



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 42

# DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DU SYNDROME DE PRADER WILLI PAR MÉTHYL PCR : À PROPOS DE 21 CAS

## THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023*

PAR :

**Monsieur Harit TANOUTI**

*Né le 17 Février 1994 à Casablanca Maroc*

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

# Docteur en Médecine

**Mots Clés** : Syndrome de Prader Willi – Empreinte génomique – Méthy PCR - Maroc

### **Membres du Jury :**

**Monsieur Abdelaziz SEFIANI**

Professeur de Génétique médicale

**Madame Ilham RATBI**

Professeur de Génétique médicale

**Monsieur Ahmed GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**Monsieur Rachid ABILKASSEM**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Siham CHAFAI ELALAOUI**

Professeur de Génétique médicale

**Président**

**Rapporteuse**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
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**  
**2013 – 2022 : Professeur Mohamed ADNAOUI**

**ORGANISATION DÉCANALE :**

*Doyen*

**Professeur Brahim LEKEHAL**

*Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*

Professeure Amal THIMOU

*Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

*Secrétaire Général* : Mr. Mohamed KARRA

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

*Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

*Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

*Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

*Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
FMPR

Médecine interne –Doyen de la

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Méd. Chef Mat. Orangers Rabat  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pharmacologie  
Dir. du Centre National PV Rabat

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. SOULAYMANI Rachida

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies  
Métaboliques Doyen FMPT  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – Dir. du CHIS Rabat  
Immunologie

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V*

### **Rabat**

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Ne Urologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie *Doyen de la FMP*  
*Abulcassis Rabat*

Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
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. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
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. GHARBI Mohamed El Hassan  
Métaboliques  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Dir. Hôp. Cheikh Zaid  
Rabat*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies  
  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said

Anesthésie-Réanimation  
Ne Urologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique *Dir. Hôp. Des  
Enfants Rabat*  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -

Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*

Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Métaboliques  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLEAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
faciale  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*

Neuro-chirurgie  
Chirurgie Générale *Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat*  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique ***V-***  
***D. Aff Acad. Est.***  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies

Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale *Dir. de l' ERPPLM*

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

Ne Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie

Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid

Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad

Pr. ZERAIDI Najia

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*

Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Dir. Hôp. Al Ayachi*  
*Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique

Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Dir. Hôp.*  
*Ibn Sina Marr.*  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique

Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra

Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie Médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-Chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
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 Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

### **Mars 2010**

Pr. Karim FILALI \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Neuro-chirurgie *Dir. Hôp. Spécialités  
Rabat*

Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-Chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation *Directeur de  
l'Ecole Royale du Service de  
Santé Militaire*

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*

Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
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  
Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind

Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies

\*Enseignant militaire

métaboliques

Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra

Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes

Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*  
faciale

### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. FILALI Karim\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Cytogénétique  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEALDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*

Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine interne  
Pharmacologie *Directrice du Méd.  
Phar.*  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la  
Pharmacie*  
Génétique  
Ne Urologie  
Ophtalmologie  
Ne Urologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-

Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique

Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pharmacologie  
CCV  
Médecine interne  
Génécologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*  
et Hyg.

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
et Hyg.  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
et Hyg.  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique  
  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique  
  
Chirurgie Générale  
Immunologie

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa

Pr. BENTALHA Aziza

Pr. EL AHMADI Brahim

Pr. EL HARRECH Youness\*

Pr. EL KACEMI Hanan

Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pr. FATIHI Jamal\*

Pr. GHANNAM Abdel-Ilah

Pr. JROUNDI Imane

et Hyg.

Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

Pr. TADILI Sidi Jawad

Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Urologie

Radiothérapie

Radiothérapie

Médecine interne

Anesthésie-Réanimation

Médecine préventive, santé publique

Radiologie

Anesthésie-Réanimation

Oncologie Médicale

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

Cytogénétique

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*

Pr. BASSIR Rida Allah

Pr. BOUATTAR Tarik

Pr. BOUFETTAL Monsef

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*

Pr. BOUZELMAT Hicham\*

Pr. BOUKHRIS Jalal\*

Pr. CHAFRY Bouchaib\*

Pr. CHAHDI Hafsa\*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*

Pr. DAMIRI Amal\*

Pr. DOGHMI Nawfal\*

Pr. EL LALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham\*

Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*

Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*

Pr. EL KAOUI Hakim\*

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Gynécologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam\*  
Pr. HAMAMA Jalal\*  
faciale  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal\*  
Pr. JIRA Mohamed\*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham\*  
Pr. MAHFOUD Tarik\*  
Pr. MEZIANE Mohammed\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
Pr. MOUZARI Yassine\*  
Pr. NAOUI Hafida\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
et Hyg.  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

### **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim\*  
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula\*  
Pr. ATOUF OUFAFA  
Pr. BAKALI Youness  
Pr. BAMOUS Mehdi\*  
Pr. BELBACHIR Siham  
Pr. BELKOUCH Ahmed\*  
Catastrophes  
Pr. BENNIS Azzelarab\*  
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham  
Pr. DOUMIRI Mouhssine  
Pr. EDDERAI Meryem\*  
Pr. EL KTAIBI Abderrahim\*  
Pr. EL MAAROUFI Hicham\*  
Pr. EL OMRI Noual\*  
Pr. ELQATNI Mohamed\*  
Pr. FAHRY Aicha\*  
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina\*  
Pr. IKEN Maryem  
Pr. JAAFARI Abdelhamid\*  
Pr. KHALFI Lahcen\*  
Faciale  
Pr. KHEYI Jamal\*  
Pr. KHIBRI Hajar  
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae

Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-  
faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique  
Oncologie Médicale  
Immunologie  
Chirurgie Générale  
CCV  
Psychiatrie  
Médecine des Urgences et des

Traumatologie-Orthopédie  
Génétique  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Anatomie Pathologique  
Hématologie Clinique  
Médecine interne  
Médecine interne  
Pharmacie Galénique  
Néphrologie  
Parasitologie  
Anesthésie-Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-  
faciale  
Cardiologie  
Médecine interne  
Radiologie

Pr. LABOUDI Fouad  
Pr. LAHKIM Mohamed\*  
Pr. MEKAOUI Nour  
Pr. MOJEMMI Brahim  
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad  
Pr. SATTE AMAL\*  
Pr. SOUHI Hicham\*  
Pr. TADLAOUI Yasmina\*  
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida\*  
Pr. ZAHID Hafid\*  
Pr. ZAJJARI Yassir\*  
Pr. ZAKARYA Imane\*

Psychiatrie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Chimie Analytique  
Neurochirurgie  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie  
Pharmacie Clinique  
Virologie  
Hématologie  
Néphrologie  
Pharmacognosie

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia

Pr. ALAMI OUHABI Naima

Pr. ALAOUI KATIM

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Pr. ANSAR M'hammed

Chimique

Pr. BARKIYOU Malika

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. FAOUZI Moulay El Abbas

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med

Pr. RIDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie

Biochimie-Chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Physiologie *Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.*

Pharmacologie

Biologie moléculaire/Biotechnologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik

Pr. BENZEID Hanane

Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia

Pr. CHERGUI Abdelhak

végétales

Pr. DOUKKALI Anass

Pr. EL BAKKALI Mustapha

Pr. EL JASTIMI Jamila

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. LAZRAK Fatima

Pr. LYAHYAI Jaber

Pr. OUADGHIRI Mouna

Pr. RAMLI Youssef

Pr. SERRAGUI Samira

Pr. TAZI Ahnini

Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire

Chimie

Biochimie-Chimie

Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique

Physiologie

Chimie

Histologie-Embryologie

Chimie

Génétique

Microbiologie et Biologie

Chimie Organique Pharmaco-Chimie

Pharmacologie

Génétique

Eau, Environnement

*Mise à jour le 21/02/2022*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Affaires Administratives*

*FMPR*



***DÉDICACES***

*A ma mère bien aimée,*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cesse de donner depuis ma naissance. Je te serai à jamais reconnaissant. Je t'aime maman.*

*A mon père,*

*Aucun mot ni expression ne suffirait pour te remercier pour tous les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être.*

*A l'âme de ma grand-mère,*

*Qui m'a accompagné par ses prières et sa douceur.*

*A ma sœur Hiba,*

*Ma partenaire de crimes tu es la sœur idéale, aucun mot ne saura exprimer tout l'amour que j'ai pour toi.*

*A ma sœur Jalila,*

*Toi qui es toujours créative, puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais.*

*A ma petite sœur Jihad,*

*A tous les moments d'enfance passés avec toi. Puissent nos liens se consolider et se pérenniser encore plus.*

*A Sofia,*

*Ma confidente. Aucune dédicace ne peut exprimer ma gratitude de t'avoir comme complice. Merci d'avoir toujours été à l'écoute, merci pour tant d'affection et soutien,*

