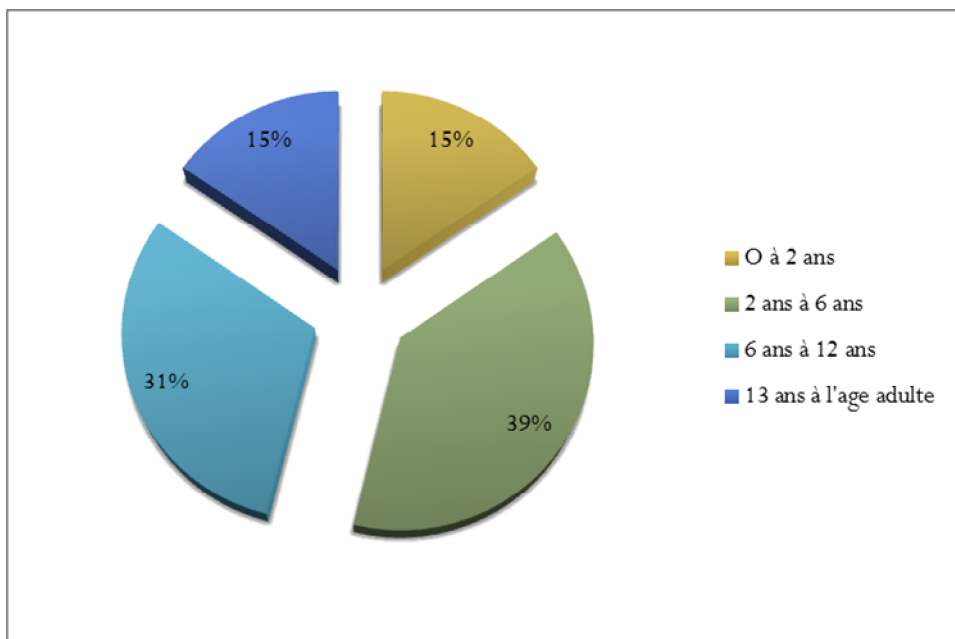


Figure 2 : Répartition des patients par tranches d'âge en fonction de l'âge d'admission

2. Sexe :

Parmi nos 13 malades, 10 sont de sexe masculin soit (77%) et 3 cas de sexe féminin soit (23%), avec un sexe ratio de 3,3 en faveur du sexe masculin.

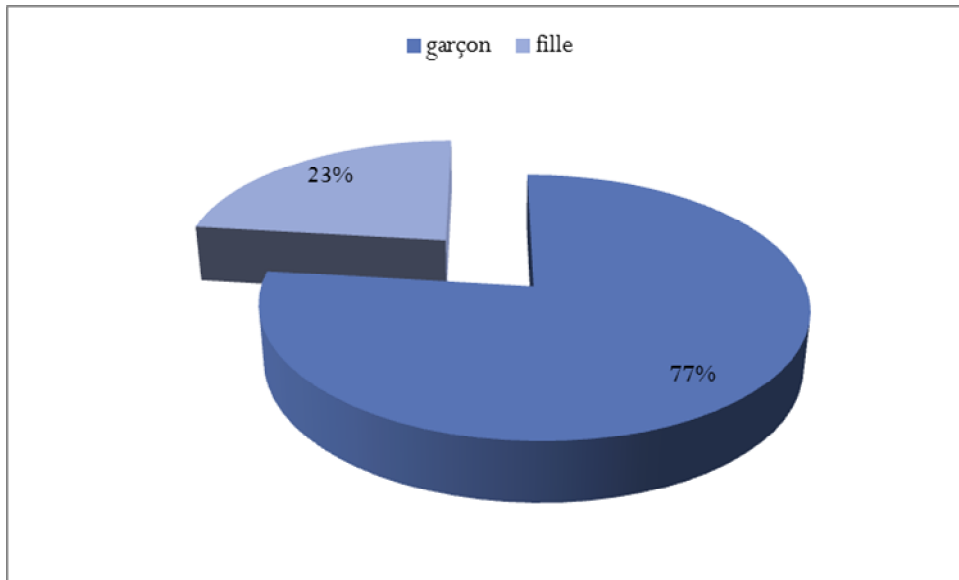


Figure 3 : répartition des patients selon le sexe

3. Circonstances de découverte :

Les symptômes qui ont motivé les parents à consulter étaient :

a) Obésité :

Dans notre série, nous avons constaté que ce symptôme a motivé la consultation chez 11 enfants soit 78,33 % des cas.

b) Retard statural :

Le retard statural était présent chez 6 malades soit 46,15% des cas

c) Hypotonie néonatale :

Parmi nos 13 cas, 11 malades avaient une hypotonie néonatale soit 66,6% des cas

d) Hypogonadisme /retard pubertaire :

Retrouvé dans 11 cas soit 66,6 % des cas

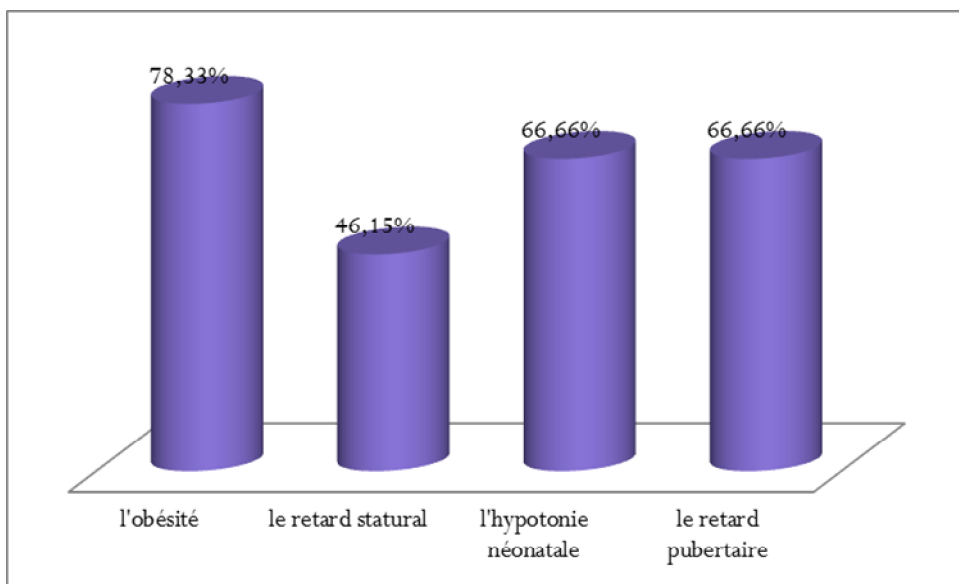


Figure 4 : figure illustrant les circonstances de découverte

4. Critères de diagnostic :

Le diagnostic est évoqué à partir des manifestations cliniques du SPW qui sont très variables de la naissance à l'âge adulte.

L'étude génétique était réalisée chez 6 cas, elle a permis de mettre en évidence les mécanismes génétiques en cause.

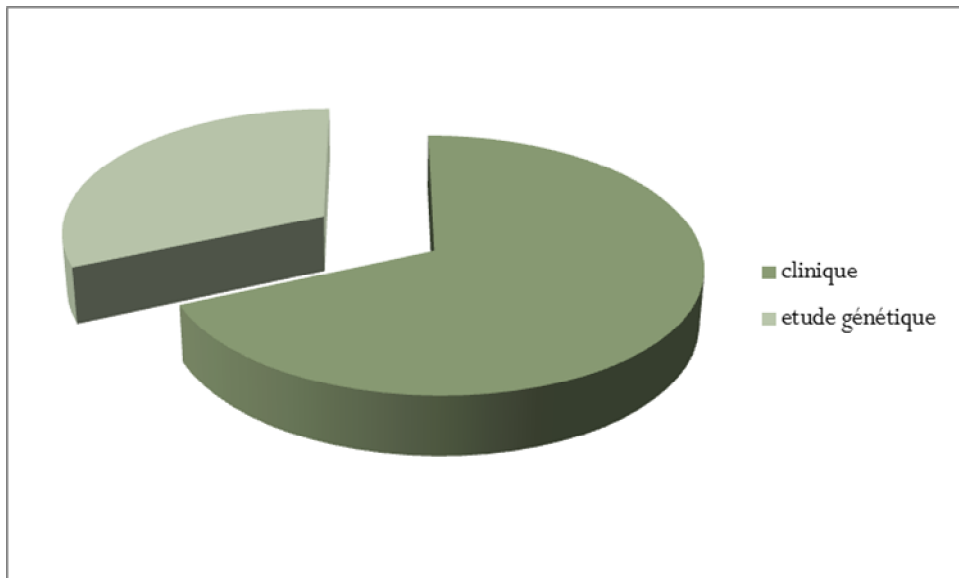


Figure 5 : critères diagnostiques du SPW

Tableau I : Manifestations cliniques du SPW en fonction des tranches d'âge

	Signes cliniques	Nombre de cas
De la naissance à 2 ans	-hypotonie -difficulté à s'alimenter	-11/13 -2/13
De 2 ans à 6 ans	-hypotonie -retard global du développement	-11/13 -6/13
De 6 ans à 12 ans	-retard du développement -hyperphagie -obésité -difficulté d'apprentissage	-6/13 -11/13 -11/13 -12/13
De 13 ans à l'âge Adulte	-hyperphagie -Hypogonadisme -trouble du comportement	-11/13 -12/13 -11/13

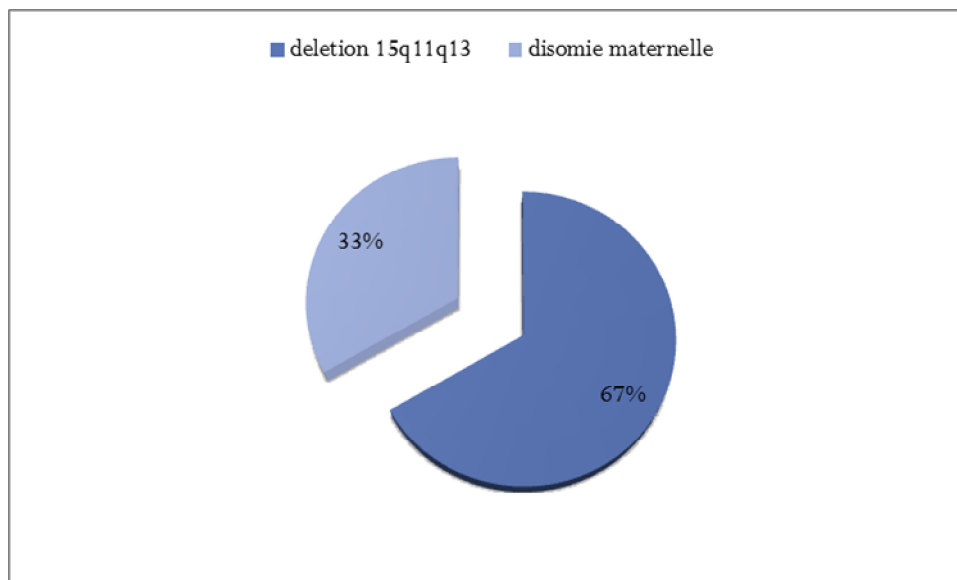


Figure 6 : données de l'étude génétique

5. Les complications :

- De l'obésité :

Parmi nos 13 malades un patient a présenté un diabète, 3 patients ont développé une HTA, 3 cas de dyslipidémies et 3 cas d'apnée de sommeil

- Orthopédiques :

Dans notre étude 4 enfants ont présenté une scoliose et un enfant a développé une épiphysiolyse de la tête fémorale

6. La prise en charge :

-Diététique : Elle représente la première étape du traitement du SPW, tous nos patients en ont bénéficié mais il y'avait aucun effet bénéfique

-Activité physique a été instaurée chez tous nos malades

-Psychologique Parmi les cas de notre étude, on a compté 3 malades ayant bénéficié d'un suivi psychiatrique

-Orthophonique été indiqué chez un seul patient

-Endocrinienne :

- Un seul patient a été traité par l'hormone de croissance à raison de 0,03 mg/kg/j

- Un seul patient a bénéficié d'une hormonothérapie : la Testostérone : ANDRACTIM

-Chirurgie d'abaissement testiculaire : Parmi les malades de notre étude, on a compté 5 garçons présentant une cryptorchidie qui ont été tous opérés.

Pour un malade l'indication opératoire a été posée mais refusé du fait de l'importance de l'obésité

7. L'évolution :

Dans notre étude on a constaté que la non adhérence aux MHD a été la cause principale du gain pondéral

L'évolution du cas de l'enfant traité par GH a été marquée par une reprise de la croissance de plus de 6cm/an et un IMC stable

Le TTT par testostérone a permis l'induction de la puberté chez un garçon âgé de 15 ans

La courbure s'est aggravée chez les 4 enfants ayant présenté une scoliose

Un cas de décès chez un nourrisson de 5 mois a la suite d'un épisode infectieux traité comme infection urinaire

Troubles du comportement persistants chez tous nos malades



Discussion

I Données épidémiologiques :

Le SPW est une maladie rare, il affecte entre 350 000 et 400 000 personnes dans le monde entier[2][7].

Selon les auteurs, sa fréquence est estimée à une naissance sur 20 000 à 25 000[8].

Bien que les estimations de prévalence varient selon les études[9][10], ce qui est probablement attribuable à l'utilisation de différentes méthodes pour l'identification de cas, Cette prévalence semble être la même quels que soient le sexe, l'origine géographique et la classe socio-économique[11][12]

Tableau II : la prévalence mondiale du SPW

Auteurs	Pays	Prévalence
Burd L, Vesely B, Martsof J, Kerbeshian J(1990)	Les états unis	1/16,062[13]
Butler MG (1990)		1 / 25,000 [14]
Akefeldt A, Gillberg C, Larsson C (1991)	Suède	1 / 8 000 [15]
Ehara H, Ohno K, Takeshita K (1995)	Japon	1 / 16 000[16]
Lionti T, Reid SM, White SM, Rowell MM (2014)	Australie	1/15 830 [17]
Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K, Mortier G, Devriendt K, Legius E, Fryns JP (2004)	Flandre	1 /27 000 [9][18]
Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H (2001)	Royaume uni	1/ 45 000[19][12]

II Données génétiques

La cause du SPW est un remaniement génétique, le plus souvent accidentel, entraînant l'absence ou la perte de fonction de gènes localisés dans la région q11-q13 de la copie paternelle du chromosome 15 (q désigne le bras long du chromosome).

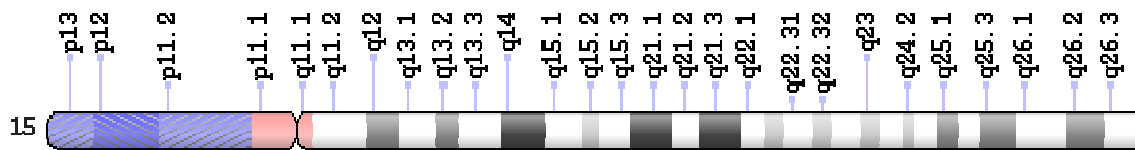


Figure 7 : Représentation schématique de l'emplacement des gènes sur le chromosome 15

Dans le SPW, les allèles maternels sont silencieux et c'est l'absence d'expression des allèles paternels qui va permettre l'expression de la maladie[20]. Ceci correspond au phénomène d'empreinte génomique parentale[21], les allèles des gènes localisés dans cette région 15q11-q13 n'ont pas les mêmes fonctions sur les chromosomes maternel et paternel mais les deux sont requis pour un développement normal.

Tableau III : Comparaison des différents types de gènes entre une personne typique et une personne atteinte du SPW

Personne type	Personne atteinte du SPW
Mère : gène silencieux	Mère : gène silencieux
Père : gène fonctionnel	Père : gène silencieux

Quatre types d'anomalies conduisent à la non-expression de ces gènes[22][23]:

- **Une micro délétion chromosomique** (70 % des cas) : absence de la région q11-q13 sur le chromosome 15 d'origine paternelle. Deux types de délétions ont été mises en évidence récemment, de **type I** et de **type II**, la première étant la plus longue[24]; il existe d'autres types de délétions, plus rares.

La région concernant le syndrome de Prader-Willi est représentée en bleu sur la **figure 8**.

Les lignes verticales BP1, BP2 BP3 BP4 et BP5 indiquent les lieux de coupure lors de la délétion d'une partie de cette séquence. La délétion de type I s'étend de BP1 à BP3, la délétion de type II s'étend quant à elle de BP2 à BP3. En de rares occasions, il y aura un point d'arrêt à BP4 ou BP5[22][24].