*A ma tante Khadija, mon oncle  
Abdelaziz et mes cousins Naima, Youness  
et Youssra,*

*Vous avez été d'un immense soutien à chaque épreuve  
difficile. Merci pour votre générosité. Je suis chanceux  
de vous avoir.*

*A ma tante Khadija, ma grande sœur  
Radia, Marouane et leurs enfants  
Mohamed Ali et Alia. A Othmane,  
Fatima et leurs enfants Alyaa et Illhan,*

*Vous étiez témoin de mes premiers pas durant ce  
parcours. Votre présence et soutien ont commencé dès ma  
naissance. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes  
respects, ma reconnaissance et mon profond amour.*

*A Dr Afailal Amina, Abdeslam Bencrimo,  
Saad, Jemma, Mhamed, Driss, Alia et  
l'adorable Hassan,*

*Vous m'avez accueilli les bras ouverts. Je vous dédie ce  
travail en témoignage de mon grand respect et mon  
estime envers vous. Pour vos conseils et votre soutien  
moral*

***A Ana, Zaida, Florian y David,***

*Vous m'avez accueilli chez vous et vous m'avez considéré membre de votre famille. Merci pour tous les souvenirs partagés.*

***A ma meilleure amie Hyba,***

*Je ne sais même pas si je pourrais trouver des mots capables d'exprimer ma gratitude. Je ne sais pas quoi dire qui soit à la mesure de ma reconnaissance. Mais je te remercie. Merci de m'avoir offert ton amitié.*

***A mon meilleur ami Yazid,***

*Toi le frère que je n'ai jamais eu.*

***A mes amis Abdelaziz, Ayman, Mouad,  
Basma, Sara et Kaoutar,***

*En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail*

***A Bazman, Izzat et Illias,***

*Mes amis, mes frères et les meilleurs colocataires durant confinement. Ensemble on a créé des souvenirs agréables durant une période aussi sombre telle que la pandémie*

*A Youssef, Oussama, Anas, Chakour,  
Acherrat, Adil, Hakim, Mokhtari et  
Mostfa*

*Je suis reconnaissant de vous avoir croisé durant ce  
chemin et d'avoir partagé ces années avec vous. Pour  
tous nos moments inoubliables et cette amitié sincère. Je  
vous ECDH.*

*A Outman, Abdesalam et Badr,*

*Je suis reconnaissant de vous avoir retrouvé des années  
plus tard. Merci pour être toujours à l'écoute, vos  
conseils me sont très précieux.*

*Aux Dr Benajiba Mounia, Lamzouri  
Hassan Kacimi Loubna, Mahdane  
Hicham et Benyaich Aicha.*

*Merci pour vos conseils qui ont contribué à chaque jour  
au développement d'une meilleure version de moi.*

*A Yasser, Outmane, Amine et Bilal*

*Aux membres de l'ECDH*

*Aux membres du Club Méditerranéen de la  
boîte anglaise*



***REMERCIEMENT***

**A notre maitre et président de thèse Monsieur Abdelaziz Sefiani,  
Professeur de génétique médicale et chef du département de génétique médicale  
de l'institut national d'hygiène.**

Je tiens à vous remercier pour m'avoir accueilli puis pour me faire honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Soyez assuré de mon profond respect.

**A notre maitre et rapporteuse de thèse Madame Ilham Ratbi,  
Professeur agrégée de génétique médicale et rapporteuse de cette thèse.**

Tous mes remerciements pour m'avoir encadré tout au long de ce travail et m'avoir fait confiance. Je vous remercie aussi pour votre gentillesse, votre disponibilité permanente et vos nombreux encouragements. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

**A notre maitre et juge de thèse Monsieur Ahmed GAOUZI,  
Professeur agrégé de pédiatrie.**

Je vous exprimer ma gratitude pour avoir accepté de participer à mon jury. C'est pour moi un grand honneur de vous compter parmi mon Jury.

**A notre maitre et juge de thèse**

**Monsieur Rachid ABILKASSEM, Professeur de pédiatrie.**

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

**A notre maitre et juge de thèse**

**Madame Siham CHAFAI ELALAOUI, Professeure de génétique médicale.**

qui a bien voulu faire partie de mon jury. Je vous remercie sincèrement pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail. Veuillez recevoir l'expression de toute ma gratitude.

**A Madame Ouhenach Mouna,**

**Docteure en génétique médicale,**

Pour vos orientations au début de mon travail ainsi que pour votre disponibilité et votre gentillesse.

J'adresse également mes remerciements à toute **l'équipe de département de génétique médicale** de l'institut national d'hygiène pour leur collaboration.

Merci à **tous les professeurs** qui depuis mes premières années d'études médicales m'ont appris le savoir-faire et le savoir-être du médecin.

**Merci à Madame Bellahcen Hanae**, fondatrice et présidente de l'Association Prader Willi Maroc, de m'avoir consacré votre temps précieux et de m'avoir fourni les informations qui m'ont permis de compléter ce travail. Je tiens à vous exprimer ma sincère admiration pour ce que vous faites.

**Merci à Monsieur Alaoui Mdaghri Ahmed**, fondateur de l'Association Prader Willi Maroc, je tiens à vous remercier du temps que vous m'avez accordé . Vos informations m'ont permis de comprendre les enjeux du syndrome de Prader Willi.



***LISTE DES  
ABREVIATIONS***

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AMH</b>	: Hormone antimullerienne
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ARNm</b>	: Acide ribonucleique messenger
<b>BP</b>	: Point de Cassure
<b>CMyD</b>	: Dystrophie myotonique congénitale
<b>DCCR</b>	: Diazoxide Choline Controlled Release
<b>FISH</b>	: Hybridation fluorescente in situ
<b>FSH</b>	: Hormone de stimulation folliculaire
<b>GH</b>	:Hormone de croissance
<b>IC</b>	: Centre d’empreinte
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>LH</b>	: Hormone lutéinisante
<b>LHRH</b>	: Hormone de libération de la lutéinostimuline
<b>MLPA</b>	: Amplification multiplex de sondes dépendant d’une ligation
<b>MS PCR</b>	: Méthylation PCR
<b>SA</b>	: Syndrome d’Angelman
<b>SNRPN</b>	: Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N
<b>PCR</b>	: Amplification en chaine par polymérase
<b>PWS</b>	: Prader Willi Syndrome

<b>SPW</b>	: Syndrome de Prader Willi
<b>UBE3A</b>	: Ubiquitine Ligase E3A
<b>UPD</b>	: Disomie uniparentale
<b>ZS</b>	: Syndrome de Zellweger



***LISTE DES  
ILLUSTRATIONS***

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Fiche clinique du syndrome de Prader Willi	5
<b>Figure 2:</b> Le protocole détaillé de la technique de méthyl-PCR appliqué au DGM	11
<b>Figure 3:</b> Répartition des patients selon le sexe	13
<b>Figure 4:</b> Répartition des patients selon l'âge	14
<b>Figure 5:</b> Micro délétion de la région 15q11-q13 détectée par l'hybridation in situ en fluorescence. Sonde témoin du chromosome 15 marquée en vert ; sonde spécifique de la région 15q11-q13 marquée en rouge (DGM INH)	22
<b>Figure 6:</b> Photographie du gel sous UV pour une série de 3 patients (DGM INH)	23
<b>Figure 7:</b> La Monstrua Vestida par Juan Carreno de Miranda vers 1680 (Museo El Prado)	26
<b>Figure 8:</b> Les principales voies de régulation de la satiété et de la faim au niveau hypothalamique	33
<b>Figure 9:</b> La région chromosomique 15q11-q12.	37
<b>Figure 10:</b> La méthylation de l'ADN par l'ajout d'un groupe Méthyle (CH <sub>3</sub> ) au Carbone 5 de la cytosine	39
<b>Figure 11:</b> Figure 10: Les étapes de la méthylation associées à l'empreinte parentale	40
<b>Figure 12:</b> Représentation schématisée de la région 15q11-q13 du chromosome 15 et des lieux de cassure lors des délétions	42
<b>Figure 13:</b> Schéma illustrant la disomie uniparentale maternelle du chromosome 15	44
<b>Figure 14:</b> Schéma représentant une mutation du centre d'empreinte du chromosome	46
<b>Figure 15:</b> Représentation schématisée des gènes localisés dans la région 15q11-q13	49
<b>Figure 16:</b> Nourrisson hypotonique atteint du SPW	52
<b>Figure 17:</b> Nourrisson atteint du SPW nécessitant le gavage	53
<b>Figure 18:</b> Dysmorphie faciale caractéristique du SPW	54
<b>Figure 19:</b> Dessin réalisé par un enfant de 7 ans atteint du SPW pour illustrer son appétit insatiable	55
<b>Figure 20:</b> Une fille atteinte du SPW rampe dans le four pour atteindre le pain frais, car elle ne peut pas encore marcher correctement	56
<b>Figure 21:</b> Aspects des mains et pieds d'une personne atteinte du SPW	58
<b>Figure 22:</b> Stratégie des tests moléculaires dans le diagnostic du SPW	71
<b>Figure 23:</b> Analyse chromosomique sur puce à ADN montrant une délétion type I (A) et une délétion type II (B) par aCGH	73

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I:</b> Signes cliniques majeurs et mineurs selon le consensus du diagnostic clinique du syndrome de Prader Willi établi en 1993	8
<b>Tableau II:</b> Prévalence des signes cliniques majeurs du syndrome de Prader Willi dans	17
<b>Tableau III:</b> Prévalence des signes cliniques mineurs du syndrome de Prader Willi dans	18
<b>Tableau IV:</b> Données identitaires et signes cliniques majeurs relevés chez les patients de la série	19
<b>Tableau V:</b> Données identitaires et signes cliniques mineurs relevés chez les patients de la série	20
<b>Tableau VI:</b> Critères de diagnostic, établi par Holm en 1993	63
<b>Tableau VII:</b> Suggestion de nouveaux critères établis par Gunay-Aygun	66
<b>Tableau VIII:</b> Les différents tests génétiques utilisés dans le diagnostic du SPW	70
<b>Tableau IX:</b> Les fréquences et risques de récurrence pour chaque anomalie génétique responsable du SPW2	77
<b>Tableau X:</b> Phases nutritionnelles dans le Syndrome de Prader-Willi	86



# ***SOMMAIRE***

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Patients et méthodes</b> .....	<b>3</b>
<i>Cadre de l'étude</i> .....	<i>4</i>
<i>Patients</i> .....	<i>5</i>
<i>Methodes</i> .....	<i>7</i>
<b>Résultats</b> .....	<b>13</b>
<i>Données Epidémiologiques</i> .....	<i>14</i>
Sexe ratio.....	14
Age des patients.....	15
Age des parents.....	15
Consanguinité.....	15
Antécédents familiaux.....	16
<i>Donnees cliniques</i> .....	<i>17</i>
Age de début .....	17
Signes cliniques majeurs selon le consensus du diagnostic clinique du SPW .....	17
Signes cliniques mineurs selon le consensus du diagnostic clinique du SPW .....	18
<i>Resultats moleculaires</i> .....	<i>25</i>
<b>Discussion</b> .....	<b>26</b>
<i>Historique</i> .....	<i>27</i>
<i>Epidemiologie</i> .....	<i>31</i>
Prévalence et incidence .....	31
Sexe .....	32
Age de début .....	32
Cas familiaux .....	32
<i>Physiopathologie</i> .....	<i>33</i>
La phase in utero, l'accouchement et l'hypotonie.....	33
L'obésité et la composition corporelle.....	33
Les troubles du comportement alimentaires.....	34
Les troubles respiratoires et troubles du sommeil .....	37

<b>Donnees genetiques .....</b>	<b>39</b>
Empreinte génomique et méthylation de l'ADN.....	41
Délétions .....	44
Disomie uniparentale maternelle .....	46
Défaut du centre d'empreinte .....	48
Gènes localisés dans la région 15q11-q13 .....	49
<b>Signes cliniques .....</b>	<b>53</b>
Le premier stade : de la naissance à l'âge de 2 ans .....	53
Le deuxième stade : l'enfance.....	57
De l'adolescence à l'âge adulte .....	62
Critères de diagnostic clinique .....	65
Relations génotype/phénotype .....	69
<b>Methodes du diagnostic genetique .....</b>	<b>71</b>
Methylation Specific Polymerase Chain Reaction (MS-PCR).....	74
Methylation Sensitive Multiplex Ligation-Dependent probe amplification (MS-MLPA) .....	74
Fluorescence In-Situ Hybridization (FISH) .....	74
Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH) .....	75
Analyse des microsatellites .....	75
Southern blot .....	75
Annonce du diagnostic, conseil génétique et diagnostic anténatal .....	76
<b>Diagnostics différentiels .....</b>	<b>79</b>
Le diagnostic différentiel durant la première phase du syndrome Prader Willi.....	79
Le diagnostic différentiel durant la deuxième phase du syndrome Prader Willi.....	81
<b>Prise en charge et perspectives therapeutiques .....</b>	<b>83</b>
Prise en charge des troubles d'alimentation et de leurs conséquences .....	84
Prise en charge du retard statural.....	88
Prise en charge de l'hypogonadisme .....	89
Prise en charge des troubles du comportement.....	90
Prise en charge de l'hypotonie.....	92
Prise en charge des problèmes orthopédiques.....	93

Prise en charge des problèmes pulmonaires .....	93
Perspectives thérapeutiques .....	94
<b>Conclusion</b> .....	<b>98</b>
<b>Résumés</b> .....	<b>101</b>
<b>Références</b> .....	<b>105</b>
<i>Bibliographie et webographie</i> .....	<i>106</i>



# ***INTRODUCTION***

Le syndrome de Prader Willi est une maladie génétique rare qui touche indifféremment les enfants des deux sexes. Elle affecte environ 400 000 personnes dans le monde entier (1). Sa prévalence est estimée à 1/10 000-1/30 000. Au Maroc nous ne disposons pas de données précises concernant l'épidémiologie de cette maladie, cependant l'Association Prader Willi Maroc rapporte avoir travaillé avec 39 cas par ans au Maroc.

Ce sont les médecins suisses A. Prader, H. Willi et A. Labhart qui sont les premiers à décrire le syndrome de Prader Willi, en 1956 (2).

Cette maladie se caractérise par un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire entraînant une hétérogénéité clinique. Elle se manifeste, à la naissance, par une hypotonie majeure et des difficultés à s'alimenter. Puis dès l'âge de deux ans, les problèmes principaux sont l'apparition d'une hyperphagie avec risque d'obésité morbide, des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement.

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

Il n'existe pas actuellement de traitement curatif de cette maladie. La prise en charge doit être précoce et fait intervenir des pédiatres, pédopsychiatres, psychologues, endocrinologues, neurologues.

Nous rapportons dans ce travail les données du diagnostique moléculaire par Méthyl-PCR de 21 patients suivis au département de génétique médicale (DGM) de l'Institut Nationale d'Hygiène (INH) pour le syndrome de Prader Willi.

Les objectifs de ce travail de thèse sont :

- 1- Faire une revue bibliographique sur le syndrome de Prader Willi.
- 2- Rapporter l'expérience et la stratégie de diagnostic moléculaire de ce syndrome au DGM de l'INH.



***PATIENTS ET  
MÉTHODES***

## I. Cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive réalisée au niveau du Département de Génétique Médicale (DGM) de l'Institut National d'Hygiène (INH) sur une période de 08 ans et 07 mois (du 28-08-2013 au 09-03-2022). Les dossiers des patients ont été exploités pour relever les caractéristiques cliniques de chaque patient selon une fiche de recueil de données (**Figure 1**).

## II. Patients

L'étude porte sur une série de 21 patients, des deux sexes, tous atteints du syndrome de Prader-Willi confirmé par étude génétique. Il s'agit de patients marocains de différentes régions du royaume.

Au total, 84 patients avaient été adressés, durant notre période d'étude, par les services de pédiatrie, neuropédiatrie et d'endocrinologie de différents centres publics et privés du Royaume. Tous les patients ont été référés pour une suspicion clinique du syndrome de Prader-Willi devant des tableau clinique comportant : hypotonie néonatale, obésité, hyperphagie, retard statural...

Tous les patients avaient été vus en consultation de génétique médicale par un médecin généticien qui avait procédé à un interrogatoire, enquête généalogique, examen clinique et recueil des données cliniques et para cliniques dans un dossier médical. Un consentement éclairé des parents avait été obtenu pour tous les patients pour la réalisation du test génétique.

Le critère d'inclusion dans notre étude était un syndrome de Prader-Willi confirmé par étude génétique (à la méthyl-PCR : unidisomie maternelle avec absence de contribution de l'allèle paternel) : soit au total 21 patients sur les 84 dossiers investigués. Les patients étudiés sont désignés, par ordre chronologique, PW1 à PW21 sur l'Excel d'exploitation (**Tableaux IV, V**).

Le critère d'exclusion des patients était un résultat de méthyl-PCR normal (contribution biparentale) : soit 63 patients sur les 84 dossiers investigués.