Des études récentes ont montré que la perte du matériel génétique entre BP1 et BP2 augmente la gravité des manifestations psychologiques et comportementales observées dans ce syndrome[25]. Le recours à d'autres techniques comme l'**analyse en série de l'expression des gènes (SAGE)** est nécessaire pour comprendre cette différence de comportement entre les délétions de type I et de type II

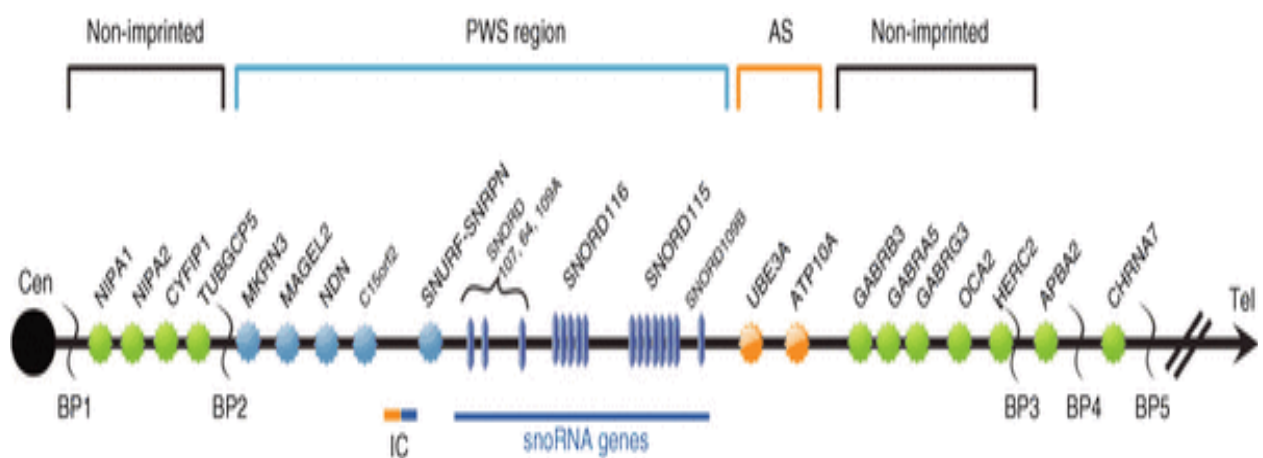


Figure 8 : Représentation schématique de la région 15q11-q13 du chromosome 15 et des lieux de coupure lors des délétions [23]

- **Une disomie uni parentale maternelle** (25 à 30% des cas) : absence du chromosome 15 paternel (au minimum dans la région q11-q13) avec présence de deux exemplaires de celui d'origine maternelle.

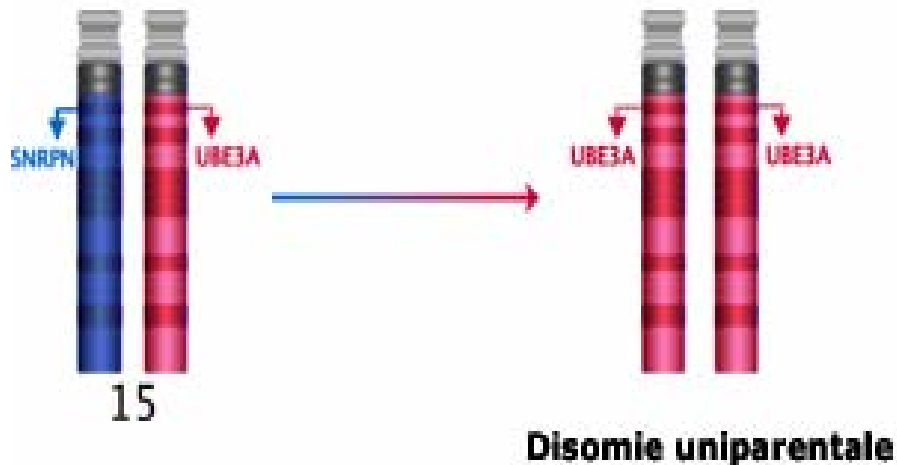


Figure 9 : schéma illustrant la disomie uni parentale maternelle du chromosome 15 [26]

Le SNRPN qui est transcrit normalement à partir du chromosome 15 paternel ne pourra pas s'exprimer, bien qu'il soit physiquement présent sur l'ADN. Les deux chromosomes 15 expriment UBE3a puisqu'ils sont porteurs tous les deux d'une empreinte maternelle.

- **Une mutation du centre d'empreinte génétique** sur le chromosome 15 d'origine paternelle entraîne la mise en place d'une empreinte de type maternel dans cette région, bien qu'il soit transmis via une lignée germinale masculine. Dans ce cas le chromosome transmis par le père n'exprimera pas SNRPN mais UBE3a. Ceci aboutit à la même situation que la disomie uni parentale, bien que les deux chromosomes soient hérités des deux parents, ce qui rend les gènes inactifs (1à 2%).

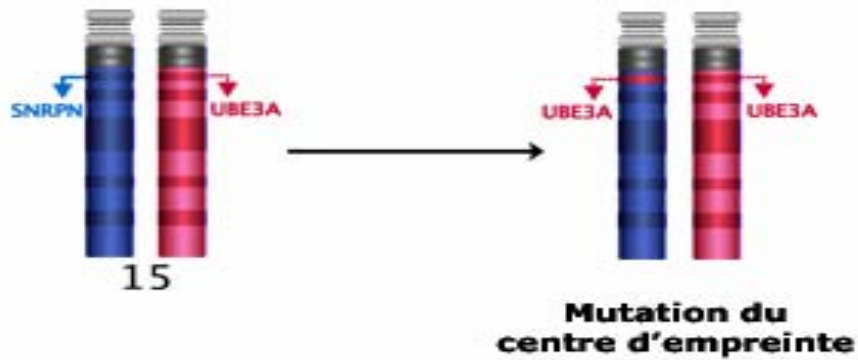


Figure 10 : schéma représentant une mutation du centre d'empreinte du chromosome 15[27]

- Une **translocation** (rares cas) impliquant la région q11-q13 du chromosome 15.

Des facteurs environnementaux semblent contribuer à l'incidence des anomalies chromosomiques associées à ce syndrome. Le risque de disomie maternelle (liée à une anomalie de la division cellulaire) s'accroît avec un âge maternel élevé [28][29][30][31][32]

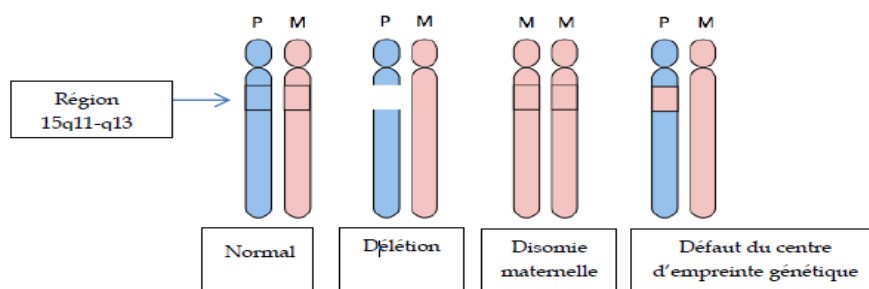


Figure 11 : Mécanismes génétiques à l'origine du SPW

III Diagnostic

1 Age de diagnostic :

Grâce à un travail de sensibilisation mené par Tauber[33] auprès des néonatalogues en France, l'âge médian de diagnostic est aujourd'hui de 2 mois.
[34]

Dans notre série l'âge moyen est de 7,2 ans ce qui est très supérieur à la moyenne.

2 Critères cliniques

Les critères de diagnostic établis en 1993 par Holm[35] avait pour but de permettre un diagnostic clinique éventuellement étayé par les tests génétiques .ces critères devaient être assez stricts pour éviter les faux positifs et assurer que les tests génétiques se faisaient sur des diagnostics certains

Tableau IV : SPW consensus sur les critères de diagnostic, établi par Holm en 1993

Les signes majeurs

1. hypotonie néonatale d'origine centrale avec une faible succion, s'améliorant progressivement avec l'âge
 2. difficultés alimentaires dans la première année de vie, pouvant nécessiter le recours au gavage, avec une mauvaise prise de poids et des difficultés « d'élevage »
 3. prise de poids trop rapide par rapport à la taille (traversée deux couloirs) entre l'âge de 12 mois et de 6 ans ; obésité d'origine centrale
 4. traits caractéristiques du visage, dolichocéphalie, visage étroit ou rétraction bi frontale, yeux en amande, bouche petite avec une lèvre supérieure fine et des commissures tombantes (3 de ces caractéristiques au moins)
 5. hypogonadisme avec selon l'âge : a. hypoplasie génitale (Garçons : hypoplasie scrotale, cryptorchidie, micro-pénis, petits testicules ; Filles : absence ou hypoplasie sévère des petites lèvres et/ou du clitoris) b. retard pubertaire (en l'absence de traitement substitutif) après l'âge de 16 ans (Garçons : petites gonades, peu ou pas de barbe et de pilosité corporelle, absence ce mue. Filles : menstruations rares ou absentes)
 6. retard psychomoteur global chez les enfants de moins de 6 ans. Déficience intellectuelle modérée et difficultés d'apprentissage chez les enfants plus âgés
 7. hyperphagie, recherche constante de nourriture, obsessions alimentaire
 8. délétion 15q11-13 sur un caryotype haute résolution, ou toute autre anomalie cytogénétique ou moléculaire dans la région du SPW, ainsi qu'une disomie maternelle.
-

Les signes mineurs

- 1. diminution des mouvements fœtaux ou nourrisson hypotonique ou cri faible, s'améliorant avec l'âge.**
 - 2. troubles du comportement caractéristiques : accès de colère, violents sauts d'humeur, comportement obsessionnel et compulsif, tendance à tout argumenter, à être en opposition, rigide, manipulateur, possessif, et têtu ; accès de persévérations, vols et mensonges (5 de ces caractéristiques au moins)**
 - 3. troubles du sommeil et apnées du sommeil**
 - 4. petite taille à l'âge de 15 ans en comparaison avec le terrain familial (en l'absence de traitement par hormone de croissance)**
 - 5. hypo pigmentation, cheveux et peau clairs par rapport à la famille**
 - 6. petites mains (< 25^{7ème} percentile) et / ou pieds (<10^{ème} percentile) par rapport à leur taille**
 - 7. mains étroites avec un bord cubital rectiligne**
 - 8. anomalies oculaires : strabisme, myopie**
 - 9. salive épaisse avec des dépôts au niveau des commissures labiales**
 - 10. difficultés articulaires**
 - 11. lésions de grattage cutané**
-

Les signes associés : pouvant consolider le diagnostic

- 1. une diminution de la sensibilité à la douleur**
 - 2. une diminution du réflexe de vomissement**
 - 3. des troubles de la régulation thermique**
 - 4. une scoliose et / ou une cyphose**
 - 5. une ménopause précoce**
-

Pour évaluer le score, les signes majeurs valent 1 point chacun. Les critères mineurs valent 1/2 point chacun.

Les signes associés augmentent la certitude du diagnostic, mais ne sont pas comptabilisés dans le score.

➤ **Pour les enfants de moins de 3 ans** : 5 points sont nécessaires au diagnostic, dont 4 doivent venir des signes majeurs.

➤ **Pour les enfants de plus de 3 ans et les adultes** : Un score total de 8 points est nécessaire pour le diagnostic, les signes majeurs doivent représenter au moins 5 points du total.

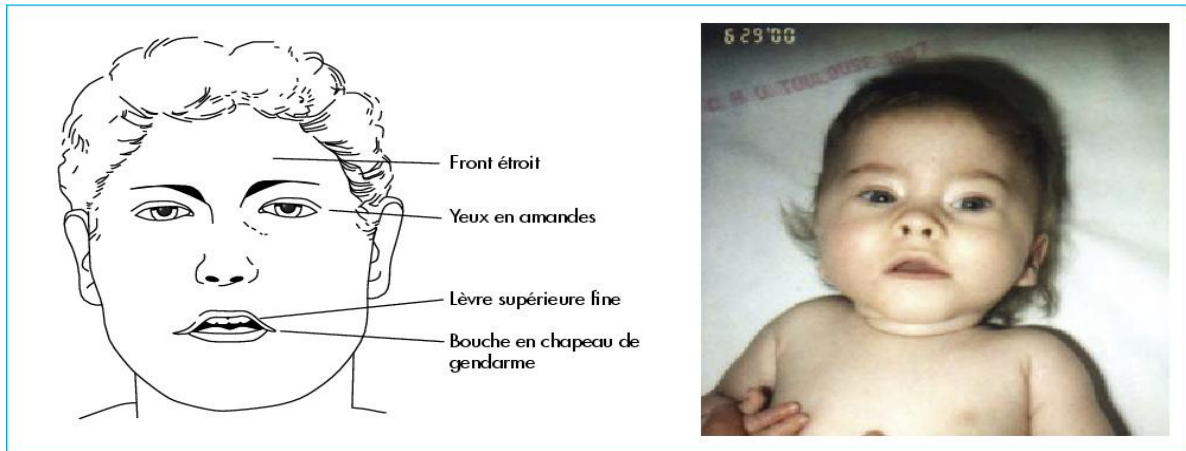


Figure 12 : Dymorphie faciale de personnes atteintes du SPW[36]



Figure 13 : Enfant hypotonique à la naissance

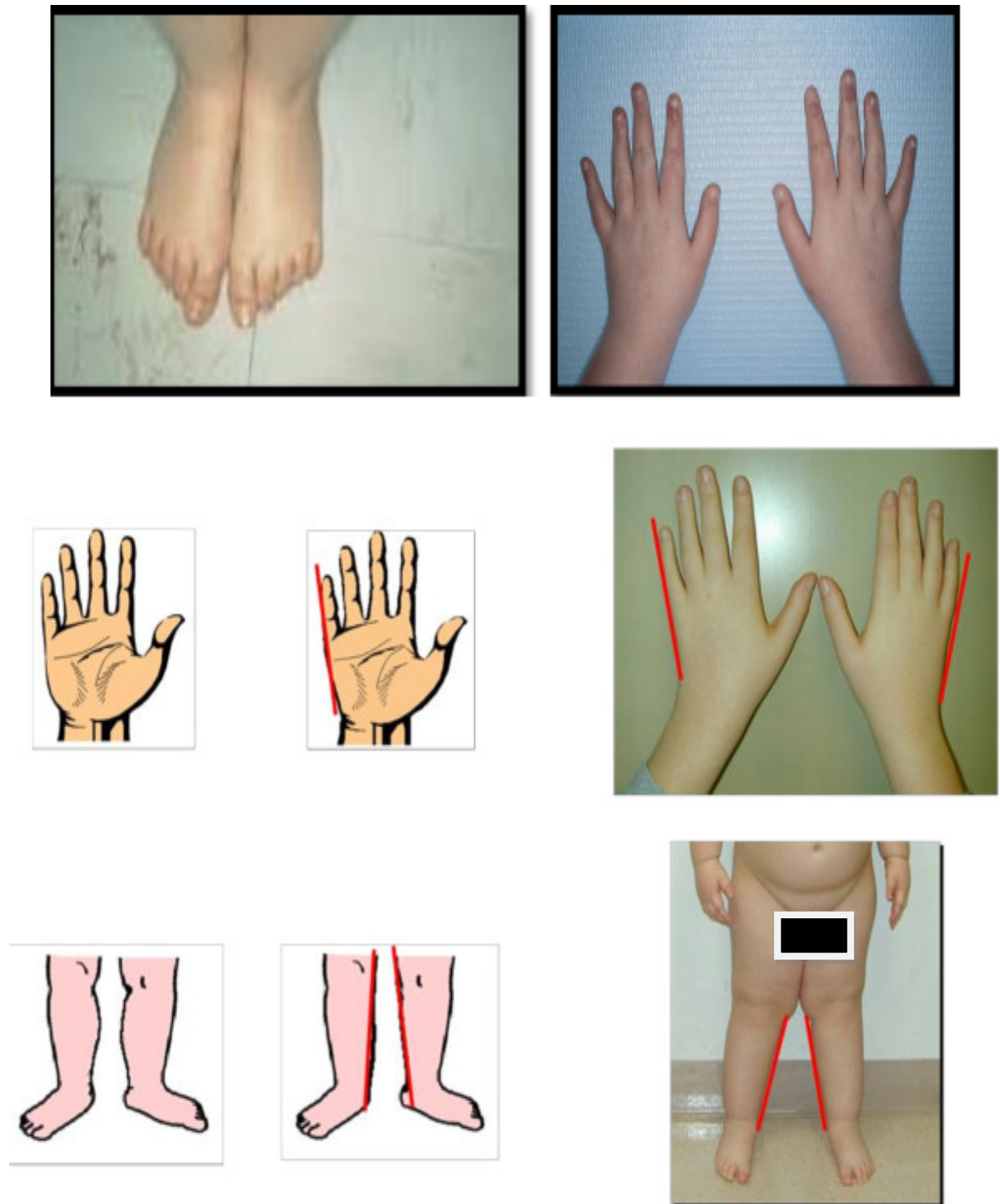


Figure 14 : Portraits des mains et pieds d'une personne atteinte du SPW[37][38]

Maintenant que les tests génétiques sont accessibles et fiables pour le SPW, la problématique est inversée. Les critères cliniques doivent permettre de suspecter le diagnostic qui sera confirmé par les tests génétiques.