## Fiche Clinique : Syndrome de Prader Willi

Date:

DG:

Nom et Prénom:

### **Signes constants: (~100%)**

#### 1) *Moins de deux ans*

Hypotonie majeure: oui non

Difficultés alimentaires: oui non

#### 2) Plus de deux ans:

Hyperphagie: oui non

Obésité morbide: oui non

Déficiência intellectuelle: oui non

Retard statural: oui non

Hypogonadisme: oui non

### **Signes fréquents: (>80%)**

Retard psychomoteur: oui non

Déficit d'apprentissage: oui non

Troubles du comportement<sup>2</sup>: oui non

Extrémités courtes: oui non

Dysmorphie faciale<sup>2</sup>: oui non

### **Signes moins fréquents: (<80%)**

Scoliose: oui non

Strabisme: oui non

### **Autres:**

Anomalies neuroradiologiques: ventriculomegalie, atrophie cérébrale pariéto occipital (50%), polymicrogyrie de la scissure sylvienne (60%), anomalies de la substance blanche, diminution du volume pituitaire (50%).

Insuffisance surrénalienne, diabète non insulino dépendant, hypothyroïdie centrale, épilepsies, troubles du sommeil, hypo pigmentation, infections respiratoires a répétition, ostéopénie et fractures, œdèmes et ulcérations de la jambe, troubles de la thermorégulation, hyper sialorrhée...

<sup>2</sup> obstination, crise de colère, obsessions, compulsions, attachement a la routine, caractère manipulateur, traits autistiques, déficit de l'attention avec hyperactivité, psychose

<sup>2</sup> diamètre bifrontal étroit, fentes palpébrales en forme d'amandes, arête du nez étroite, lèvre supérieure fine avec commissures labiales tournées vers le bas

**Figure 1: Fiche clinique du syndrome de Prader Willi**

### III. Méthodes

Nous avons recueilli les différentes données dont nous disposons au niveau d'un tableau d'exploitation sous forme d'un fichier Excel (**Tableaux IV et V**). Nous avons regroupé les signes cliniques en signes majeurs et mineurs selon le consensus du diagnostic clinique du syndrome de Prader Willi établi en 1983 (**Tableau I**) (3).

Nous avons eu l'opportunité d'assister durant notre travail de thèse aux différentes étapes techniques du protocole de diagnostic moléculaire du syndrome de Prader Willi en vigueur dans le DGM de l'INH.

La réalisation de l'étude moléculaire pour le syndrome de Prader Willi au département de génétique médicale de l'INH de Rabat comprend les étapes suivantes:

- Prélèvement de sang périphérique (3 ml) sur tube EDTA après consentement parental.
- Extraction de l'ADN en utilisant un kit commercialisé (Qiagen) selon les recommandations du fabricant.
- Dosage et contrôle de la quantité et la qualité de l'ADN par spectrophotométrie par NanoDrope.

Le principe de la méthyl-PCR (MS-PCR) réalisée au DGM est le suivant :

L'analyse du profil de méthylation de l'ADN est possible après traitement par le Bisulfite de Sodium. En présence de ce composé, il se produit une désamination des Cytosines en Uracile. Cependant, cette désamination est beaucoup plus rapide quand les Cytosines sont déméthylées que quand elles sont méthylées. En pratique, dans les conditions de réaction choisies, seules les Cytosines déméthylées seront transformées.

Après ce traitement, on obtient donc une séquence d'ADN modifiée dans laquelle les seules Cytosines qui persistent sont celles qui étaient méthylées à l'origine. Les autres sont transformées en Uracile (remplacée par une Thymidine lors des amplifications par la Taq Polymérase). On a ainsi transformé une information épigénétique que l'on ne sait pas analyser en une information de type polymorphisme de séquence (C ou T) qui est facilement accessible par de nombreuses technologies existantes.

Une fois traité par le Bisulphite de Sodium, la méthode la plus simple pour rechercher la présence d'une C ou d'une T est d'utiliser la PCR (appliqué au DGM). Cette technique est rapide, elle peut être automatisée et donc autorise l'analyse d'un grand nombre d'échantillons. Ce pendant, un seul CG est examiné à chaque fois.

On utilise des amorces dont la dernière base en 3' est complémentaire soit d'un C, soit d'un T. Si l'ADN est méthylé, seule l'amorce spécifique du C donnera un produit PCR, alors que si le CG était déméthylé c'est l'amorce complémentaire du T qui donnera une amplification. Ce système permet ainsi de mettre en évidence une perte d'empreinte par comparaison des résultats obtenus avec les deux amorces chez un patient et chez des témoins et d'analyser ainsi la contribution monoparentale pour chaque patient après migration électrophorétique des produits de PCR sur un gel d'Agarose-Nusieve à 2%.

Le protocole détaillé de la technique de Méthyl-PCR applique au DGM est présenté dans la **Figure 2**.

Un seul patient, PW2, a bénéficié à la demande de ses parents et après avoir confirmé chez lui le diagnostic de PW par MS-PCR, d'une recherche de la microdélétion de la région 15q11.2q11-2 (anomalie sous-jacente la plus fréquente) par hybridation In Situ en Fluorescence selon le protocole en vigueur au DGM, afin de leur prodiguer un conseil génétique précis.

**Tableau I: Signes cliniques majeurs et mineurs selon le consensus du diagnostic clinique du syndrome de Prader Willi établi en 1993.**

<b>Signes Cliniques Majeurs (valent 1 point chacun)</b>	<b>Signes Cliniques Mineurs (valent 1/2 point chacun)</b>
Hypotonie néonatale d'origine centrale avec une faible succion	Diminution des mouvements fœtaux
Difficultés alimentaires dans la première année de vie, pouvant nécessiter le recours au gavage, avec une mauvaise prise de poids	Troubles du comportement caractéristiques
Prise de poids trop rapide par rapport à la taille entre l'âge d'un an et de 6 ans ; obésité d'origine centrale	Troubles du sommeil et apnées du sommeil
Hyperphagie	Petite taille à l'âge de 15 ans
Traits caractéristiques du visage	Hypo pigmentation, cheveux et peau clairs
Hypogonadisme	Petites mains et / ou pieds par rapport à leur taille
Retard psychomoteur global chez les enfants de moins de 6 ans	Mains étroites
	Strabisme, myopie
	Salive épaisse avec des dépôts au niveau des commissures labiales
	Difficultés articulatoires
	Lésions de grattage cutané

## PROTOCOLE METHYL-PCR

- 1) **Extraction d'ADN au kit**
- 2) **Dosage des ADN**
- 3) **Traitement au Bisulfite**

Conditions :

	1X	nX
ADN	1000 / concentration d'ADN	
eau	20 -ADN	
Bisulfite Mix	85 µl	n x 85
DNA Protect Buffer	35 µl	n x 35

ADN + eau : 20 µl Total : 140 µl / tube

Programme:

Etape	Temps	Température
Dénaturation	5 min	95°
Incubation	25 min	60°
Dénaturation	5 min	95°
Incubation	85 min	60°
Dénaturation	5 min	95°
Incubation	175 min	60°
Hold	Infini	20°

#### 4) **Purification**

- Faire sortir les eppendorfs du thermocycleur
- Centrifuger brièvement
- Transvaser dans les eppendorfs de 1,5 cc numérotés
- Ajouter 560µl du buffer BL + vortexer+ centrifuger
- Pipeter la totalité (700µl) et déposer délicatement sur la colonne
- Centrifuger 1 min à 14 800 puis jeter l'éluat

- Ajouter 500 µl du Buffer BW
- Centrifuger 1 min à 14 800 puis jeter l'éluat
- Ajouter 500µl du Désulfonation Buffer
- Laisser reposer 15 min à température ambiante
- Centrifuger 1 min à 14 800 puis jeter l'éluat
- Ajouter 500µl du Buffer BW
- Centrifuger 1 min à 14 800 puis jeter l'éluat
- Ajouter 500µl du Buffer BW
- Centrifuger 1 min à 14 800 puis jeter le tube collecteur
- Mettre les colonnes sur de nouveaux tubes collecteurs
- Recentrifuger 1 min à 14 800
- Jeter les tubes collecteurs et les remplacer par des eppendorfs de 1,5 cc
- Incuber à 56°C pendant 5 min (les tubes doivent être ouverts)
- Jeter les tubes eppendorfs de 1,5 cc et les remplacer par de nouveaux eppendorfs numérotés avec les noms.
- Ajouter 20µl du Buffer EB
- Centrifuger 1 min à 14 800
- Jeter les colonnes
- Doser les ADN en utilisant le Buffer EB comme Blank

## 5) Méthyl-PCR

### Conditions :

	1X	nX
ADN	180 ng	
eau	17-ADN	
Primers 2 couples mat et pat	2+2 et 2+2	n x (2+2 et 2+2)
Master mix	25µl	n x 25

### Programme :

Etape	Temps	Température
Prédénaturation	10 min	95°

dénaturation	15 sec	94°
Hybridation	30 sec	55°
Elongation	30 sec	72°
Postélongation	10 min	72°
Hold	Infini	15°