En effet, en s'appuyant sur les anciens critères de diagnostic de 1993, 17% des patients avec un SPW confirmé par la génétique n'atteignent pas un score suffisant. Cette constatation a conduit Gunay-Aygun en 2001[39], à considérer que les anciens critères étaient trop restrictifs et qu'il convenait de publier de nouveaux critères[4], permettant de définir les circonstances dans lesquelles un test génétique devait être pratiqués (Tableau V).

Tableau V : Suggestion de nouveaux critères devant conduire à faire une recherche génétique de SPW, établis par Gunay-Aygun en 2001

De la naissance à l'âge de 2 ans	1. L'association d'une hypotonie et d'un faible réflexe de succion
De 2 à 6 ans	<ol style="list-style-type: none">1. hypotonie associée à un antécédent de faible réflexe de succion2. retard global de développement
De 6 à 12 ans	<ol style="list-style-type: none">1. antécédent d'hypotonie avec faible réflexe de succion (fréquemment l'hypotonie persiste)2. retard global de développement3. alimentation excessive (hyperphagie ; obsession de la nourriture) avec obésité centrale si pas de prise en charge
De 13 ans et à l'âge adulte	<ol style="list-style-type: none">1. difficultés cognitives ; habituellement retard mental modéré2. alimentation excessive (hyperphagie ; obsession de la nourriture) avec obésité centrale si pas de prise en charge3. hypogonadisme d'origine hypothalamique et/ou troubles du comportement typique (incluant des accès de colère et des traits obsessivo-compulsifs)

Dans notre série de 13 malades, on a diagnostiqué :

2 cas au cours de la période néonatale et ils répondaient aux 2 critères sus cités

9 cas au cours de la période d'enfance (de 2ans à 12 ans) : l'obésité était le signe le plus constant chez nos malade ils présentaient tous un antécédent d'hypotonie néonatale, le retard du développement psychomoteur était quasi constant

2 cas de l'adolescence à l'âge adulte : ont présenté les critères décrits plus haut

3 Diagnostic génétique :

Pour le SPW, la recherche de diagnostic se fait sur des éléments cliniques mais la confirmation repose de nos jours sur une analyse génétique.

Il est fondamental d'établir un diagnostic de certitude non seulement pour l'enfant atteint afin qu'il bénéficie d'une prise en charge spécifique et précoce, mais aussi pour la famille car le risque de récurrence dépend du mécanisme génétique sous-jacent.

Dans notre série, l'étude génétique a été réalisé chez 6 patients : dans 4 cas la cause était une micro délétion 15q11-q13 soit 66,66% des cas, et dans 2 cas il s'agissait d'une disomie uni parentale maternelle soit 33,33% des cas

4 Démarche diagnostic

Deux démarches diagnostiques sont reconnues par l'American Society of Human Genetics et American college of Medical genetic[40] :

La 1^{ère} démarche consiste à confirmer le diagnostic de SPW, sans préjuger de sa cause, par une étude de la méthylation de la région 15q proximale (PCR ou Southern blot). Dans un deuxième temps, le recours à des examens spécifiques (hybridation in situ en fluorescence ou FISH pour la délétion, marqueurs microsatellites pour la disomie et les mutations d'empreinte), permettent de préciser le mécanisme moléculaire de la maladie dans la famille concernée.

La 2^{ème} démarche débute par une étude en cytogénétique (FISH) plutôt que par la biologie moléculaire. Dans les situations de délétions, rencontrées dans plus de 2/3 des cas, cette approche permet simultanément d'établir définitivement le diagnostic et de préciser le mécanisme moléculaire sous jacent. Néanmoins il faut compléter la recherche en cas de négativité devant un tableau clinique évocateur. Il serait dommage devant un nouveau-né hypotonique d'éliminer par erreur le diagnostic évoqué du fait d'un résultat négatif de FISH.

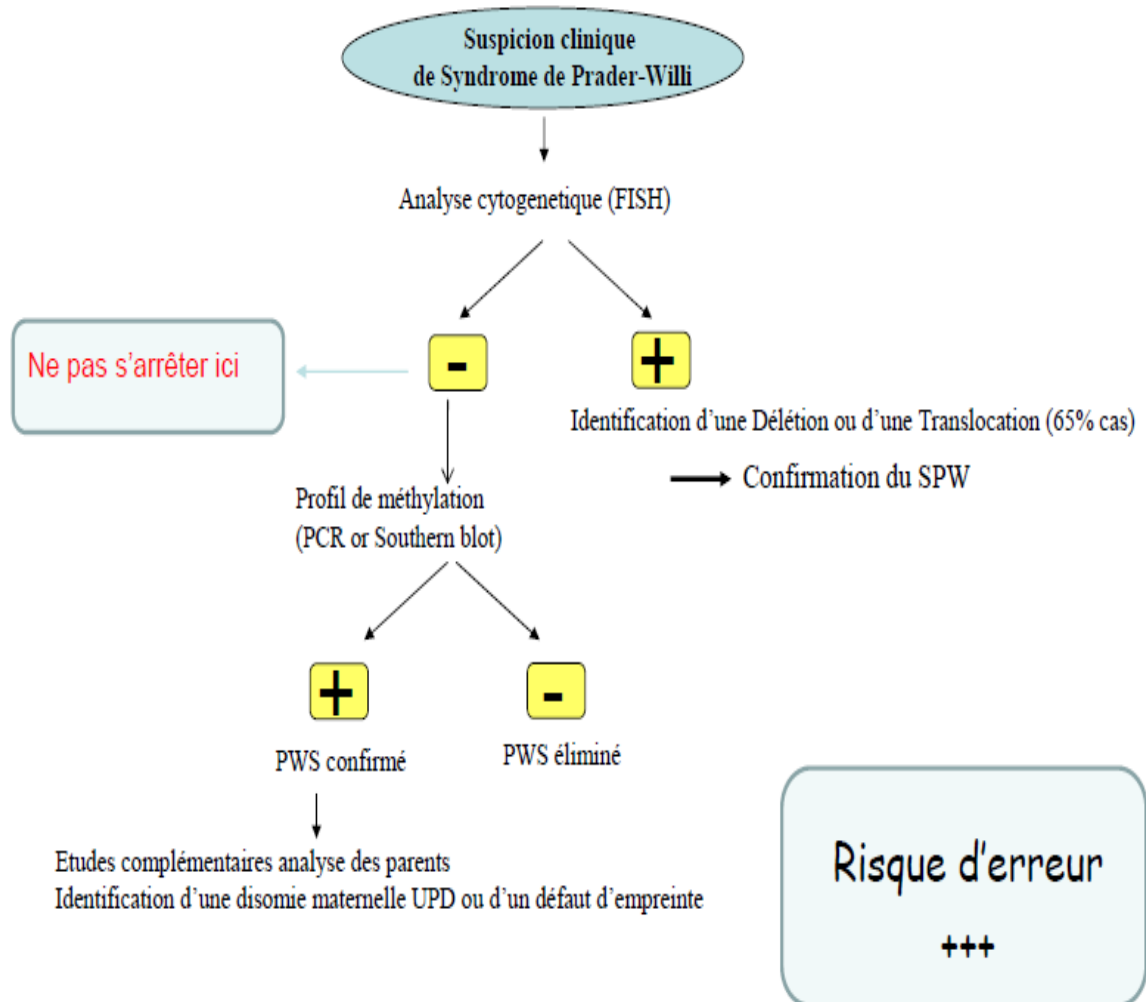


Figure 15 : démarche diagnostic devant un SPW[33]

5 Conseil génétique et diagnostic anténatal

✚ Dans la majorité des cas, le SPW est sporadique, mais le conseil génétique dépend du type d'anomalie génétique retrouvée.

La situation d'un faible risque de récurrence, moins de 1%, est la plus fréquente. C'est le cas pour une micro délétion interstitielle d'origine paternelle ou pour une disomie maternelle survenues de novo. Le conseil génétique est alors rassurant pour le couple comme pour les apparentés

Le diagnostic prénatal, éventuellement justifié par le risque (très faible) de mosaïcisme germinale chez l'un des parents, peut-être proposé mais doit être discuté en prenant en compte le risque de fausse couche provoquée par le geste de biopsie du trophoblaste (de l'ordre de 1%) et d'amniocentèse (de l'ordre de 0,5%).

Tableau VI : Les fréquences et risques de récurrence pour chaque anomalie génétique responsable du SPW[41]

Anomalie	Fréquence	Risque de récurrence
Délétion	70%	De novo : <1% Hérité : risque élevé
Disomie maternelle	25 à 30 %	<1%
Défaut du centre d'empreinte génétique	Rare (1 à 3%)	De novo : <1% Hérité : risque élevé

La situation du haut risque est plus rare.

- le risque de récurrence du SPW est plus élevé s'il existe une translocation, habituellement équilibrée, présente à l'état constitutionnel chez l'un des parents (le père en général), ce qui justifie certainement une étude cytogénétique des parents de l'enfant atteint. En cas de translocation, le risque dépend du type de translocation et peut varier de moins de 1% à 50%.

- dans les rares cas d'anomalie d'empreinte, le risque de récurrence peut atteindre 50%. Dans ces situations, un diagnostic prénatal doit être proposé au couple ainsi qu'une enquête familiale pour dépister les personnes à risque.

✚ Dans le cadre d'une grossesse survenant sans antécédents familiaux de SPW, et :

. Si une amniocentèse est pratiquée devant une diminution des mouvements fœtaux et/ou un hydramnios, certains proposent de rechercher un SPW.

. la découverte fortuite, à l'occasion d'un caryotype fœtal effectué pour d'autre motif (âge maternel supérieur à 38 ans, par exemple), d'une trisomie 15 en mosaïque, d'une translocation robertsonienne impliquant un chromosome 15 ou d'un petit élément surnuméraire dérivé d'un chromosome 15 représente une situation à haut risque devant faire rechercher une disomie 15 d'origine maternelle sur l'ADN fœtal.

✚ Dans le cas exceptionnel, d'une grossesse survenant chez un sujet atteint, le risque est théoriquement le suivant.

. Dans le cas d'une personne porteuse d'une délétion

- pour un garçon : il a un risque sur deux d'avoir un enfant atteint du SPW

- pour une fille : elle a un risque sur deux d'avoir un enfant atteint d'un syndrome d'Angelman.

. Dans le cas d'une personne porteuse d'une disomie, il y a réapposition sur les deux chromosomes 15 d'origine maternelle d'une empreinte de son propre sexe, masculin ou féminin. Par conséquent, quel que soit le chromosome 15 transmis, cette empreinte sera normale. La descendance d'un adulte atteint du SPW par disomie uni parentale ne comporte en théorie aucun risque particulier.

IV La prise en charge : [42][43]

Le SPW reste une maladie incurable comme la plupart des maladies génétiques, Cependant les recherches avancent et on arrive à améliorer l'évolution de la maladie, minimiser les conséquences et ainsi diminuer les complications.

Les experts soulignent, du fait de la diversité des atteintes et des complications du SPW, la nécessité d'un diagnostic et d'une prise en charge précoce, globale et multidisciplinaire comportant un suivi endocrinien, développemental et comportemental, orthopédique, ophtalmologique, stomatologique, suivi diététique, kinésithérapie, orthophonie, psychomotricité, pratique régulière d'une activité physique et sportive, prise en charge psychologique et/ou psychiatrique.

Ces différentes compétences sont adaptées aux phases évolutives du SPW[44][4]. Les grandes étapes sont les suivantes:

- **De 0 à 3 ans** : surveillance de la croissance staturo-pondérale ; prise en charge diététique ; orthophonie (pour limiter la durée de gavage et préparer au langage) ; kinésithérapie ; traitement par hormone de croissance (initié aux alentours de 1 an) ; guidance parentale ; soutien familial.

- **Jusqu'à 10-12 ans** : prévention de l'obésité ; surveillance de la composition corporelle ; favoriser l'activité physique (à la fois pour améliorer l'hypotonie et prévenir l'obésité) ; travail sur la parole et le langage ; recherche de facteurs favorisant les apnées du sommeil et polysomnographie ; traitement par hormone de croissance ; suivi des apprentissages et de la scolarité ; prise en charge psychologique de l'enfant et de sa famille.

- **Pendant la phase pubertaire** : contrôle du poids ; si nécessaire prise en charge chirurgicale de la scoliose ; recherche d'apnée du sommeil ou d'endormissement diurne ; réévaluation de la sécrétion de GH ; induction pubertaire par hormones ; préparation de l'insertion professionnelle.

- **Chez les adolescents et les jeunes adultes** : il s'agit d'organiser le transfert des soins en service adulte (transition à la fin de l'adolescence) et de préparer l'insertion professionnelle et sociale. La poursuite du traitement par hormone de croissance a lieu s'il existe un déficit sévère en GH.

L'intérêt du suivi est d'évaluer l'évolution des patients et de dépister les complications éventuelles (somatiques et psychiques) afin de les prendre en charge, en vue d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles.

A Endocrinologie et nutrition

a) *La croissance staturale*

1 Evolution :

Un retard statural, une vitesse de croissance diminuée, un retard d'âge osseux sont fréquents dans le SPW [45]. L'existence d'un déficit en GH a été longtemps méconnue dans le SPW car la diminution de sa sécrétion était rapportée au surpoids[46].

2 Evaluation :

Le déficit en GH se confirme par 2 tests de stimulation pharmacologique qui retrouvent un pic abaissé de GH < 10 ng/ml et un taux bas d'IGF-I.

En cas de déficit confirmé, il est nécessaire d'effectuer une IRM de la région hypothalamo-hypophysaire qui peut mettre en évidence une antéhypophyse de petite taille.

3 traitement :

Plusieurs études ont montré qu'un traitement par GH prescrit aux doses substitutives habituelles a pour conséquences[47][48][49][50][51]

- une accélération staturale : le traitement débuté avant l'âge de la puberté entraîne une normalisation de la taille et un gain statural qui est de 1,8 DS après 4 ans de traitement[49].

- une diminution de la masse grasse de 8 à 25% selon les auteurs ; cet effet survient surtout la 1^{ère} année puis le pourcentage de masse grasse se stabilise entre 2 et 4 ans de traitement. Il existe une augmentation de la masse maigre qui reste diminuée par rapport à la normale

- une augmentation de la densité osseuse
- une augmentation de la dépense énergétique de base. Dans le SPW, la dépense énergétique est diminuée et augmente significativement sous traitement avec une augmentation de l'utilisation des graisses[52][53][54]
- une augmentation de l'agilité et des performances musculaires. Certains parents rapportent une amélioration spectaculaire de l'activité physique et une diminution de l'hypotonie. Ceci a été mesuré de façon objective dans certaines études à l'aide de tests de performance physique. Malgré ces améliorations la force musculaire et l'agilité restent en-dessous des normes.
- une augmentation des capacités respiratoires en partie liée à l'effet de GH sur les muscles respiratoires [50]

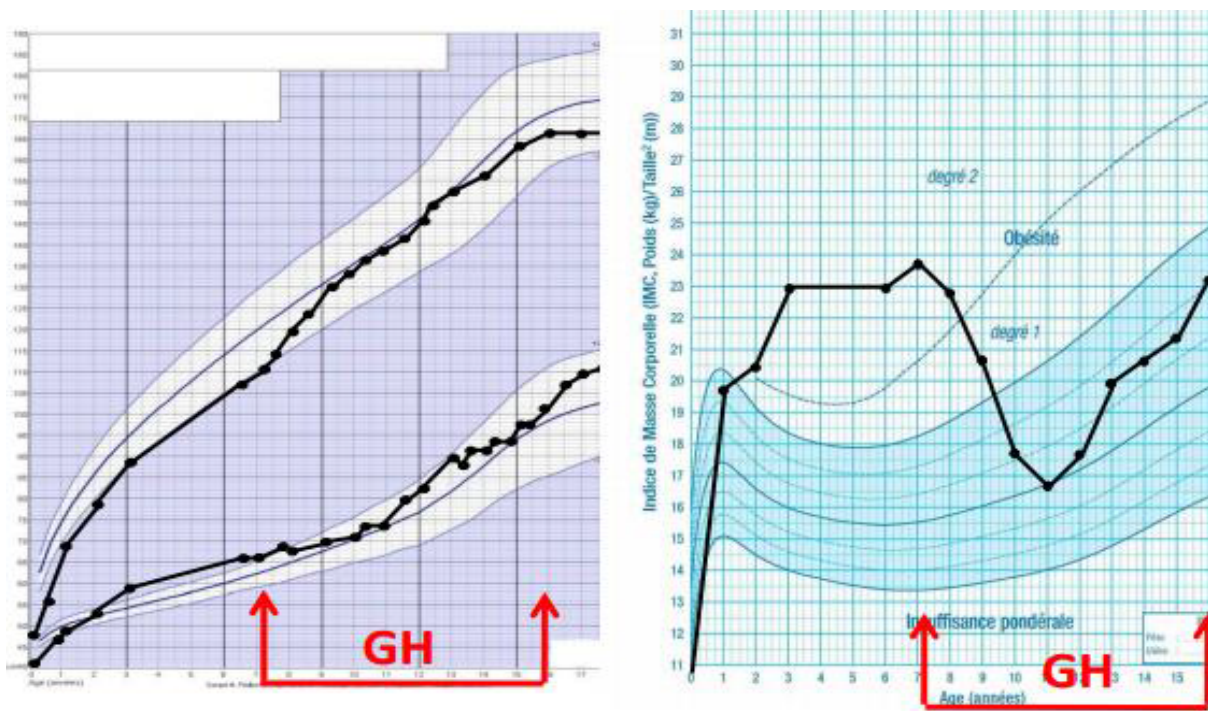


Figure 16 : Courbe de poids et de taille d'une enfant atteint du SPW et l'impact du traitement par GH[33]

L'amélioration de la croissance, de la composition corporelle, des performances physiques [51][49]parfois spectaculaires ont abouti au fait qu'aux Etats-Unis et dans la plupart des pays européens le traitement par GH puisse être prescrite dans le SPW, qu'il y ait ou non un déficit en GH[55]. Les doses recommandées sont une dose initiale de 0,5 mg/m²/jour avec une augmentation progressive de 1 mg/m²/jour[56][57][52]

En l'absence d'étude sur le traitement par GH à long terme dans le SPW, les indications du traitement par GH restent à définir précisément. Actuellement le traitement par GH peut être proposé chez l'enfant en cas :

- de retard statural ou ralentissement de la vitesse de croissance
- de prise pondérale excessive
- d'hypotonie importante

Il n'y a pas de consensus sur l'âge du début du traitement[52]. Un début très précoce vers l'âge de 3 mois est préconisé par certaines équipes pour améliorer l'hypotonie des premiers mois[58] et limiter le développement du tissu adipeux [59].

La durée du traitement reste à être confirmée, probablement jusqu'à la fin de la croissance. Si le traitement est interrompu, la croissance se ralentit, le pourcentage de la masse grasse s'élève à nouveau.

Les critères AMM imposent l'arrêt du traitement lorsque l'âge osseux est supérieur à 15 ans ou la taille supérieure à 170 cm chez le garçon, l'âge osseux est supérieur à 13 ans ou la taille supérieure à 160 cm chez la fille. Il n'y a pas actuellement de données sur l'utilisation de la GH chez l'adulte atteint de SPW.

Durant le traitement par GH le bilan glucidique doit être particulièrement surveillé, car il entraîne une résistance à l'insuline. Les enfants atteints de SPW probablement du fait de leur surpoids ont un risque plus élevé de développer un diabète de type 2. Les études ont mis en évidence une augmentation des insulïnémies sous GH[60] mais la tolérance au glucose reste normale. Il est recommandé d'évaluer la tolérance au glucose avant le début du traitement et de la surveiller ultérieurement surtout en cas de surpoids.

En cas de scoliose préexistante une aggravation de cette scoliose peut être redoutée en raison de la poussée de croissance déclenchée par la mise sous GH. Une surveillance orthopédique plus rapprochée est donc nécessaire[55].

Même si le traitement par GH normalise la croissance et améliore la composition corporelle, la masse musculaire reste diminuée, la masse grasse augmentée. D'autres mesures notamment diététiques, de rééducation physique demeurent indispensables.

Le traitement par GH doit être mis en route après avoir éliminé toute cause d'obstruction nasale par un examen ORL et au moindre doute, après avoir vérifié l'absence d'apnées centrales par une polysomnographie[52]. En effet des rares cas de décès par anomalies respiratoires ont été décrits chez des enfants atteints du SPW, traités ou non par GH[61]. Il est possible que chez ces enfants ayant de plus des fosses nasales étroites, la GH soit un facteur précipitant des difficultés respiratoires par l'hypertrophie du tissu lymphoïde qu'elle peut induire. Aujourd'hui les études ne permettent pas de conclure sur l'effet délétère de GH.

Dans notre série *Un seul patient a été traité par l'hormone de croissance à raison de 0.03 mg/kg/j, L'évolution a été marquée par une reprise de la croissance de plus de 6cm/an et un IMC stable*

b) Le poids , les troubles du comportement alimentaire et la prévention de l'obésité[45]

1 Evolution :

En période néonatale et durant les premiers mois de vie : l'alimentation par voie orale est quasi impossible. L'enfant est hypotonique, ne pleure pas, ne réclame pas, tête très mal et la prise du biberon peut durer plus d'une heure sans que la quantité ingérée soit pour autant suffisante.

Par la suite, si aucune prévention n'est faite, l'obésité devient évidente entre 3 et 5 ans. Elle a une distribution généralisée, épargnant seulement la partie distale des doigts et l'étage supérieur de la face.

Au moyen d'un processus rigoureux d'études longitudinales, sept phases nutritionnels distincts et sous-phases ont été décrits dans le SPW[62][63]

- **La phase 0** : se produit in utero avec une diminution des mouvements fœtaux avec un RCIU, le nourrisson est hypotonique et non obèses.
- **Sous-phase 1A** (âge médian de 0 à 0,75 ans) est caractérisée par un manque d'appétit et un gain de poids.
- **Sous-phase 1b** (0,75-2,08 ans) le bébé est en croissance constante avec amélioration de son appétit.
- **La deuxième phase** principale se produit lorsque le poids commence à augmenter Cela commence généralement entre 18 et 36 mois d'âge.

- **Sous-phase 2a** (2,08-4,50 ans) Au cours de cette phase, les enfants n'ont pas une augmentation de l'appétit ou un intérêt accru dans les aliments..

- **Sous-phase 2b** (4,5-8,0 ans) une augmentation de l'appétit et intérêt pour chercher les aliments, mais n'ont pas encore l'appétit insatiable

- **La troisième phase** (8,0 ans à l'âge adulte) est marquée par l'association d'un appétit insatiable avec des comportements agressifs à la recherche d'aliments. Il s'agit de la phase classique que la plupart des gens associent généralement au SPW, mais son apparition est en fait très variable, Il peut apparaître dès l'âge de 3 ans ou plus tard qu'en 15 ans.

- **La quatrième phase** survient à l'âge adulte lorsqu'une personne qui était préalablement à la phase 3 n'a plus un appétit insatiable. La plupart des individus adultes atteints de ce syndrome n'ont pas encore saisi cette phase, et risquent de ne jamais le faire.

Phase	Description	Median Age of Onset
0	Decreased fetal movement and lower birth weight	In utero
1a	Hypotonia with difficulty feeding	0-9 months
1b	No difficulty feeding and growing appropriately	9-25 months
2a	Weight increasing without increase in appetite or excessive calories	2.1-4.5 years
2b	Weight increasing with an increase in appetite	4.5-8 years
3	Hyperphagic, rarely feels full	8 years - adulthood
4	Appetite no longer insatiable	adulthood

Figure 17 : Phases nutritionnelles dans le Syndrome de Prader-Willi[62]

D'un côté les patients atteints du SPW ont des besoins énergétiques réduits en raison de la diminution du métabolisme de base[64] ; et de l'autre ils ont un déficit de la sensation de satiété avec une faim permanente. Le seuil de la satiété est plus élevé chez les personnes atteintes du SPW et cette satiété est beaucoup moins durable. Mis dans la situation de pouvoir consommer spontanément ils ingèrent de 5 à 6000 kcal par jour [65]

Les accès de boulimie sont donc incontrôlables et l'hyperphagie est un problème permanent. Mais l'importance des troubles du comportement alimentaire est variable (modérés dans 1/3 des cas, majeurs dans 2/3 des cas)

Les données actuelles suggèrent que le comportement alimentaire dans le SPW est un phénomène complexe qui implique une dysfonction de la satiété et pas de faim excessive[66].

Les préférences alimentaires, les choix et les comportements alimentaires ainsi que l'impact de ces activités sur la gestion de l'obésité dans le SPW restent encore mal compris et nécessitent une étude plus approfondie à l'aide de méthodologies et d'outils validés.

Certains enfants s'arrêtent de manger sur simple demande des parents, d'autres mettent en place de véritables stratégies pour avoir accès à la nourriture (vols, mensonges, stockages de nourriture, visite au réfrigérateur pendant la nuit avec même l'absorption d'aliments encore congelés, ingestion d'aliments pour animaux ...)

2 Traitement

. Dans les premiers mois de vie

Le recours au gavage gastrique est souvent nécessaire pendant les 3 à 4 premiers mois de vie. Mais l'alimentation doit autant que possible se faire par la bouche (tétines usagées à trous larges, biberons cuillères prévus pour les fentes labio-palatines). Il est nécessaire de prévoir un bilan orthophonique précoce, éventuellement suivi d'une rééducation. Ce soutien permet de stimuler la motricité bucco-faciale et d'assurer une guidance parentale des troubles de la déglutition.

Il est important de préparer l'avenir par une éducation alimentaire précoce :

- . Habituer l'enfant à aimer boire de l'eau pure
- . Ne pas développer son goût du sucré et du gras
- . Trouver d'autres modes de récompense que le bonbon ou le gâteau.

La prévention de l'obésité doit être une priorité. Il est nécessaire de commencer précocement car la constitution d'un stock d'adipocytes plus important dans le premier âge est de moins bon pronostic pour le poids à l'âge adulte. Traiter l'obésité, c'est d'abord essayer de la prévenir. Le suivi pondéral doit être régulier avec une courbe de poids et le calcul de l'IMC.

Plusieurs types d'actions sont possibles :

- diminuer les apports caloriques par un régime strict à vie. Les besoins caloriques pour une personne atteinte du SPW sont les suivants : 8 à 11 kcal par centimètre de taille [67] permet de maintenir le poids et 7 à 8 kcal par centimètre de taille permettent en général une perte de poids lente. une étude faite a montré qu'un régime alimentaire prescrit et contrôlé à partir d'un âge de 14 mois, a abouti à une normalisation de l'IMC à l'âge de 10 ans et à une diminution considérable de l'hyperphagie [67]. Pour un adulte atteint du SPW il convient de lui proposer un apport calorique moyen de 1200 à 1500 kcal/24h.

Toute nourriture ou argent doivent être inaccessibles et mis sous clef. Il est conseillé d'étendre le mode d'alimentation à l'ensemble de la famille afin d'éviter les frustrations, limiter les sources de troubles du comportement et d'accès de colère[43][68]. Lorsque les enfants atteints du SPW se sentent en

sécurité autour des aliments, leur niveau global de stress et d'anxiété sont réduits et leur comportement est améliorée[69]

- augmenter la dépense calorique en agissant sur la masse musculaire et le métabolisme de base[70] : il convient de favoriser l'exercice musculaire et la pratique de sports adaptés tel que la natation ou la bicyclette en raison de la surcharge pondérale et de l'hypotonie sous jacente, les patients atteints du SPW ont tendance à limiter leurs activités physiques.

- agir sur la sensation de satiété :

. La pose d'un anneau gastrique est contre-indiquée car elle impose le suivi scrupuleux d'un régime qui est difficile chez ces patients ayant des compulsions alimentaires. Par ailleurs elle présente des dangers propres au SPW en raison de la diminution des vomissements et du risque de dilatation aiguë de l'estomac.

. la chirurgie gastrique: Dans l'obésité commune cette intervention entraîne une perte de poids importante et une diminution des taux circulants de ghreline chez l'adulte obèse[71]. Ceci a été également démontré par une étude menée en Arabie saoudite chez des enfants atteints du SPW [72], Les chirurgiens ont pratiqué une gastrectomie en manchon (sleeve gastrectomy) , qui consiste à retirer une grande partie de l'estomac. Cette technique présente le double avantage de réduire la capacité d'absorption d'aliments, tout en réduisant la production d'une hormone de l'appétit qui est la ghreline[73] .

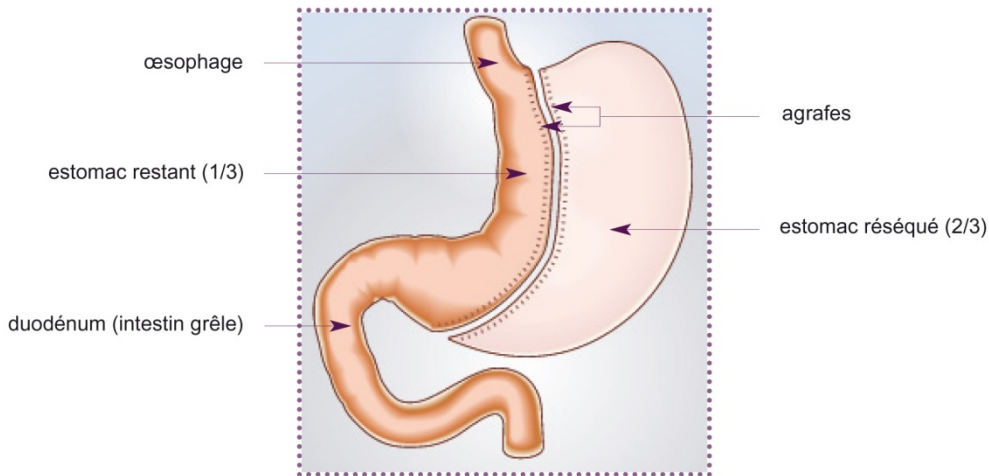


Figure 18 : la gastrectomie en manchon ou la sleeve gastrectomy [74]

Au début de l'étude, les enfants avaient un IMC moyen de 46,2, ce qui les place dans l'obésité morbide. Et de ce fait, ils souffraient tous de maladies associées à leur surpoids : apnée du sommeil, dyslipidémie, hypertension, diabète de type 2.

Mais au terme de l'étude, tous les patients ont connu une perte de poids significative et ce, sans complication majeure. « La majeure partie de la perte de poids survient dans les deux premières années suivant la chirurgie, et les patients ont réduit leur prise alimentaire et se sentaient comblés par de plus petites quantités d'aliments, grâce à la moindre capacité de l'estomac » [72]

Dans notre série de 13 cas, seulement 2 malades ont été diagnostiqués et pris en charge à la naissance (gavage gastrique), tous nos patients ont bénéficié d'une prise en charge diététique avec la mise en place d'une activité physique.

L'évolution a été marquée par la non adhérence aux mesures hygiéno-diététiques et donc une prise pondérale chez tous nos malades.

c) L'hypogonadisme

Les patients atteints d'un SPW ont un hypogonadisme qui a un début prénatal et qui se confirme ultérieurement par un développement pubertaire retardé et incomplet[75][76].

Durant l'enfance chez le garçon une ectopie testiculaire est très fréquente nécessitant une chirurgie d'abaissement testiculaire au cours des 2 premières années de vie [77][56]. Une pilosité pubienne et axillaire apparaît parfois précocement mais elle reste peu fournie (Tanner 2-3). Les testicules sont de petite taille, la verge infantile. Une gynécomastie peut être présente, aggravée par le surpoids.

Chez les jeunes filles on observe habituellement un développement mammaire spontané et parfois des menstruations qui sont alors retardées, irrégulières et de faible abondance. Des exceptionnelles grossesses ont été rapportées.

La physiopathologie de l'hypogonadisme est toujours incertaine[78]. Il a été classiquement considéré comme d'origine hypothalamique, semblable à l'étiologie de nombreuses autres manifestations du SPW. Toutefois, des preuves récentes ont montré qu'il est d'origine périphérique [79]

A l'âge de la puberté l'absence de progression des signes pubertaires impose un bilan qui retrouve des taux bas de testostérone chez le garçon [80], des taux bas d'œstradiol chez la fille[81]. Le test au LHRH montre le plus

souvent une réponse insuffisante des gonadotrophines LH et FSH mais il peut être normal compatible avec un déficit partiel d'origine hypothalamique.

La persistance de taux bas de testostérone ou d'œstradiol justifie un traitement hormonal substitutif[56]. Ce traitement permet un développement pubertaire complet ; il améliore la minéralisation osseuse et ainsi augmente le capital calcique osseux qui se constitue au moment de la puberté sous l'effet des œstrogènes (dans les 2 sexes)[82][83].