**6) Electrophorèse sur Gel d'agarose 2/1**

**7) Photographie du gel**

---

**Figure 2: Le protocole détaillé de la technique de méthyl-PCR appliqué au DGM**

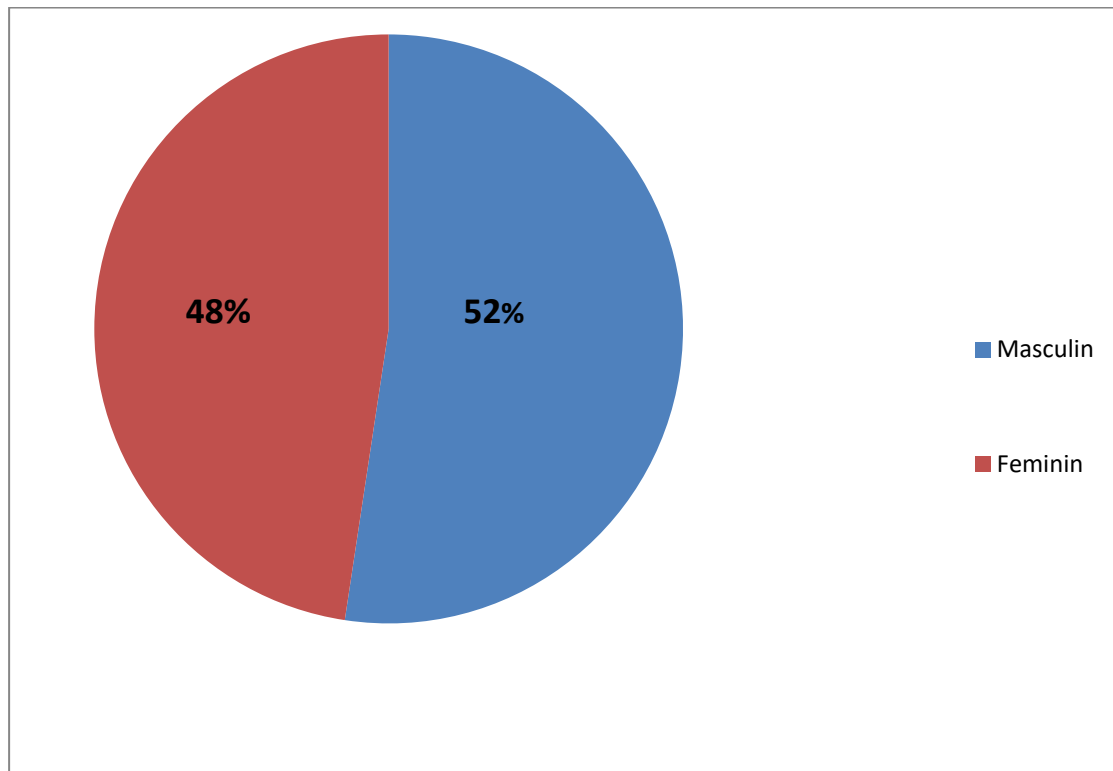


# ***RÉSULTATS***

## I. Données Epidémiologiques

### 1. Sexe Ratio

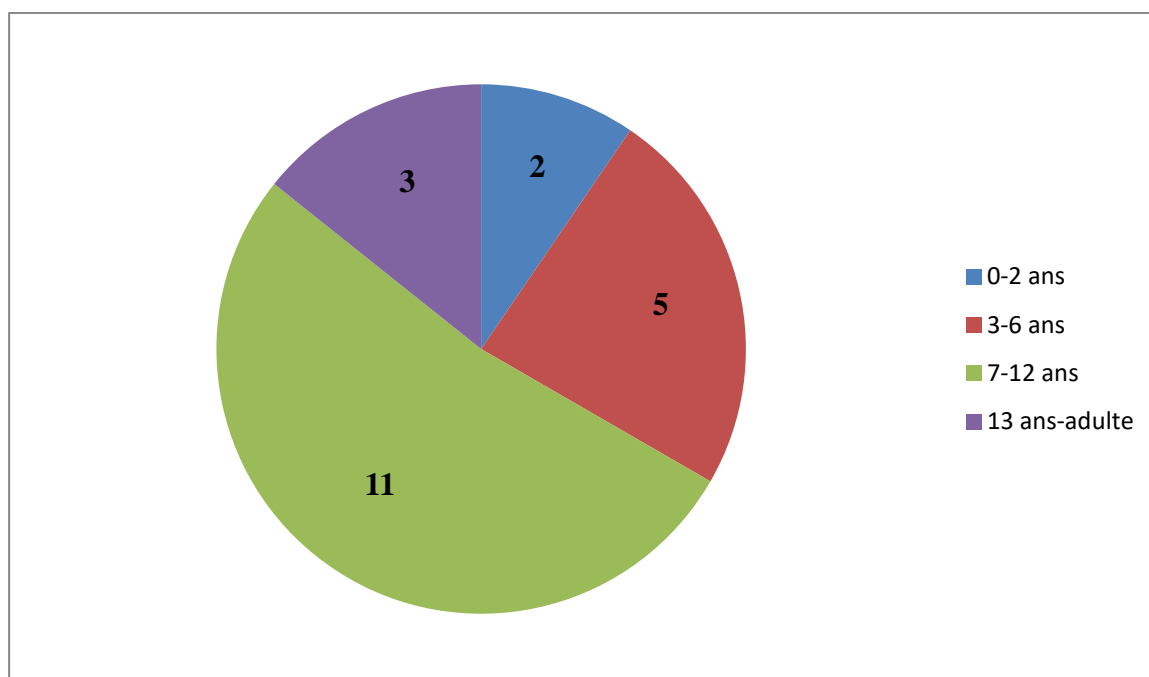
Parmi nos 21 malades PW, 11 sont de sexe masculin soit (52%) et 10 de sexe féminin soit (48%), avec un sexe ratio de 1,5 en faveur du sexe masculin.



**Figure 3: Répartition des patients selon le sexe**

## 2. Age des patients

Dans notre étude l'âge des patients au moment de la consultation génétique varie entre 16 mois et 19 ans avec une moyenne d'âge de 8,4 ans.



**Figure 4: Répartition des patients selon l'âge**

## 3. Age des parents

Dans cette étude l'âge maternel à la naissance varie entre 24 et 50 ans avec une moyenne de 34,5 ans.

Tandis que l'âge paternel varie entre 28 et 52 ans, avec une moyenne d'âge de 38,7 ans.

## 4. Consanguinité

Quatre patients sur les 21 soit (22.2%) sont consanguins au premier degré.

## 5. Antécédents familiaux

Tous les cas étudiés sont sporadiques sans aucun autre cas similaire ni autres antécédents particuliers dans la famille.

## II. Données cliniques

### 1. Age de début

Dans notre étude l'âge de début se situe entre 2 mois et 4 ans avec une moyenne de 25 mois.

### 2. Signes cliniques majeurs selon le consensus du diagnostic clinique du syndrome de Prader Willi:

- **L'hypotonie néonatale** d'origine centrale: Tous les patients de notre série avaient une hypotonie (100%).
- **Une faible succion:** Elle est retrouvée chez huit patients /21 (42%).
- **Les difficultés alimentaires** dans la première année de vie: elles sont présentes chez 13 patients de notre cohorte (61%), cependant nous ne disposons pas de données sur le pourcentage de patients ayant eu recours au gavage.
- **L'obésité d'origine centrale:** Elle est présente chez dix huit patients sur 21 (86%) de notre série.
- **Les traits caractéristiques du visage:** 19 patients (90%) avaient une dysmorphie faciale caractéristique du syndrome de Prader Willi.
- **L' hypogonadisme:** Il est présent chez tous les patients de sexe masculin de notre série (100%).
- **La régression psychomotrice :** Cette régression est présente chez onze de nos patients (50%).
- **Les difficultés d'apprentissage :** Douze de nos patients (57%) souffraient de difficultés d'apprentissage d'après l'interrogatoire des parents et l'appréciation du médecin généticien. Par contre nous ne disposons pas d'évaluation pédopsychologique spécialisée des patients qui sont vus de façon ponctuelle en consultation de génétique.
- **L'hyperphagie :** 15 patients sur 21 souffraient d'une hyperphagie (71.4 %).

### **3. Signes cliniques mineurs selon dans le consensus du diagnostic clinique du syndrome de Prader Willi:**

- **Les troubles du comportement caractéristiques:** sont présents chez la moitié de nos patients (50%) selon les parents. Ces troubles incluent des accès de colère, des violents sauts d'humeur, un comportement obsessionnel et compulsif, une tendance à tout argumenter et à être en opposition.
- **La diminution des mouvements fœtaux:** Nous ne disposons que des données de la patiente PW1 dont les mouvements fœtaux étaient faibles.
- **Les troubles du sommeil :** Ils ne sont rapportés chez aucun patient.
- **La petite taille à l'âge de 15 ans:** Deux patients/ 21 dans notre série sont âgés de plus de 15 ans. Les deux avaient une petite taille par rapport aux standards de leur âge.
- **La scoliose :** Elle est retrouvée chez 3 patients/21 (16%). Les trois patients présentant ce signe (PW4, PW5 et PW12) ont tous un âge supérieur à 10 ans.
- **L'hypo pigmentation, cheveux et peau clairs:** Ce signe n'a été retrouvé chez aucun de nos patients.
- **Les extrémités courtes :** Dix patients/21 (47%) avaient des extrémités courtes à l'examen clinique.
- **Le strabisme :** ce signe est présent chez trois patients/21 (16%).
- **La salive épaisse avec des dépôts au niveau des commissures labiales :** aucun de nos patients ne présentait ce signe.

Les deux **tableaux II** et **III** résument la prévalence des différents signes cliniques au sein de notre cohorte.

L'ensemble des données identitaires et cliniques des 21 patients de la cohorte sont résumés dans les **tableaux IV** et **V**.

**Tableau II: Prévalence des signes cliniques majeurs du syndrome de Prader Willi dans notre cohorte de 21 patients**

<b>Signes cliniques majeurs</b>	<b>Prévalence</b>
<b>Hypotonie néonatale</b>	<b>100%</b>
<b>Faible Succion</b>	<b>42%</b>
<b>Difficultés alimentaires</b>	<b>61%</b>
<b>Hyperphagie</b>	<b>71%</b>
<b>Obésité</b>	<b>86%</b>
<b>Dysmorphie faciale</b>	<b>90%</b>
<b>Hypogonadisme chez les garçons</b>	<b>100%</b>
<b>Régression Psychomotrice</b>	<b>50%</b>

**Tableau III: Prévalence des signes cliniques mineurs du syndrome de Prader Willi dans notre cohorte de 21 patients**

<b>Signes cliniques mineurs</b>	<b>Prévalence</b>
<b>Troubles du comportement</b>	<b>50%</b>
<b>Extrémités courtes</b>	<b>47%</b>
<b>Trouble du sommeil</b>	<b>0%</b>
<b>Scoliose</b>	<b>16%</b>
<b>Strabisme</b>	<b>16%</b>
<b>Hypo pigmentation</b>	<b>0%</b>
<b>Petite taille à l'âge de 15 ans</b>	<b>100%</b>
<b>Diminution des mouvements fœtaux</b>	<b>5%</b>
<b>Salive épaisse</b>	<b>0%</b>

**Tableau IV: Données identitaires et signes cliniques majeurs relevés chez les patients de la série**

Référence	AGE	SEXE	SIGNES CLINIQUES MAJEURS								
			Hypotonie néonatale	Faible succion	Difficultés alimentaire	Hyperphagie	Obésité	Dysmorphie faciale	Hypogonadisme chez les garçons	Régression psycho motrice	
PW1	15 mois	F	+		-				+		+
PW2	10 ans	F	+	-	+	-	+	+	+		+
PW3	13 ans	M	+		+		+	+	+		
PW4	11 ans	M	+		+	+	+	+	+		
PW5	17 ans	F	+	+	+	+	+	+	+		+
PW6	11 ans	M	+		+	+			+		
PW7	10 ans	F	+	+	+	+	+	+	+		+
PW8	06 ans	M	+		+		+	+	+		+
PW9	06 ans	M	+	+	-	+	+	+	+		
PW10	07 ans	M	+		+	-	+	+	+		+
PW11	12 ans	M	+	+	+	+	+	+	+		
PW12	09 ans	F	+	+	+	+	+				
PW13	06 ans	M	+		+	+	+	+	+		+
PW14	7,5 ans	F	+	+	-	+	+	+	+		
PW15	04 ans	M	+		+	+	+	+	+		+
PW16	05 ans	M	+	+	+	+	+	+	+		
PW17	05 ans	F	+			+	+	+	+		+
PW18	19 ans	M	+	+	+	+	+	+	+		+
PW19	02 ans	F	+	-	-	-	-	+			
PW20	07 ans	F	+	-	-	+	+	+			+
PW21	08 ans	F	+	+	+	+	+	+			

**Tableau V: Données identitaires et signes cliniques mineurs relevés chez les patients de la série**

Référence	AGE	SEX E	SIGNES CLINIQUES MINEURS									
			Troubles du comportement	Extrémités courtes	Troubles du sommeil	Scoliose	Strabisme	Hypo pigmentation	Petite taille à l'âge de 15 ans	Diminution des mouvements fœtaux	Salive épaisse	
PW1	15 mois	F							-		+	-
PW2	10 ans	F							-		+	-
PW3	13 ans	M	-			-	-		-			-
PW4	11 ans	M	+	-		+	+		-			-
PW5	17 ans	F	+	-		+	-		-	+	+	-
PW6	11 ans	M	-						-			-
PW7	10 ans	F		+		-	-		-		+	-
PW8	06 ans	M	+	+				+	-		+	-
PW9	06 ans	M	-						-			-
PW10	07 ans	M	+	+		-	-		-		+	-

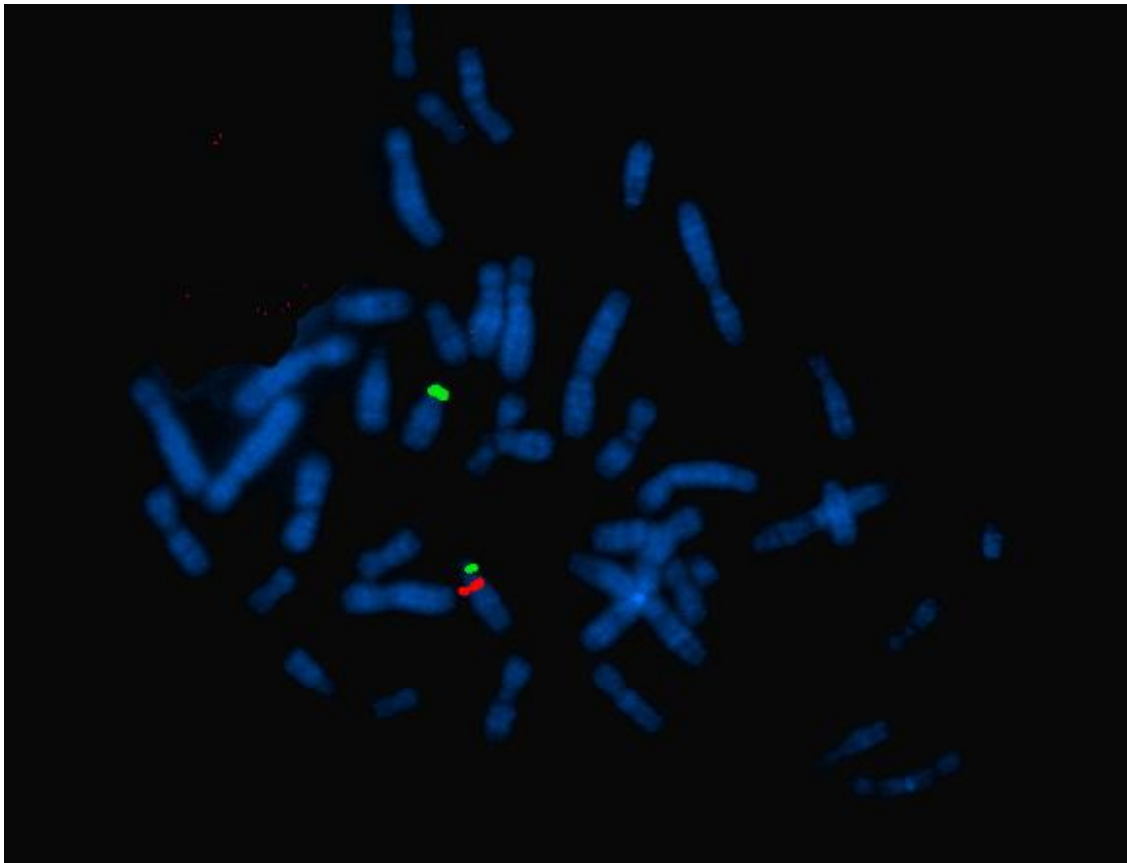
PW11	12 ans	M	+		-			-			-
PW12	09 ans	F	+		-	+	-	-			-
PW13	06 ans	M	+		-			-			-
PW14	7,5 ans	F	-	-	-		-	-			-
PW15	04 ans	M	+	-	-	-	-	-			-
PW16	05 ans	M	-		-	-	-	-			-
PW17	05 ans	F		+	-		+	-			-
PW18	19 ans	M	+	+	-			-	+		-
PW19	02 ans	F	-	-	-			-			-
PW20	07 ans	F	+	+	-		-	-			-
PW21	08 ans	F		+	-			-			-