Chez le garçon le traitement par testostérone s'administre par voie intramusculaire toutes les 3 semaines. Dans certains cas il peut être discuté dans la crainte d'augmenter l'agressivité. Actuellement on discute autre forme d'administration comme les patch ou les préparation sous forme de gel [56]

Chez la fille est prescrit un traitement séquentiel associant œstrogène naturel et progestatif.

Aucun cas de paternité n'a été rapporté dans le SPW, mais 4 grossesses ont été documentées chez les femmes avec SPW. Ces 4 grossesses déclarées ont donné naissance à 2 enfants normaux et 2 petits avec le syndrome d'Angelman [84][85]

Dans notre étude, Un seul patient de 15 ans a bénéficié d'une hormonothérapie : la Testostérone qui a permis l'induction de la puberté chez lui, et 5 autres garçons présentant une cryptorchidie ont bénéficié d'une Chirurgie d'abaissement testiculaire

B Développement et comportement

a Déficience intellectuelle

1) Evaluation

Dans les premiers mois de vie, l'hypotonie est manifeste et le retard des acquisitions psychomotrices est constant : la tenue de la tête à 6 mois, la station assise est acquise en moyenne à 1 an et la marche vers 24 à 30 mois.

L'acquisition du langage se fait avec retard et des difficultés d'expression sont présentes chez presque tous les enfants. Il est difficile de faire la part de ce qui est en relation avec la déficience intellectuelle et ce qui est dû à l'hypotonie et au défaut d'articulation.

Le retard mental est habituellement léger ou modéré avec un QI entre 60 et 90, mais il existe une grande variabilité. On constate des faiblesses relatives en arithmétiques, en raisonnement séquentiel, en mémoire auditive et à court terme. Mais il y a des forces relatives en lecture, en compréhension de la lecture, en mémoire à long terme, en repérages spatiaux et visuels et dans l'exécution de puzzles. La discrimination visuelle est meilleure que la discrimination auditive.

2) Traitement

. L'orthophonie (bilans et suivi régulier). 3 types d'interventions :

- mécanique : en raison de l'hypotonie de la sphère bucco faciale il convient de débiter une prise en charge précoce des troubles de la déglutition : lutte contre les fausses routes, puis apprentissage de la mastication

- communicatif : non seulement sur l'articulation mais aussi sur l'usage du langage oral

- cognitif : travail sur les apprentissages, sur les problèmes d'orientation spatiale. La tendance spontanée aux activités répétées et stéréotypées peut être mise à profit dans les apprentissages.

. La rééducation psychomotrice

- à débiter dès les premiers mois de vie, et sera axée sur la motricité globale éventuellement en association avec la kinésithérapie,

- un soutien en psychomotricité fine sera souvent nécessaire pendant l'enfance.

. Une scolarisation en milieu ordinaire est souhaitable quand elle est possible. Elle nécessitera des adaptations (ex : cantine) et un soutien scolaire. Mais ces enfants qui sont plus lents et ont besoin d'une relation individuelle, peuvent justifier d'une scolarisation en classe à petits effectifs. L'importance des troubles du comportement conditionne également les possibilités d'accueil en milieu ordinaire.

Dans notre série 9 patients ont présenté une dysarthrie soit 69,23% dont un seul enfant est pris en charge sur le plan orthophonique

b Trouble du comportement

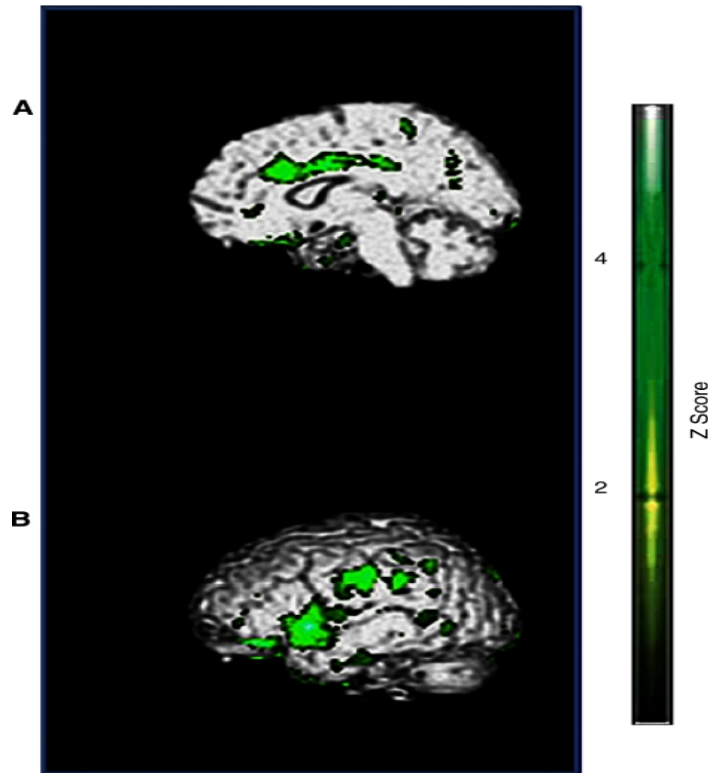
1) Evolution

Les troubles du comportement apparaissent généralement dès l'âge de 3 ans et s'accroissent avec l'adolescence pour se stabiliser ensuite.

Il s'agit de tendances obsessionnelles, de crises de colère difficiles à contrôler qui peuvent perturber l'organisation de la prise en charge, de la scolarisation et de la vie collective. Dans certains cas, les personnes atteintes du

SPW peuvent devenir agressives. Par ailleurs, elles sont souvent entêtées, difficiles à sortir de la routine, avec des comportements rituels et des questions répétitives. Elles ont une grande instabilité avec une réelle labilité émotionnelle et des sauts d'humeur cyclique. Elles ont une immaturité affective, mais sont très douées pour manipuler leur entourage. Leurs compétences dans la vie quotidienne (ex compétences domestiques) sont bonnes et s'accroissent au fil du temps, mais elles ont des difficultés au niveau de la socialisation et de l'autonomie.

Une étude faite a montré que des anomalies de perfusion dans des régions cérébrales précises pourrait expliquer les problèmes sociaux et comportementaux observés chez ces personnes[86]. Cette étude offre des perspectives prometteuses en termes de physiopathologie et de développements thérapeutiques dans le SPW .



(A) Lobe limbique, cingulum antérieur. (B) lobe pariétal, gyrus post central les espaces verts correspondent à l'hypo perfusion chez les patients atteints du SPW

Figure 19 : hypo perfusion cérébrale chez un patient atteint du SPW en PET scan [87]

2) Traitements

. Le cadre de prise en charge et les lieux de vie ont une importance majeure.

Il conviendra de trouver un cadre structuré, permettant à la personne atteinte du SPW non seulement d'être occupée (ce qui lui évite de penser aux problèmes alimentaires) mais également l'acquisition très progressive d'une certaine autonomie.

Les professionnels qui s'occupent du jeune doivent connaître ces tendances comportementales et peuvent essayer de cerner les facteurs déclenchant les troubles du comportement (l'ennui, les changements imprévus, les frustrations alimentaires ...). Pour répondre aux questions répétitives, il faut se souvenir que les personnes atteintes du SPW ont du mal à assimiler des informations orales et qu'elles ont une mauvaise mémoire auditive. Il faut éviter les discussions mais leur donner l'information également sous forme visuelle : dessins, calendriers, graphiques, pictogrammes.

. Les aides psychologiques peuvent apporter un soutien et doivent être proposées.

. Les traitements médicamenteux doivent être utilisés avec une grande prudence. Certains patients semblent bénéficier de la mise sous inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, mais il y a un risque de voir apparaître des accès maniaques. La Fluoxetine (Prozac^o) pourrait améliorer non seulement les troubles du comportement et aussi l'hyperphagie. L'utilisation de faibles doses est préconisée

c Trouble psychiatrique

Les personnes atteintes du SPW sont particulièrement prédisposées aux troubles psychiatriques : dépression, perte du contact avec la réalité, hallucinations, troubles bipolaires (fréquents) et autres psychoses. Jusqu'à 30% des adultes pourraient souffrir de ces troubles. Les affections psychotiques sont particulièrement fréquentes quand le SPW est dû à une disomie. Il convient de consulter au moindre doute et d'être vigilant aux signes avant coureurs.

Les patients atteints du SPW doivent être prise en charge sur le plan médicamenteux en suivant les indications de la pharmacopée classique, mais en tenant compte du fait qu'il existe une particulière sensibilité aux traitements.

Dans les troubles de l'humeur, il semble que le Lithium et la Carbamazépine donnent de bons résultats. Si l'on est conduit à utiliser des psychotropes et des antidépresseurs (surtout ceux de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) il y a un risque de passer d'un état dépressif à un état maniaque.

Dans notre série 3 enfants sont suivis par un pédopsychiatre, mais les fonctions cognitives n'ont été évaluées chez aucun patient

C Problèmes neuromusculaires et orthopédiques

a L'hypotonie

1) Evaluation

L'électromyogramme et les vitesses de conduction nerveuses ainsi que la biopsie musculaire sont normales. Ces examens sont inutiles y compris à visée diagnostique. Les examens de la morphologie cérébrale n'ont pas mis en évidence d'anomalies spécifiques.

2) Traitement

- une stimulation adaptée améliore l'hypotonie. Il est donc nécessaire de proposer des séances de kinésithérapie et/ou de psychomotricité pluri-hebdomadaires.

- un appareillage et notamment un siège moulé sera proposé si l'importance de l'hypotonie le justifie. Ceci permet à l'enfant de profiter de la position assise

: exploration du monde environnant par une vision horizontale, possibilité de préhension sur une tablette, de manipulation, tout en maintenant le dos en rectitude.

- L'indication d'un traitement par GH peut être discutée si l'hypotonie est majeure et qu'elle gêne considérablement le développement psychomoteur de l'enfant.

- Le Coenzyme Q10, actuellement à l'étude, aurait pour effet d'augmenter le tonus musculaire.

b Les problèmes orthopédiques

1) Evaluation

- la survenue de scoliose et de cyphose est favorisée et aggravée par l'hypotonie et la surcharge pondérale. Elles peuvent être très précoces, parfois même dans les premières années de vie. Ces atteintes rachidiennes majorent le retentissement respiratoire lié à l'hypotonie et à l'obésité. Il convient de faire des radios du rachis au moindre doute et systématiquement avant la mise sous traitement par GH ou au moment de la puberté

- les pieds plats sont plus en rapport avec l'obésité et l'hypotonie que dus à une anomalie osseuse s'intégrant dans le cadre du SPW

- le genu valgum est également fréquent dans les SPW et accentué par l'obésité

- il existe un certain degré d'hyperlaxité ligamentaire qui rend les entorses plus fréquentes.

- l'arthrose précoce est favorisée par la surcharge pondérale.

2) Traitement

Le traitement mécanique des anomalies rachidiennes est rendu difficile par l'importance de l'obésité. Le corset perd une partie de son efficacité, et l'action de la kinésithérapie est moindre en raison de l'hypotonie sous-jacente. Le recours à la chirurgie est donc souvent nécessaire. En ce qui concerne les autres problèmes orthopédiques le traitement ne diffère pas du traitement standard.

Le traitement par manipulation ostéopathique (TMO) représente aujourd'hui un nouvel espoir pour les adultes atteints de ce syndrome. une étude récente a montré une amélioration de l'équilibre et de la capacité de marcher chez ces patients chose qui pourraient améliorer leur état de santé et leur qualité de vie[88]. La TMO pourrait donc réduire les coûts et accroître l'efficacité de la rééducation.

D D'autres problèmes

1) *Problèmes respiratoires*

Les signes cliniques sont : une somnolence diurne, un sommeil agité, des pauses respiratoires, des ronflements, des sueurs nocturnes.

La pathogénie des problèmes respiratoires de personnes atteintes de SPW semble multifactorielle, associant de mécanismes centraux et des mécanismes périphériques. La surcharge pondérale, l'hypotonie musculaire, le volume des amygdales, ne peuvent expliquer qu'en partie les troubles observés. Un trouble hypothalamique et un dysfonctionnement des chémorécepteurs sont également impliqués, expliquant probablement les quelques décès qui ont pu survenir chez des enfants jeunes et non obèses.

les troubles respiratoires sévères, survenant de manière différée après la naissance, constitueraient un nouvel élément diagnostique en période néonatale pour le syndrome de Prader-Willi sans pour autant être facteurs de mauvais pronostic à moyen terme.[89]

Il convient donc, devant le moindre signe clinique, même en l'absence de surcharge pondérale, de procéder à une exploration polygraphique du sommeil ou au minimum une mesure de la saturation nocturne[90].

2) Problèmes cutanés

- l'importance des lésions de grattage peut être préoccupante et peut nécessiter des greffes cutanées. L'utilisation de la Fluoxétine, inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine a été utilisée avec succès dans certains cas, mais il convient d'être prudent.

- il existe fréquemment un lymphoedème qui justifie des bas de contention et des drainages lymphatiques.

3) Problèmes stomatologiques

Les patients atteints du SPW sont particulièrement exposés à la survenue de caries. En effet, ils présentent une hypoplasie de l'émail dentaire, une mal occlusion dentaire, avec une bouche ouverte en permanence et une salive épaisse.

Par ailleurs leurs troubles de la sphère buccale font que la mastication est acquise avec retard et leur difficulté de développement ne favorise pas un bon brossage des dents.

Il convient également de mettre précocement en place une surveillance orthodontique, car la mâchoire inférieure est parfois petite et l'éruption dentaire peut en être gênée.

4) *Problèmes ophtalmologiques*

Un examen OPH régulier doit être proposé à la recherche d'une myopie et/ou d'un strabisme.

5) *Troubles de la régulation thermique*

Ils ne semblent pas être différents de ceux rencontrés chez des enfants atteints d'affections neurologiques centrales.

6) *Autres*

Des convulsions surviennent dans environ 15% des cas et essentiellement dans les délétions, en général sans évolution chronique.

L'énurésie nocturne est fréquente.

Troubles gastro-intestinaux sont courantes chez les patients atteints du SPW avec une estimation de 25 à 30 % de ceux qui souffrent de constipation [91]. Actuellement une approche ostéopathique dans le traitement de la constipation chronique a prouvé son efficacité en tant que thérapie associée au traitement pharmacologique

E L'accès à l'autonomie

Pour les personnes atteintes du SPW l'autonomie est difficile à acquérir[92]non seulement en raison des problèmes alimentaires mais aussi à cause de leur manque de maturité et de capacité du jugement :

- en ce qui concerne les problèmes alimentaires la pulsion est si forte qu'il leur est quasi impossible de prendre en charge seul leur régime et de gérer les aspects financiers de la vie quotidienne. Tout l'argent sera utilisé pour s'acheter de la nourriture.

- les personnes atteintes du SPW ont souvent une mauvaise appréciation de la réalité faisant soit une confiance aveugle au premier venu, ou se montrant d'une méfiance infondée.

Par ailleurs la fréquence des troubles psychiatriques réduit d'autant plus leurs possibilités d'autonomie. La mise sous curatelle ou tutelle est souvent nécessaire.



Recommandations

[4][8]

Le SPW est une maladie rare, donc peu connue et peu diagnostiquée.

L'objectif de ce chapitre est l'élaboration des dernières recommandations de bonne pratique dans le but d'améliorer la qualité de la PEC médicale et de réduire la gravité des complications par leur détection et leur PEC précoces

➤ **Quand suspecter la maladie ?**

▪ **à la naissance ou pendant la période néonatale** : devant

- une hypotonie sévère et inexplicée,
- des troubles respiratoires sévères après la naissance
- la présence d'une lèvre supérieure fine, d'yeux en amande, d'acromicrie (petites mains et petits pieds),
- d'anomalies génitales

Ces signes suggèrent fortement le diagnostic clinique, qui doit être confirmé par l'analyse génétique.

Le diagnostic précoce revêt un grand intérêt, il permet d'introduire de façon précoce des thérapies permettant de réduire la morbidité et de prévenir l'apparition précoce de l'obésité ce qui diminue considérablement les difficultés rencontrées par les familles et les soignants

▪ **pendant l'enfance** : chez tout enfant obèse ayant

- des troubles des apprentissages
- et/ou un retard de taille
- ou un ralentissement de la croissance

- et/ou les traits dysmorphiques spécifiques cités plus haut
- et une histoire néonatale d'hypotonie ou de détresse respiratoire.

Le test génétique à la recherche du SPW ne doit pas être réalisé de façon systématique chez tout enfant qui présente une obésité.

▪ **chez l'adolescent et l'adulte** : en présence de troubles du comportement et/ou psychiatriques associés à une obésité avec impulsivité alimentaire et un impubérisme complet ou partiel.

➤ **Confirmer le diagnostic**

Le diagnostic de certitude est réalisé par la biologie moléculaire:

▪ l'analyse de la méthylation du chromosome 15 (locus SNRPN) qui confirme l'absence des allèles paternels dans la région du chromosome 15q11-q13. Un profil de méthylation normal de la région exclut dans 99,9 % des cas le diagnostic de SPW.