### III. Résultats moléculaires

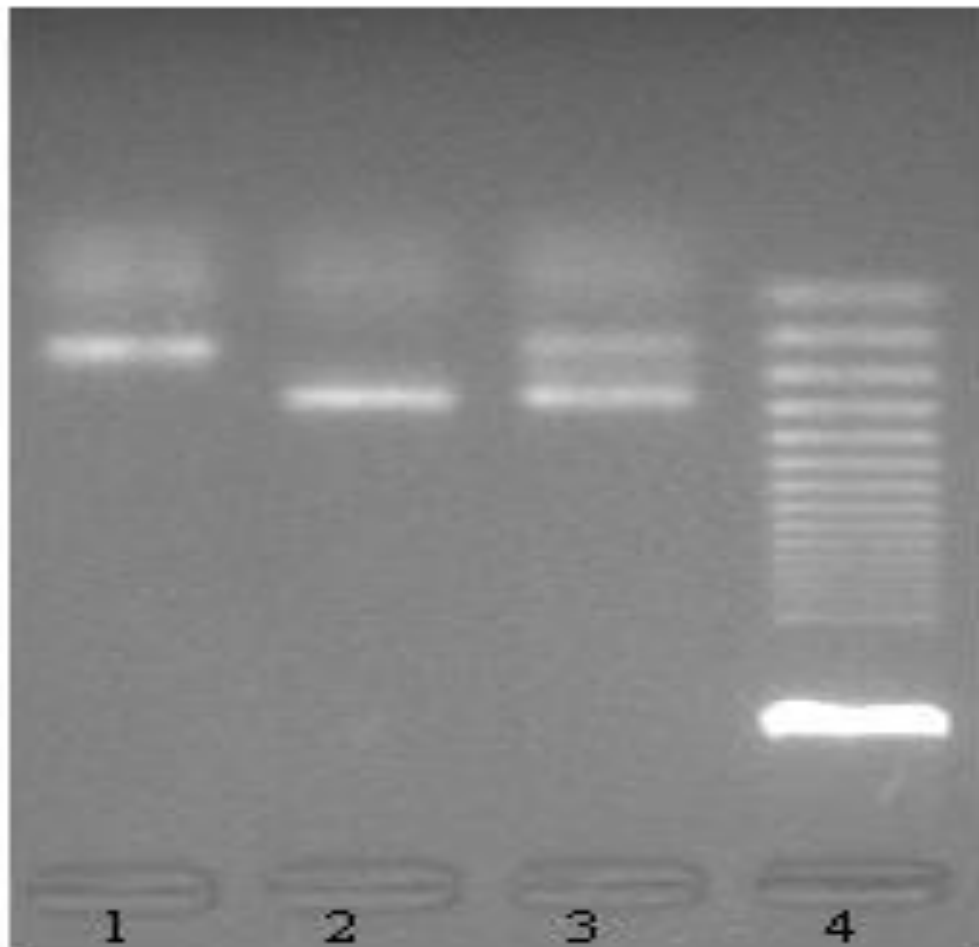
On n'a pas de donnée concernant le délai entre le début des symptômes et le diagnostic. On sait que le diagnostic était retardé chez les patients PW5 et PW 18 (17 ans et 19 ans respectivement)

Dans notre série la MS-PCR a permis le diagnostic du syndrome de Prader Willi chez 21 des 84 suspicions cliniques.

L'hybridation in situ en fluorescence a été réalisée chez le patient PW2 et nous a permis de détecter chez lui une micro délétion de la région 15q11.q13. (**Figure 5**).



**Figure 5: Micro délétion de la région 15q11.q13 détectée par l'hybridation in situ en fluorescence. Sonde témoin du chromosome 15 marquée en vert ; sonde spécifique de la région 15q11-q13 marquée en rouge (DGM).**



**Figure 6: Photographie du gel sous UV pour une serie de 3 patient (DGM).**

Légende :

- 1- ADN avec non contribution maternelle (Angelman Syndrome)
- 2- ADN avec non contribution paternelle (Prader Willi Syndrome)
- 3- ADN normal avec contribution biparentale
- 4- Marqueur de taille



# ***DISCUSSION***

# *Historique*

Le syndrome de Prader Willi a été décrit pour la première fois en 1956 par les médecins suisses Prader, Willi et Labhart (4) . Cependant les personnes atteintes de ce syndrome sont sans aucun doute nées à travers l'histoire (5) . La preuve la plus ancienne est représentée par le tableau de Juan Carreno de Miranda. Il s'agit d'un tableau peint vers 1680 représentant Eugenia Martinez Vallejo, une fille de 6 ans qui pourrait avoir été atteinte du syndrome de Prader Willi (6). Cet œuvre se trouve actuellement au musée du Prado (**Figure 7**).

Néanmoins à cause de l'hypotonie et des difficultés d'alimentation communes aux bébés atteints du SPW, peu de nourrissons ont put survivre. L'amélioration des soins en néonatalogie, en particulier des techniques d'alimentation, a permis à un nombre significatif de nouveaux nés atteints du syndrome de survivre et, par conséquent, à des groupes de personnes présentant des caractéristiques apparemment similaires d'être rapportées dans la littérature scientifique.



**Figure 7: La Monstrua Vestida par Juan Carreno de Miranda vers 1680 (Museo Nacional del Prado).**

En 1956, les pédiatres suisses Prader, Labhart et Willi ont décrit pour la première fois un groupe d'enfants avec ce que l'on a appelé par la suite PWS. Les principales caractéristiques relevées à l'époque étaient l'hypotonie néonatale, un développement sexuel altéré, une petite taille, une obésité sévère et un retard mental [1]. D'autres cas ont été également rapportés dans d'autres pays : Canada (Dunn et al. 1961); France (Gabilan, 1962); États-Unis (Zellweger et al. 1962); Espagne (Sanchez Villares et al. 1964) (7–10).

Au fur et à mesure que de plus en plus de personnes étaient identifiées avec le syndrome, des progrès ont été réalisés dans la détermination des caractéristiques communes et dans la distinction du SPW d'autres conditions présentant des caractéristiques similaires.

En 1977, des chercheurs de la clinique PWS de Washington ont entrepris une enquête par questionnaire auprès des parents et des professionnels qui avaient écrit à la clinique au sujet du syndrome. Les questionnaires retournés ont identifié 98 personnes sur 106, diagnostiquées avec le SPW par d'autres médecins, qui répondaient également aux critères de la clinique. Ceux-ci, ainsi que les rapports dans la littérature et les opinions des médecins présents au PWS Workshop à l'Université de Washington en 1979, ont constitué la base du premier ensemble de critères de diagnostic par consensus (11).

Dix ans après la première proposition d'adoption de critères de diagnostic pour le SPW, le besoin de critères de diagnostic clinique était devenu une priorité. Sept professionnels, chacun avec de nombreuses années d'expérience clinique avec le SPW, ont élaboré une liste de critères diagnostiques pour la maladie. Ces critères ont ensuite été évalués par cinq de ces professionnels sur 113 personnes ayant déjà reçu le diagnostic de SPW. Des modifications mineures ont été apportées aux critères après discussion lors de plusieurs réunions scientifiques. Les critères finaux ont été publiés en tant que Critères de diagnostic de consensus en 1993 (3).

À partir de la fin des années 1970, des articles sont apparus dans la littérature suggérant que le PWS était associé à une délétion ou à une translocation affectant une certaine partie de l'une des paires du chromosome 15 (12). Moins d'une décennie plus tard, le docteur Ledbetter a pu isoler une délétion du locus 15q11-q13 chez ces patients (13). Puis en 1989, des analyses

moléculaires ont révélé que cette délétion était d'origine paternelle. Enfin, une disomie maternelle du même chromosome est reconnue comme une autre cause génétique possible du syndrome (14). Avant l'aube du nouveau siècle, plusieurs travaux ont pu mettre en évidence le troisième mécanisme génétique que l'on connaît aujourd'hui comme étant un défaut dans le centre d'empreinte (15,16).

# *Epidémiologie*

## **I. Prévalence et incidence**

Le SPW est la maladie génétique la plus fréquente associée à l'obésité. Entre 350 000 et 400 000 personnes au monde sont atteintes de cette maladie (17). Elle affecte de manière égale les deux sexes, ainsi que toutes les races et ethnies.

Les estimations de la prévalence varient selon les études et se situent entre 1/10 000 et 1/30 000 (18). Seules trois estimations semblent être fondées sur des données épidémiologiques : celle d'Akefeldt et al. publiée en 1991, l'étude britannique de Whittington et al. publiée en 2001 et le travail de Burd et al. publié en 1990 (19–21). Selon cette dernière étude menée aux États-Unis, le taux de prévalence était de 1/38395 dans l'ensemble de la population (21). D'après l'étude d'Akefeldt, la prévalence du SPW dans la tranche d'âge de 0 à 25 à Skaraborg en Suède était est de 1:8500 (19). La prévalence de la maladie dans l'étude britannique était de 1/52 000 habitants (20).

L'incidence à la naissance varie entre 1/29 000 selon l'étude de Whittington , et 1/27 000 selon Vogels et al. (21,22).