Si le diagnostic clinique est très évocateur alors que le profil de méthylation est normal, le patient présente un SPW-like et doit bénéficier d'un complément d'investigation à la recherche d'une autre délétion chromosomique, d'une duplication ou d'un possible défaut mono-génique.

L'identification du mécanisme par des techniques complémentaires est indispensable pour le conseil génétique.

▪ L'hybridation in situ par fluorescence (FISH), souvent utilisée en première intention car plus répandue, permet de détecter les micro délétions du chromosome 15.

Cependant, dans la mesure où la FISH ne permet pas de reconnaître le chromosome 15 paternel, elle ne permet pas d'affirmer seule le diagnostic mais apporte une confirmation suffisante devant un tableau clinique très évocateur.

Aussi, si le résultat de la FISH utilisée en première intention est négatif, il faut poursuivre les investigations par une étude du profil de méthylation de l'ADN afin d'éviter un « faux négatif ». ***Pour cette raison, il est recommandé de commencer par l'analyse du profil de méthylation.***

➤ **La place du caryotype**

La réalisation d'un caryotype chez l'enfant et ses parents a pour but d'analyser la morphologie des chromosomes 15 pour mettre en évidence certains remaniements complexes et rares (translocations ou inversions héritées)

➤ **Diagnostic prénatal**

Le diagnostic prénatal doit être évoqué devant un syndrome d'immobilisme fœtal du dernier trimestre de la grossesse, associé ou non à un hydramnios.

Ce diagnostic peut conduire à une interruption médicale de grossesse car il s'agit d'une maladie grave avec des répercussions majeures sur la personne et son entourage pour laquelle aucun traitement curatif n'est actuellement disponible.

➤ **Annnonce du diagnostic et conseil génétique**

Il est recommandé que l'annonce du diagnostic soit faite en plusieurs étapes en présence d'un médecin connaissant le syndrome.

Il s'agit d'un processus continu, chaque étape du développement nécessite un accompagnement des parents et des soignants par une équipe pluridisciplinaire.

Après l'annonce du diagnostic, une consultation par un pédiatre endocrinologue est recommandée rapidement en période néonatale. Ainsi qu'une consultation génétique pour expliquer aux familles la maladie et l'importance de déterminer le mécanisme génétique. Elle permet de donner un conseil génétique en ce qui concerne le risque de récurrence pour une autre grossesse éventuelle et dans la fratrie.

➤ **Professionnels impliqués :**

Pour les enfants :

- médecins impliqués dans la majorité des cas : Néonatalogue, généticien, médecin généraliste, pédiatre endocrinologue, pédiatre neurologue, pédiatre, oto-rhino-laryngologiste (ou autre médecin ayant une orientation en phoniatry), pédopsychiatre, orthopédiste, chirurgien viscéral (chirurgie de la cryptorchidie), médecin ayant une orientation en troubles du sommeil, ophtalmologue ;
- médecins impliqués plus ponctuellement : pneumologue, médecin rééducateur, gastro-entérologue ;
- chirurgien-dentiste ;
- paramédicaux : diététicien(ne), masseur-kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute, orthoptiste, psychomotricien ;
- psychologue, éducateur, assistant(e) social(e).

Pour les adultes :

- médecins impliqués dans la majorité des cas : généticien, médecin généraliste, endocrinologue/diabétologue, nutritionniste, gynécologue, psychiatre, orthopédiste, médecin ayant une orientation en troubles du sommeil ;
- médecins impliqués plus ponctuellement selon les besoins : cardiologue, pneumologue, neurologue, dermatologue, angiologue, urologue, oto-rhino-laryngologiste, gastroentérologue, médecin rééducateur ;
- paramédicaux : diététicien(ne), masseur-kinésithérapeute, Orthophoniste, ergothérapeute ;
- psychologue, éducateur, assistant(e) social(e).

➤ **la prise en charge**

La complexité de la maladie justifie une PEC multidisciplinaire tout au long de la vie comportant au minimum : pédiatre endocrinologue, endocrinologue d'adulte et psychiatre/pédopsychiatre en lien avec le médecin traitant.

Les objectifs de la prise en charge sont les suivants :

- optimiser le développement somatique et psychique et améliorer la qualité de vie des patients et des familles à tous les âges
- prévenir et/ou prendre en charge l'obésité et les troubles du comportement alimentaire

- dépister et prendre en charge les comorbidités et en particulier les troubles orthopédiques, les troubles du sommeil et autres complications liées à l'obésité
- dépister et prendre en charge les anomalies endocriniennes (en particulier optimiser la croissance et prendre en charge l'hypogonadisme)
- dépister précocement les troubles du comportement, les troubles psychiatriques et les prendre en charge
- prévenir les situations d'urgence somatiques (respiratoires, digestives) ou psychiatriques en optimisant la formation et l'éducation des familles
- optimiser l'intégration sociale, scolaire et professionnelle.
- Assurer la transition des soins des adolescents en présence d'un endocrinologue adulte afin de systématiser les points clés de la PEC [93]

➤ **Suivi**

- Les nourrissons doivent être suivis tous les 3 mois par des médecins connaissant bien le syndrome
 - Après la première année, le suivi est au minimum semestriel en l'absence d'événements particuliers et ceci tout au long de la vie.
 - Les patients doivent être suivis par un endocrinologue (pédiatre endocrinologue pour les enfants et endocrinologue diabétologue d'adulte pour

les adultes). Celui-ci coordonne une équipe multidisciplinaire comprenant : diététicienne, ORL et/ou phoniatre, orthopédiste, psychologue ou psychiatre et si besoin d'autres spécialistes en fonction des troubles associés et des prises en charge mises en place.

- Le médecin traitant dépiste les changements dans l'évolution du patient (prise de poids, difficultés d'apprentissage, troubles du comportement, etc.) et de son entourage qui pourraient justifier l'adaptation de la prise en charge.

- Le médecin traitant prend en charge les événements intercurrents (maladies, modification du comportement, adaptation médicamenteuse) en relation avec l'endocrinologue et le psychiatre.

- Ces patients sont fragiles et ont une morbidité et une mortalité élevées à tout âge de la vie. Ils présentent souvent une insensibilité à la douleur qui peut masquer des maladies graves, des troubles hypothalamiques avec absence de fièvre même lors d'infections sévères, des troubles du comportement qui peuvent retarder ou égarer le diagnostic. Ils sont très sensibles aux médicaments (en particulier les psychotropes), ce qui justifie l'utilisation de posologies de départ plus faibles.



Conclusion

La précocité du diagnostic du SPW conditionne fortement le pronostic et la qualité de vie des enfants atteints de ce syndrome.

C'est pourquoi nous avons essayé d'élaborer les dernières recommandations de bonne pratique que chaque professionnel de santé devrait mieux connaître pour assurer une prise en charge optimale

La PEC de ce syndrome doit être multidisciplinaire et à long terme dans laquelle chaque spécialité médicale planifie les interventions thérapeutiques en fonction de la symptomatologie clinique

Le traitement par hormone de croissance et la chirurgie bariatrique représente actuellement une avancée majeure qui a transformé la qualité de vie de ces enfants. Néanmoins beaucoup de questions demeurent sans réponse. Les études doivent être poursuivies en étant axé sur le devenir à long terme en particulier sur les troubles du comportement et l'autonomie.

Chez l'adulte, les complications liées à l'obésité et à ses comorbidités restent encore très importantes et représentent une priorité dans l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Au Maroc, cette maladie reste encore trop méconnue. De ce fait, plusieurs parents d'enfants atteints de ce syndrome sont regroupés et ont décidé de créer une association en collaboration avec le centre de référence du SPW dans le but de rompre l'isolement des familles, partager leur vécu, essayer de sensibiliser les gens à cette maladie rare et favoriser l'intégration des enfants atteints du SPW.



Résumé

RESUME

Titre : Le syndrome de Prader Willi chez l'enfant à propos de 13 cas.

Auteur : Mennani Mariem

Mots clés : syndrome de Prader Willi – Obésité – Hyperphagie – Hormone de croissance – Empreinte génomique.

Le syndrome de Prader Willi est une maladie génétique rare, due à une anomalie du chromosome 15 caractérisée par un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire qui touche 1/20 000 à 25 000 naissances. Il associe une hypotonie néonatale, une obésité sévère et précoce, un hypogonadisme, des troubles du comportement alimentaire et un profil psychologique particulier.

Notre étude porte sur 13 patients qui ont été suivis au sein du service d'endocrinologie et de maladies métaboliques à l'hôpital d'enfants de Rabat, sur une période de 19 ans, de 1997 à 2016. Parmi ces malades, 10 cas ont été inclus de manière rétrospective et 3 de manière prospective.

L'âge moyen au diagnostic est de 7,2 ans avec des extrêmes allant de 0

à 17 ans et un sexe ratio de 3,3 en faveur du sexe masculin. Le diagnostic a été retenu devant une association syndromique très évocatrice avec 6 cas confirmés par étude génétique. Dans le cadre des complications de la maladie, on a retrouvé 5 cas de complications orthopédiques et 10 cas de complications liés à l'obésité.

L'évolution a été marquée par une non-adhérence aux mesures hygiéno-diététiques avec persistance de troubles du comportement chez tous nos malades, une augmentation de taille de 6 cm/an chez un enfant traité par GH avec stabilisation de son IMC, une induction de la puberté chez un garçon traité par testostérone, une aggravation de la scoliose chez 4 enfants, et un cas de décès chez un nourrisson suite à un épisode infectieux.

Devant la diversité des atteintes et des complications du SPW, la nécessité d'un diagnostic et d'une prise en charge précoce et multidisciplinaire semble évidente.

ABSTRACT

Title: Children with Prader-Willi syndrome in connection with 13 cases.

Author: Mennani Mariem.

Keywords: Syndrome of Prader Willi – Obesity – Hyperphagie – Hypotonia – Growth hormone – Genomic imprinting– Chromosome 15.

Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare genetic disease due to an abnormality of chromosome 15 characterized by hypothalamic-pituitary dysfunction that affects 1/20 000 25 000 birth. It combines neonatal hypotonia, early severe obesity, satiety dysfunction, hypogonadism, behavioral disorders and a particular psychological profile that severely handicap the patient, his entourage and his healthcare team.

Our study examined 13 patients who were supported in the Department of Endocrinology and metabolic diseases at Children's Hospital of Rabat, this study was spread over a period of 19 years between 1997 and 2016. Among these patients, 10 cases were retrospectively included and 3 prospectively.

The mean age at diagnosis was 7.2 years, ranging from 0-17 years with a sex ratio of 3.3 in favor for males. The diagnosis was made before a very evocative syndromic association with 6 cases confirmed by the genetic study. As part of the complications related with the disease, we found 5 cases of orthopedic complications and 10 cases of complications related to obesity.

The evolution was marked by a non-adherence to hygiene and diet, increasing the size of 6 cm / year in children treated by GH with stabilization of his BMI, an induction of puberty in a boy treated with testosterone, a worsening of the curvature in 4 children who have scoliosis, behavioral disorder persisted in all our patients and one case of death in an infant following an infectious episode.

Given the diversity of the clinical signs and complications of PWS, the need for diagnosis and early care, global and multidisciplinary seems obvious.

ملخص

العنوان: متلازمة برادر ويلي عند الأطفال بخصوص 13 حالة.

من طرف: مناني مريم

الكلمات الأساسية: متلازمة برادر ويلي - السمنة - هرمون النمو - الإفراط في تناول الطعام - البصمة الجينية

تعتبر متلازمة برادر ويلي، مرضا وراثيا نادرا. ينتج عن خلل في الصبغي 15 وعن خلل في الغدة النخامية. وهو يصيب 1 20000 إلى 1 25000 ولادة. وهو يجمع بين فشل جسدي لدى الأطفال حديثي الولادة، وسمنة مبكرة شديدة، وقصور الغدد التناسلية، واضطرابات الأكل وحالة نفسية خاصة.

تناولت الدراسة 13 مريضا تم تتبعهم في قسم الغدد الصماء والأمراض الاستقلابية. بمستشفى الأطفال بالرباط، على مدى فترة 19 سنة بين عامي 1997 و 2016. ومن بين هؤلاء المرضى، 10 حالات سابقة درست بشكل رجعي، و 3 حالات جديدة ..

كان متوسط العمر عند التشخيص هو 7.2 سنوات، بدءا من 0 إلى 17 سنة وبنسبة جنس مقدارها 3.3 لصالح الذكور. تم تشخيصهم اعتمادا على مجموع أعراض المتلازمة مع 6 حالات أكدتها دراسة وراثية. بخصوص مضاعفات المرض، تم العثور على 5 حالات من المضاعفات المرتبطة بالعظام، و 10 حالات من المضاعفات المرتبطة بالسمنة.

بين تطور الحالات المعالجة، عدم التقيد بتعديل نمط الحياة مع استمرار الاضطرابات السلوكية عند جميع المرضى، وزيادة في الطول بنسبة 6 سم / سنة لدى حالة عولجت بهرمون النمو مع استقرار مؤشر كتلة الجسم، وتحفيز البلوغ عند حالة عولجت بالتستوستيرون، وتفاقم الإعوجاج الظهرى لدى 4 أطفال، وحالة وفاة لدى رضيع بعد الإصابة بعدوى.

ونظرا لتنوع الأعراض والمضاعفات لمتلازمة برادر ويلي، تظهر بوضوح الحاجة إلى التشخيص المبكر و الرعاية المتعددة التخصصات.



Annexes

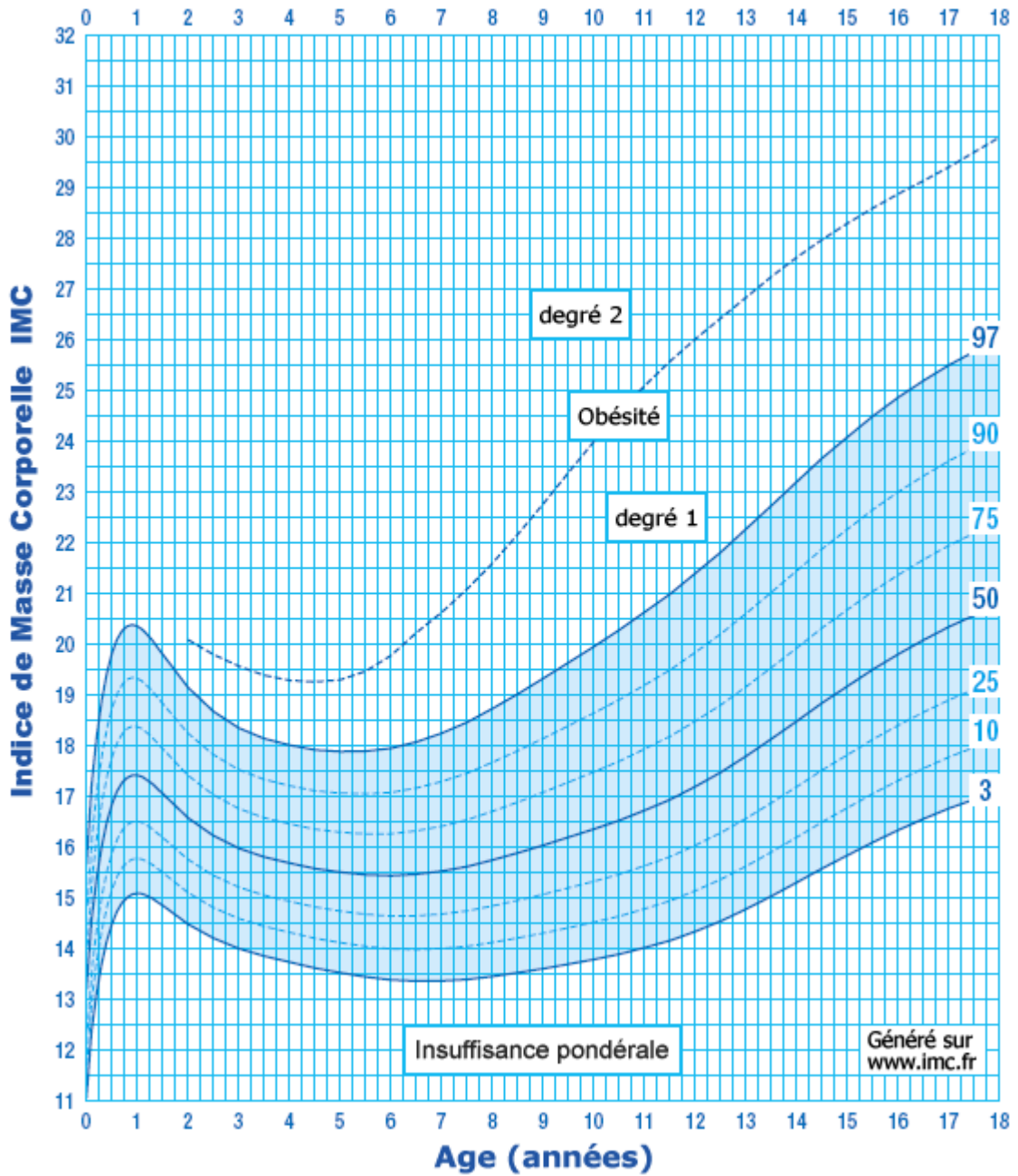
Annexe1 : résumé des observations médicales

Observation	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9	N°10	N°11
Age	3 ans	13 ans	11 ans 8 mois	1 ans	5 mois	5 ans	7 ans	8 ans	11 ans 6 mois	3 ans	8 ans 8 mois
Sexe	M	M	M	M	F	M	M	M	F	F	F
Poids(kg)	21	54,5	63		PN=1,800	22	21	65	48	25	38
Taille (m)	0,93	1,35	1,31			1,03	1	1,52	1,36	0,85	1,13
IMC (Kg/m ²)	24,3	30	36,7			20,73	21	28,13	25,95	34,60	29,75
CDD	Obésité	Obésité+ ectopie testiculaire bilatérale	Obésité + déformation du rachis	Obésité	Hypotonie+ hypotrophie néonatale	Obésité+ ectopie testiculaire	Obésité +polyphagie +retard scolaire	Obésité + retard psychomoteur	Obésité + retard psychomoteur	Obésité	Obésité
Critères de Dc majeurs :											
-obésité	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+
-hypogonadisme	+	+	+	+		+	+	+			
-retard mental	+	+	+	+		+	+		+		+
-hypotonie néonatale	+	+	+	+	+	+	+		+		
-hypotrophie néonatale		+	+		+						
-dysmorphie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-absence de satiété	+	+	+	+			+	+			
Critères de DC mineurs :											
-troube de comportement	+	+	+	+			+	+		+	
-acromicrie			+	+						+	
-dysarthrie		+		+		+			+		
-Trouble de sommeil/apnée		+									
-anomalie ophtalmo			+						+		+
-retard statural		+	+			+	+		+	+	

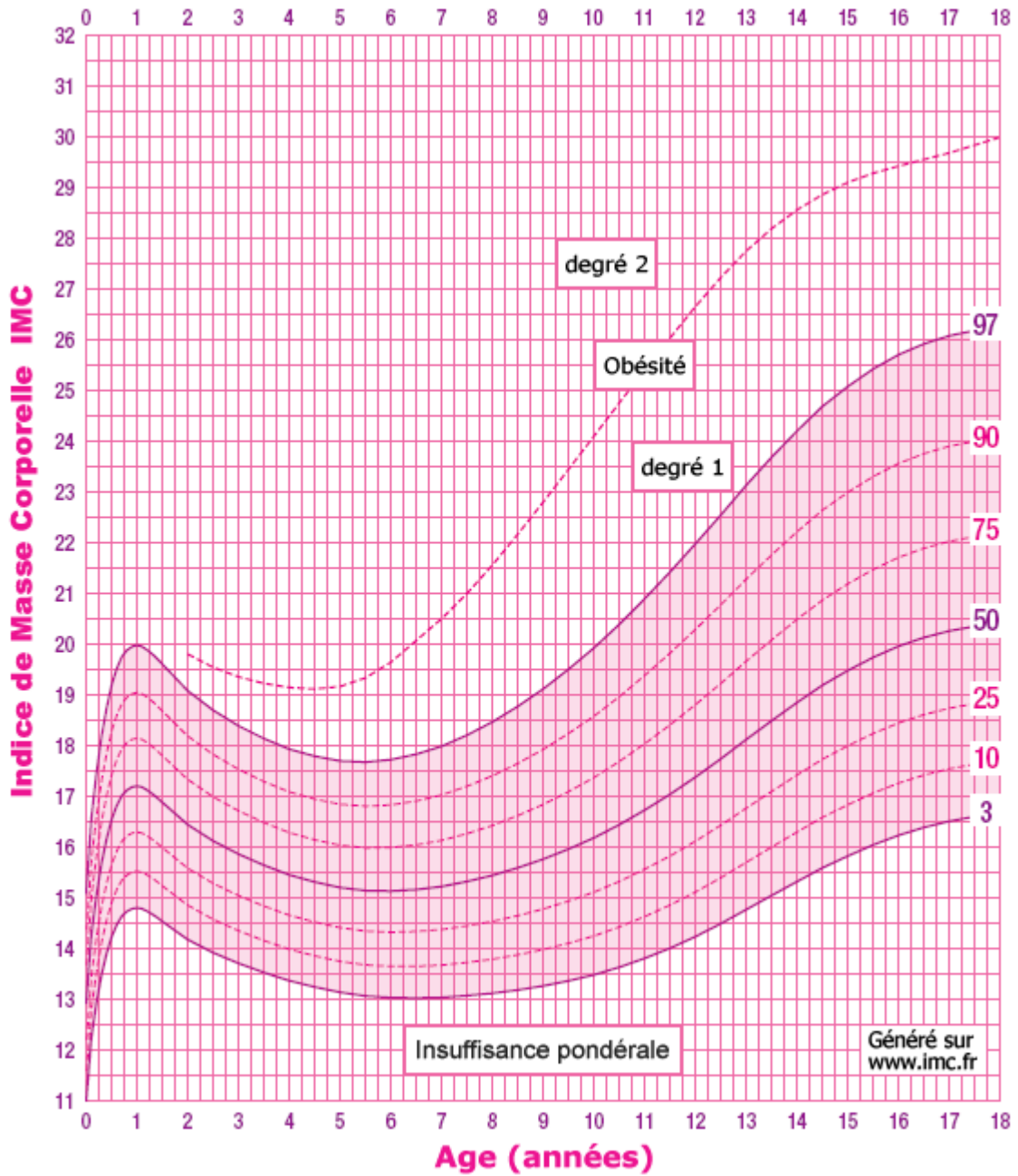
Le syndrome de Prader Willi chez l'enfant à propos de 13 cas

Etude génétique :											
-délétion 15q11q13						+	+				
-disomie maternelle	+	+	+		+						
Complications :											
-orthopédiques			scoliose	scoliose					Epiphysiolyse de la tête fémorale		
-liées à l'obésité	apnée de sommeil HTA dyslipidémie	ronflement nocturne HTA dyslipidémie		Diabète							HTA
PEC :											
-diététique	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-activité physique	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+
-psychologique				+							
-Orthophonique									+		
-endocrinienne				+				+			
-chirurgie d'abaissement testiculaire						+	+				
-TTT hormonal substitutif	+		+	+		+	+				
-GH							+				

Annexe 2 : courbe de corpulence « garçon »



Annexe 3 : courbe de corpulence « fille »





*Références
bibliographiques*

- [1] “Appendix A First Published Report of Prader-Willi Syndrome.”
- [2] T. T. Butler MG, Hanchett JM, “Clinical findings and natural history of Prader-Willi syndrome,” *Management of Prader-willi Syndrome*. [Online]. Available: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-genetics-of-prader-willi-syndrome/abstract/4?utdPopup=true>.
- [3] Dr Gwenaëlle DIENE, Dr Graziella PINTO-PRIMARD, Pr Michel POLAK, Dr Anne POSTEL-VINAY, and Pr Maité TAUBER, “syndrome de Prader-Willi,” *orphanet*, 2007. [Online]. Available: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=739.
- [4] HAS, “Syndrome de Prader-Willi: Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares,” pp. 1–48, 2012.
- [5] U. Eiholzer, M. Schlumpf, Y. Nordmann, and D. l’Allemand, “Early manifestations of Prader-Willi syndrome: influence of growth hormone,” *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 14 Suppl 6, pp. 1441–1444, 2001.
- [6] M. Zachmann, “Andrea Prader 1919–2001,” *Horm. Res.*, vol. 56, no. 5–6, pp. 205–207, 2001.
- [7] M. Ann O Scheimann, MD, “Epidemiology and genetics of Prader-Willi syndrome,” 2015. [Online]. Available: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-genetics-of-prader-willi-syndrome>.

- [8] A. M. Ecochard, “Syndrome de Prader-Willi Comprendre la définition et les caractéristiques du syndrome Diagnostic clinique,” 2012.
- [9] A. Vogels, J. Van Den Ende, K. Keymolen, G. Mortier, K. Devriendt, E. Legius, and J. P. Fryns, “Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader–Willi syndrome in Flanders,” *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 12, no. 3, pp. 238–240, Mar. 2004.
- [10] J. Whittington, A. Holland, T. Webb, J. Butler, D. Clarke, and H. Boer, “Academic underachievement by people with Prader-Willi syndrome.,” *J. Intellect. Disabil. Res.*, vol. 48, no. Pt 2, pp. 188–200, Feb. 2004.
- [11] L. R. Greenswag and R. C. Alexander, Eds., *Management of Prader-Willi Syndrome*. New York, NY: Springer US, 1988.
- [12] J. E. Whittington, A. J. Holland, T. Webb, J. Butler, D. Clarke, and H. Boer, “Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region.,” *J. Med. Genet.*, vol. 38, no. 11, pp. 792–798, 2001.
- [13] L. Burd, B. Vesely, J. Martsolf, and J. Kerbeshian, “Prevalence study of Prader-Willi syndrome in North Dakota,” *Am. J. Med. Genet.*, vol. 37, no. 1, pp. 97–99, Sep. 1990.
- [14] M. G. Butler, “Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis.,” *Am. J. Med. Genet.*, vol. 35, no. 3, pp. 319–32, Mar. 1990.

- [15] A. Åkefeldt, C. Gillberg, and C. Larsson, "PRADER-WILLI SYNDROME IN A SWEDISH RURAL COUNTY: EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS," *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 33, no. 8, pp. 715–721, Nov. 2008.
- [16] T. K. Ehara H1, Ohno K, "Frequency of the Prader-Willi syndrome in the San-in district, Japan.," *Brain Dev*, vol. 17, no. 5, pp. 324–6, 1995.
- [17] R. M. Lioni T1, Reid SM, White SM, "A population-based profile of 160 Australians with Prader-Willi syndrome: trends in diagnosis, birth prevalence and birth characteristics.," *Am J Med Genet A.*, vol. 167A, no. 2, pp. 371–8, 2015.
- [18] A. Vogels, J. Van Den Ende, K. Keymolen, G. Mortier, K. Devriendt, E. Legius, and J. P. Fryns, "Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders.," *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 12, no. 3, pp. 238–40, Mar. 2004.
- [19] J. E. Whittington, A. J. Holland, T. Webb, J. Butler, D. Clarke, and H. Boer, "Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region.," *J. Med. Genet.*, vol. 38, no. 11, pp. 792–8, Nov. 2001.
- [20] J. Damiano, C. Ficko, E. Garrabe, H. Mayaudon, O. Dupuy, T. Carmoi, L. Bordier, and B. Bauduceau, "[Extreme obesity in Prader-Willi Syndrome (PWS)].," *Rev. Med. Interne*, vol. 24, no. 9, pp. 617–620, 2003.

- [21] R. D. Nicholls, J. H. Knoll, M. G. Butler, S. Karam, and M. Lalande, "Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome.," *Nature*, vol. 342, no. 6247, pp. 281–5, Nov. 1989.
- [22] G. Diene, A. Postel-Vinay, G. Pinto, M. Polak, and M. Tauber, "Le syndrome de Prader-Willi," *Ann. Endocrinol. (Paris)*., vol. 68, no. 2–3, pp. 129–137, Jun. 2007.
- [23] S. B. Cassidy, S. Schwartz, J. L. Miller, and D. J. Driscoll, "Prader-Willi syndrome.," *Genet. Med.*, vol. 14, no. 1, pp. 10–26, 2012.
- [24] M. G. Butler, D. C. Bittel, N. Kibiryeva, Z. Talebizadeh, and T. Thompson, "Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy.," *Pediatrics*, vol. 113, no. 3 Pt 1, pp. 565–73, Mar. 2004.
- [25] B. Anca, "Comparative molecular approaches in Prader–Willi syndrome diagnosis," *Gene*, 2015.
- [26] "les disomies uniparentales." [Online]. Available: http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/empreinte/Chapitre_4/Chap04_03_2.htm.
- [27] "les mutations des centres d’empreinte." [Online]. Available: http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/empreinte/Chapitre_4/Chap04_03_3.htm.

- [28] G. Gillessen-Kaesbach, W. Robinson, D. Lohmann, S. Kaya-Westerloh, E. Passarge, and B. Horsthemke, "Genotype-phenotype correlation in a series of 167 deletion and non-deletion patients with Prader-Willi syndrome.," *Hum. Genet.*, vol. 96, no. 6, pp. 638–43, Dec. 1995.
- [29] S. B. Cassidy, M. Forsythe, S. Heeger, R. D. Nicholls, N. Schork, P. Benn, and S. Schwartz, "Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15," *Am. J. Med. Genet.*, vol. 68, no. 4, pp. 433–440, 1997.
- [30] M. Gunay-Aygun, S. Heeger, S. Schwartz, and S. B. Cassidy, "Delayed diagnosis in patients with Prader-Willi syndrome due to maternal uniparental disomy 15," *Am. J. Med. Genet.*, vol. 71, no. 1, pp. 106–110, Jul. 1997.
- [31] E. M. Dykens and C. Kasari, "Maladaptive behavior in children with Prader-Willi syndrome, Down syndrome, and nonspecific mental retardation," *Am. J. Ment. Retard.*, vol. 102, no. 3, pp. 228–237, 1997.
- [32] V. M.W.M., T. R.J., R. S.E., T. N.S., W. J., and B. P.F., "Prader-Willi syndrome: A study comparing deletion and uniparental disomy cases with reference to autism spectrum disorders," *European Child and Adolescent Psychiatry*, vol. 13, no. 1. pp. 42–50, 2004.
- [33] M. Tauber, "Le syndrome de Prader-Willi," *Ann. Intern. Med.*, vol. 80, pp. 30–31, 2002.

- [34] G. Diene, E. Mimoun, E. Feigerlova, S. Caula, C. Molinas, H. Grandjean, and M. Tauber, "Endocrine disorders in children with prader-Willi syndrome - Data from 142 children of the french database," *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 74, no. 2, pp. 121–128, 2010.
- [35] V. a Holm, S. B. Cassidy, M. G. Butler, J. M. Hanchett, L. R. Greenswag, B. Y. Whitman, and F. Greenberg, "Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria.," *Pediatrics*, vol. 91, no. 2. pp. 398–402, 1993.
- [36] G. Diene, A. Postel-Vinay, G. Pinto, M. Polak, and M. Tauber, "[The Prader-Willi syndrome]," *Ann Endocrinol*, vol. 68, no. 2–3, pp. 129–137, 2007.
- [37] D. Bonneau, A. Moncla, P. Amati, C. Poles, and D. Lacombe, "Les syndromes génétiques ques avec obésité," *Mdecine thérapeutique / Pédiatriedecine thérapeutique / Pédiatrie*, vol. 2, no. 6, pp. 438–45, 2000.
- [38] M. Cataletto, M. Angulo, G. Hertz, and B. Whitman, "Prader-Willi syndrome: A primer for clinicians.," *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 2011, no. 1, p. 12, 2011.
- [39] M. Gunay-Aygun, S. Schwartz, S. Heeger, M. A. O’Riordan, and S. B. Cassidy, "The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria," *Pediatrics*, vol. 108, no. 5, p. E92, 2001.

- [40] “Am,” *Am. J. Hum. Genet*, vol. 58, pp. 1085–1088, 1996.
- [41] D. Bonneau, A. Moncla, P. Amati, C. Poles, and D. Lacombe, “Les syndromes génétiques avec obésité,” *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*, vol. 2, no. 6, pp. 438–45, 2000.
- [42] M. Glattard, “Aspects psychologiques, cognitifs et comportementaux d’enfants présentant un syndrome de Prader-Willi : étude transversale et étude longitudinale.” 2012.
- [43] D. Lacombe, S. Lyonnet, and M.-L. Briard, *Prise en charge des maladies génétiques en pédiatrie*. Doin, 2006.
- [44] A. Y. Ho and A. Dimitropoulos, “Clinical management of behavioral characteristics of Prader-Willi syndrome,” *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, vol. 6, pp. 107–18, 2010.
- [45] K. S. V. Jill E Emerick, “Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome,” *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 2013, no. 1, p. 14, 2013.
- [46] G. Diene, E. Mimoun, E. Feigerlova, S. Caula, C. Molinas, H. Grandjean, M. Tauber, and French Reference Centre for PWS, “Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome--data from 142 children of the French database,” *Horm. Res. paediatrics*, vol. 74, no. 2, pp. 121–8, 2010.

- [47] M. Angulo, M. Castro-Magana, B. Mazur, J. A. Canas, P. M. Vitollo, and M. Sarrantonio, "Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome.," *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 9, no. 3, pp. 393–400.
- [48] A. L. Carrel, S. E. Myers, B. Y. Whitman, and D. B. Allen, "Benefits of Long-Term GH Therapy in Prader-Willi Syndrome: A 4-Year Study."
- [49] U. Eiholzer and D. l'Allemand, "Growth hormone normalises height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy.," *Horm. Res.*, vol. 53, no. 4, pp. 185–92, 2000.
- [50] A. M. Haqq, D. D. Stadler, R. H. Jackson, R. G. Rosenfeld, J. Q. Purnell, and S. H. LaFranchi, "Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 5, pp. 2206–12, May 2003.
- [51] M. Tauber, C. Barbeau, B. Jouret, C. Pienkowski, P. Malzac, A. Moncla, and P. Rochiccioli, "Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome: Effect of GH therapy in 14 children," *Horm. Res.*, vol. 53, no. 6, pp. 279–287, 2000.

- [52] C. L. Deal, M. Tony, C. Höybye, D. B. Allen, M. Tauber, J. S. Christiansen, and 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants, “GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, no. 6, pp. E1072–87, Jun. 2013.
- [53] A. L. Carrel, S. E. Myers, B. Y. Whitman, and D. B. Allen, “Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study,” *J. Pediatr.*, vol. 134, no. 2, pp. 215–21, Feb. 1999.
- [54] F. Castinetti, R. Reynaud, and T. Brue, “Syndrome de Prader-Willi et hormone de croissance,” </data/revues/00034266/006900S1/08739623/>, 2008.
- [55] M. Tauber, “Symposium : Comment prescrire et surveiller le traitement par hormone de croissance dans le syndrome de Prader-Willi Management of recombinant growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome,” vol. 1, pp. 10–11, 2003.
- [56] A. P. Goldstone, A. J. Holland, B. P. Hauffa, A. C. Hokken-Koelega, M. Tauber, and speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS, “Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, no. 11, pp. 4183–97, Nov. 2008.

- [57] J. L. Miller, "Approach to the child with prader-willi syndrome.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 11, pp. 3837–44, Nov. 2012.
- [58] U. Eiholzer, M. Schlumpf, Y. Nordmann, and D. l'Allemand, "Early manifestations of Prader-Willi syndrome: influence of growth hormone.," *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 14 Suppl 6, pp. 1441–4, 2001.
- [59] D. Lacroix, S. Moutel, M. Coupaye, V. Pelloux, S. Rizkalla, B. Dubern, and C. Poitou, "O01 Étude du profil inflammatoire systémique et du tissu adipeux de patients ayant une obésité syndromique : exemple du syndrome de Prader-Willi," *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 27, p. S23, 2013.
- [60] E. Feigerlová, G. Diene, I. Oliver, I. Gennero, J.-P. Salles, C. Arnaud, and M. Tauber, "Elevated Insulin-Like Growth Factor-I Values in Children with Prader-Willi Syndrome Compared with Growth Hormone (GH) Deficiency Children over Two Years of GH Treatment," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, no. 10, pp. 4600–4608, Oct. 2010.
- [61] G. Van Vliet, C. L. Deal, P. A. Crock, Y. Robitaille, and L. L. Oligny, "Sudden death in growth hormone-treated children with Prader-Willi syndrome," *J. Pediatr.*, vol. 144, no. 1, pp. 129–131, 2004.
- [62] J. L. Miller, C. H. Lynn, D. C. Driscoll, A. P. Goldstone, J.-A. Gold, V. Kimonis, E. Dykens, M. G. Butler, J. J. Shuster, and D. J. Driscoll, "Nutritional phases in Prader-Willi syndrome.," *Am. J. Med. Genet. A*, vol. 155A, no. 5, pp. 1040–9, May 2011.

- [63] S. B. Heymsfield, N. M. Avena, L. Baier, P. Brantley, G. A. Bray, L. C. Burnett, M. G. Butler, D. J. Driscoll, D. Egli, J. Elmquist, J. L. Forster, A. P. Goldstone, L. M. Gourash, F. L. Greenway, J. C. Han, J. G. Kane, R. L. Leibel, R. J. F. Loos, A. O. Scheimann, C. L. Roth, R. J. Seeley, V. Sheffield, M. Tauber, C. Vaisse, L. Wang, R. A. Waterland, R. Wevrick, J. A. Yanovski, and A. R. Zinn, "Hyperphagia: current concepts and future directions proceedings of the 2nd international conference on hyperphagia.," *Obesity (Silver Spring)*., vol. 22 Suppl 1, no. 0 1, pp. S1–S17, Feb. 2014.
- [64] M. G. Butler, M. F. Theodoro, D. C. Bittel, and J. E. Donnelly, "Energy expenditure and physical activity in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects.," *Am. J. Med. Genet. A*, vol. 143A, no. 5, pp. 449–59, Mar. 2007.
- [65] A. C. Lindgren, B. Barkeling, A. Hägg, E. M. Ritzén, C. Marcus, and S. Rössner, "Eating behavior in Prader-Willi syndrome, normal weight, and obese control groups.," *J. Pediatr.*, vol. 137, no. 1, pp. 50–5, 2000.
- [66] L. Martínez Michel, A. M. Haqq, and W. V. Wismer, "A review of chemosensory perceptions, food preferences and food-related behaviours in subjects with Prader–Willi Syndrome," *Appetite*, vol. 99, pp. 17–24, 2016.
- [67] H. Schmidt, S. Bechtold-Dalla Pozza, W. Bonfig, H. Schwarz, and K. Dokoupil, "Successful Early Dietary Intervention Avoids Obesity in Patients with Prader-Willi Syndrome: A Ten-Year Follow-up," *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 21, pp. 651–655, 2008.

- [68] SERRANO J, “Boulimie compulsive et perturbations de la conduite dans le syndrome de Prader-Labhart-Willi : Aspects psycho-organiques en psychopathologie de l'enfant,” *Neuropsychiatr. Enfance. Adolesc.*, vol. 45, no. 1–2, pp. 54–61, 1997.
- [69] J. E. Emerick and K. S. Vogt, “Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome.,” *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 2013, no. 1, p. 14, 2013.
- [70] M. Schlumpf, U. Eiholzer, M. Gygax, S. Schmid, I. van der Sluis, and D. l'Allemand, “A daily comprehensive muscle training programme increases lean mass and spontaneous activity in children with Prader-Willi syndrome after 6 months.,” *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 19, no. 1, pp. 65–74, Jan. 2006.
- [71] D. E. Cummings, D. S. Weigle, R. S. Frayo, P. a Breen, M. K. Ma, E. P. Dellinger, and J. Q. Purnell, “Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, no. 21, pp. 1623–1630, 2002.

- [72] A. R. Alqahtani, M. O. Elahmedi, A. R. Al Qahtani, J. Lee, M. G. Butler, M. G. Butler, C. Chen, J. Visootsak, S. Dills, J. M. Graham, M. Tauber, G. Diene, C. Molinas, M. Hebert, M. G. Butler, S. E. McCandless, A. R. Alqahtani, B. Antonisamy, H. Alamri, M. Elahmedi, V. A. Zimmerman, A. Alqahtani, H. Alamri, M. Elahmedi, R. Mohammed, A. R. Alqahtani, M. O. Elahmedi, A. Al Qahtani, A. R. Alqahtani, M. Elahmedi, Y. A. Alqahtani, A. O. Scheimann, E. E. Nadler, D. J. Driscoll, et al., A. O. Scheimann, M. G. Butler, L. Gourash, C. Cuffari, W. Klish, A. R. Alqahtani, M. Gunay-Aygun, S. Schwartz, S. Heeger, M. A. O'Riordan, S. B. Cassidy, V. A. Holm, S. B. Cassidy, M. G. Butler, et al., M. Angulo, M. Cataletto, M. G. Butler, D. C. Bittel, M. G. Butler, B. Horsthemke, J. Wagstaff, A. Al-Qahtani, T. J. Cole, M. G. Butler, J. Lee, A. M. Manzardo, et al., R. D. Chervin, R. A. Weatherly, S. L. Garetz, et al., C. L. Marcus, L. J. Brooks, K. A. Draper, et al., S. L. Einfeld, S. J. Kavanagh, A. Smith, E. J. Evans, B. J. Tonge, J. Taffe, C. T. Schrandt-Stumpel, L. M. Curfs, P. Sastrowijoto, S. B. Cassidy, J. J. Schrandt, J. P. Fryns, A. Y. Ho, A. Dimitropoulos, F. De Peppo, G. Di Giorgio, M. Germani, et al., A. E. Anderson, R. T. Soper, D. H. Scott, G. M. Marinari, G. Camerini, G. B. Novelli, et al., E. P. Siemensma, R. F. T. L. van Wijngaarden, D. A. Festen, et al., M. E. Craig, C. T. Cowell, P. Larsson, et al., U. Eiholzer, T. Nagai, K. Obata, H. Tonoki, et al., G. M. Nixon, C. P. Rodda, M. J. Davey, J. C. Carel, E. Ecosse, F. Landier, et al., I. S. Farooqi, S. O'Rahilly, H. Choquet, D. Meyre, M. G. Butler, D. C. Bittel, C. R. Erdie-Lalena, V. A. Holm, P. C. Kelly, R. S. Frayo, D. E. Cummings, A. M. Haqq, D. D. Stadler, R. G. Rosenfeld, et al., L. M. Holsen, C. R. Savage, L. E. Martin, et al., S. N. Karamanakos, K. Vagenas, F. Kalfarentzos, T. K. Alexandrides, C. N. Ochner, C. Gibson, M. Shanik, V. Goel, A. Geliebter, A. K. Fong, S. K. Wong, C. C. Lam, and E. K. Ng, "Laparoscopic sleeve gastrectomy in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a matched-control study," *Surg. Obes. Relat. Dis.*, vol. 12, no. 1, pp. 100–110, Jan. 2016.

- [73] D. Lacroix, S. Moutel, M. Coupaye, V. Pelloux, K. Clément, C. Poitou, and B. Dubern, “SFP CO-69 - Inflammation systémique et tissulaire dans le syndrome de Prader-Willi,” *Arch. Pédiatrie*, vol. 21, no. 5, p. 647, 2014.
- [74] “La sleeve gastrectomy ou la gastrectomie en manchon.” [Online]. Available: <http://www.obesitemistral.fr/la-gastrectomie-longitudinale/>.
- [75] A. Crinò, R. Schiaffini, P. Ciampalini, S. Spera, L. Beccaria, F. Benzi, L. Bosio, A. Corrias, L. Gargantini, A. Salvatoni, G. Tonini, G. Trifirò, C. Livieri, and Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric endocrinology and diabetology (SIEDP), “Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome.,” *Eur. J. Pediatr.*, vol. 162, no. 5, pp. 327–33, May 2003.
- [76] S. B. Cassidy, S. Schwartz, J. L. Miller, and D. J. Driscoll, “Prader-Willi syndrome.,” *Genet. Med.*, vol. 14, no. 1, pp. 10–26, Jan. 2012.
- [77] S. E. McCandless and Committee on Genetics, “Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome.,” *Pediatrics*, vol. 127, no. 1, pp. 195–204, Jan. 2011.
- [78] A. F. Radicioni, G. Di Giorgio, G. Grugni, M. Cuttini, V. Losacco, A. Anzuini, S. Spera, C. Marzano, A. Lenzi, M. Cappa, and A. Crinò, “Multiple forms of hypogonadism of central, peripheral or combined origin in males with Prader-Willi syndrome.,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*., vol. 76, no. 1, pp. 72–7, Jan. 2012.

- [79] A. Vogels, P. Moerman, J.-P. Frijns, and G. A. Bogaert, "Testicular histology in boys with Prader-Willi syndrome: fertile or infertile?," *J. Urol.*, vol. 180, no. 4 Suppl, pp. 1800–4, Oct. 2008.
- [80] U. Eiholzer, D. l'Allemand, V. Rousson, M. Schlumpf, T. Gasser, J. Girard, A. Grüters, and M. Simoni, "Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader-Labhart- Willi syndrome.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no. 3, pp. 892–8, Mar. 2006.
- [81] E. P. C. Siemensma, A. A. E. M. J. van Alfen-van der Velden, B. J. Otten, J. S. E. Laven, and A. C. S. Hokken-Koelega, "Ovarian function and reproductive hormone levels in girls with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 9, pp. E1766–73, Sep. 2012.
- [82] P. Vestergaard, K. Kristensen, J. M. Bruun, J. R. Østergaard, L. Heickendorff, L. Mosekilde, and B. Richelsen, "Reduced bone mineral density and increased bone turnover in Prader-Willi syndrome compared with controls matched for sex and body mass index--a cross-sectional study.," *J. Pediatr.*, vol. 144, no. 5, pp. 614–9, May 2004.
- [83] M. G. Butler, L. Haber, R. Mernaugh, M. G. Carlson, R. Price, and I. D. Feurer, "Decreased bone mineral density in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects.," *Am. J. Med. Genet.*, vol. 103, no. 3, pp. 216–22, Oct. 2001.

- [84] A. Schulze, H. Mogensen, B. Hamborg-Petersen, N. Graem, J. R. Ostergaard, and K. Brøndum-Nielsen, “Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring,” *Acta Paediatr.*, vol. 90, no. 4, pp. 455–9, Apr. 2001.
- [85] A. Akefeldt, C. J. Törnbage, and C. Gillberg, “A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl’,” *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 41, no. 11, pp. 789–90, Nov. 1999.
- [86] P. P. G. D. M. G. B. R. C. M. A. S. M. Z. P. C. M. T. Carine Mantoulan, “PET scan perfusion imaging in the Prader–Willi syndrome: new insights into the psychiatric and social disturbances,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 31, no. 1, p. 275, 2011.
- [87] C. Mantoulan, P. Payoux, G. Diene, M. Glattard, B. Rogé, C. Molinas, A. Sevely, M. Zilbovicius, P. Celsis, and M. Tauber, “PET scan perfusion imaging in the Prader-Willi syndrome: new insights into the psychiatric and social disturbances.” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 31, no. 1, pp. 275–82, Jan. 2011.
- [88] L. Vismara, V. Cimolin, M. Galli, G. Grugni, A. Ancillao, and P. Capodaglio, “Osteopathic Manipulative Treatment improves gait pattern and posture in adult patients with Prader–Willi syndrome,” *Int. J. Osteopath. Med.*, vol. 19, pp. 35–43, 2016.

- [89] A. Vintéjoux, G. Montagnon, G. Diene, J. B. Gouyon, and F. Huet, “Apnées sévères différées en période néonatale et syndrome de Prader-Willi: à propos de 2 cas,” *Arch. Pediatr.*, vol. 16, no. 3, pp. 248–251, 2009.
- [90] U. Eiholzer, Y. Nordmann, and D. Allemand, “Fatal Outcome of Sleep Apnoea in PWS during the Initial Phase of Growth Hormone Treatment,” *Horm. Res.*, vol. 58, no. Suppl. 3, pp. 24–26, 2002.
- [91] L. Smith and M. R. Berkowitz, “Osteopathic approach to chronic constipation in Prader–Willi Syndrome: A case report,” *Int. J. Osteopath. Med.*, vol. 19, pp. 73–77, 2016.
- [92] R. H. Wharton, T. Wang, F. Graeme-Cook, S. Briggs, and R. E. Cole, “Acute idiopathic gastric dilatation with gastric necrosis in individuals with Prader-Willi syndrome,” *Am. J. Med. Genet.*, vol. 73, no. 4, pp. 437–441, 1997.
- [93] E. Mimoun, F. Lorenzini, G. Diene, E. Feigerlova, P. Ritz, and M. Tauber, “CL009 - Mise en place d’un protocole transition : l’exemple du syndrome de Prader-Willi,” *Arch. Pédiatrie*, vol. 17, no. 6, 2010.
- [94] “heinrich willi.” [Online]. Available: <http://www.babelio.com/auteur/Heinrich-Willi/36240/photos>.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- **Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.**
- **Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.**
- **Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.**
- **Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.**
- **Les médecins seront mes frères.**
- **Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.**
- **Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.**
- **Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.**
- **Je m'y engage librement et sur mon honneur.**

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشريف في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.

الله على ما أقول شهيد .

متلازمة برادر ويلبي عند الأطفال (بخصوص 13 حالة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: مريم مناني

المزودة في: 16 شتنبر 1989 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة برادر ويلبي - السمنة - هرمون النمو - الإفراط في تناول الطعام - البصمة الجينية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلا

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيد: حسن ايت أوعمر

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: بدر السعود الضخامة بنجلون

أستاذة في طب الأطفال

السيد: التهامي بنوشان

أستاذ في طب الأطفال