Au Maroc nous n'avons pas de données précises sur la prévalence de cette maladie rare. L'Association Marocaine du Syndrome de Prader Willi a colligé **39** cas d'enfants présentant le SPW jusqu'en 2022. Ces données sont très probablement très sous-estimées.

Des études épidémiologiques et un registre national seraient nécessaires pour déterminer un chiffre plus précis.

## **II. Sexe**

Le SPW se voit de manière égale chez les deux sexes. Plusieurs études rapportent un sexe ratio entre 1.1 et 1.3 (23,24).

**Dans notre étude le sexe ratio est de 1.5 en faveur du sexe masculin.**

## **III. Age de début**

L'âge de début des symptômes se situe selon la littérature entre 2 et 12 mois (25). **Dans notre étude l'âge de début se situe entre 2 mois et 4 ans avec une moyenne de 25 mois.** Cette différence pourrait être attribuée à l'absence de précision des données fournis par les parents.

## **IV. Cas Familiaux**

Le syndrome de Prader Willi est presque toujours sporadique cependant au moins une dizaine de familles ont été signalées dans la littérature avec plus d'un membre affecté, y compris des jumeaux (26). Le risque de récurrence varie entre 0.1% et 50% selon le mécanisme génétique comme nous détaillerons dans ultérieurement (18).

**Dans notre étude tous les cas étaient sporadiques.**

# *Physiopathologie*

La physiopathologie du SPW est très complexe. L'étude de l'hypothalamus et des mécanismes de rétrocontrôle qui influencent la fonction hypothalamique est cruciale pour la compréhension du phénotype du SPW (27). Beaucoup des troubles rencontrés dans le SPW semblent être en relation avec un dérèglement de la fonction hypothalamique. Dans ce chapitre nous allons résumer ces anomalies.

## **I. La phase in utero, l'accouchement et l'hypotonie :**

L'un des critères majeurs pour le diagnostic du SPW est l'hypotonie sévère à la naissance. L'hypotonie a été suggérée comme étant la cause d'une diminution des mouvements fœtaux pendant la grossesse, d'une présentation anormale à la naissance et d'un long travail (28). Les études menées chez les nouveaux nés atteints d'une anencéphalie ou une dysplasie septo-optique, ont mis en évidence des dommages hypothalamiques pouvant entraîner des anomalies similaires à celles retrouvées chez les enfants atteints du SPW. L'hypothalamus est donc impliqué dans l'étiologie de ces caractéristiques (29,30).

## **II. L'obésité et la composition corporelle :**

La physiopathologie de l'obésité est multifactorielle. Il est maintenant clairement établi que la petite taille, la composition corporelle anormale et la consommation d'énergie réduite qui y est associée contribuent à la difficulté qu'éprouvent les personnes atteintes du syndrome de Prader-Willi à prévenir l'obésité (31,32).

La petite taille des personnes atteintes du syndrome de Prader-Willi a été attribuée principalement à la diminution des niveaux d'hormone de croissance (32,33). Une recherche consacrée à l'étude des effets du traitement à l'hormone de croissance a montré que c'est le déficit en hormone de croissance qui explique certaines des anomalies de taille et de la composition corporelle dans le SPW (34,35).

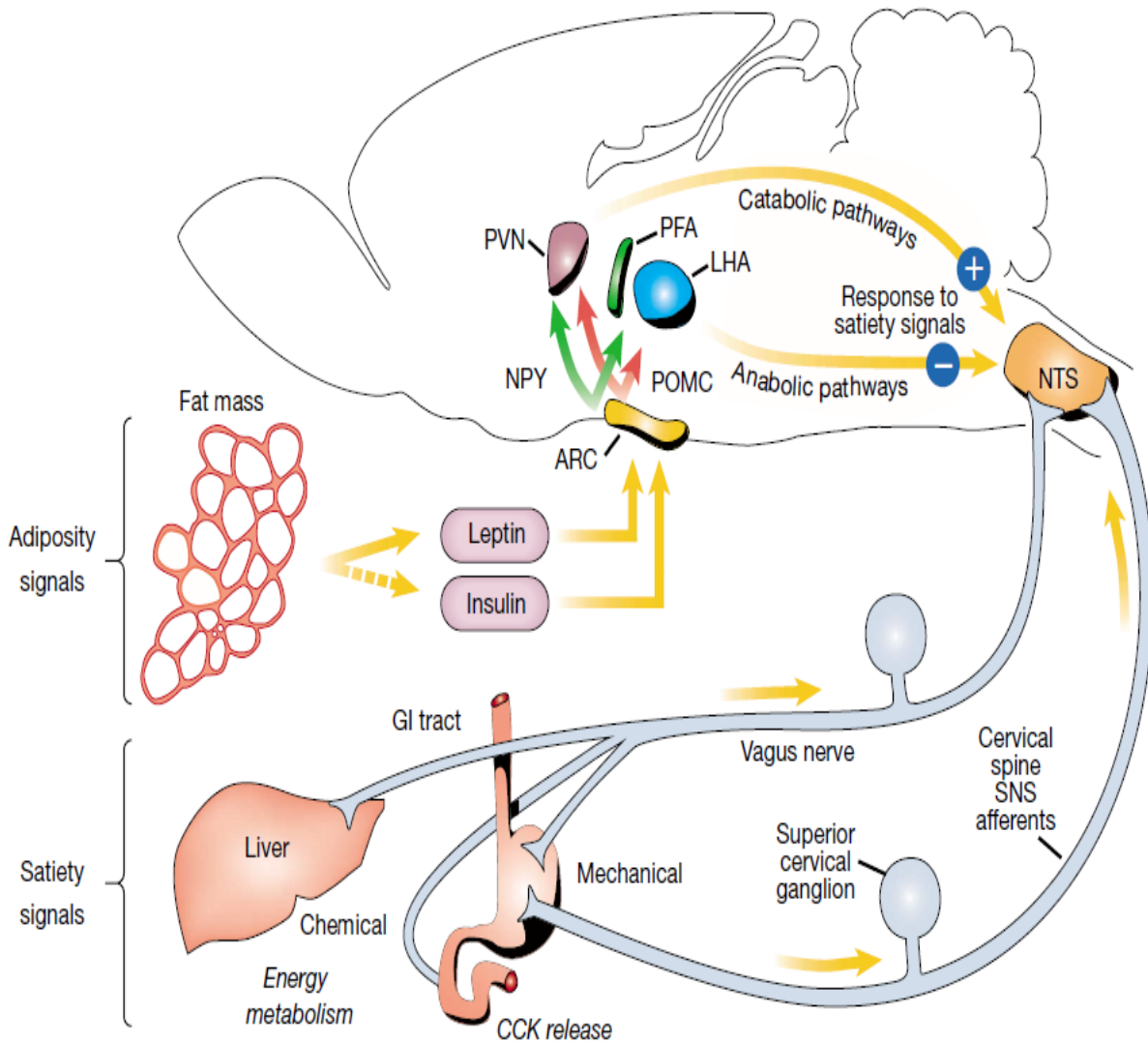
La composition corporelle des personnes atteintes du syndrome de Prader-Willi est atypique par rapport à d'autres formes d'obésité. Une étude a montré que le pourcentage de graisse corporelle était significativement plus élevé chez les personnes atteintes du syndrome de Prader-Willi que chez les personnes obèses ; la masse musculaire était significativement plus faible chez les patients du SPW dans les groupes de comparaison (32,36). La composition corporelle a une influence sur la dépense énergétique, qui est faible chez les enfants atteints de SPW. Ces études suggèrent que la faible dépense énergétique est due à la faible masse musculaire dans le SPW (32,37).

### **III. Les troubles du comportement alimentaire :**

Les données actuelles suggèrent que le comportement alimentaire dans le SPW est un phénomène complexe qui implique une dysfonction de la satiété avec une faim permanente (38). Ce comportement a été étudié chez 13 adultes atteints du SPW et 10 témoins. Cette étude a montré que la satiété chez les patients atteints du SPW est insensible à l'ingestion de nourriture et que la sensation de faim ne diminue que brièvement après un apport calorique important (39).

La compréhension des mécanismes de la régulation de la satiété et la faim est fondamentale pour comprendre la physiopathologie des troubles de comportement alimentaire dans le SPW.

Il est actuellement admis que les principaux centres de contrôle du comportement alimentaire se trouvent au niveau de l'hypothalamus. Le noyau arqué joue un rôle fondamental dans cet équilibre. Ce noyau communique avec les autres noyaux hypothalamiques pour réguler la prise alimentaire et la dépense énergétique: les neurones à NeuroPeptide Y (NPY) et Agouti-Gené Related Peptide (AGRP) deux puissants stimulants de la prise alimentaire et les neurones à Pro-OpiomélanoCortine, cette dernière est un précurseur de l' $\alpha$  MSH et du Cocain Andamphetamine Related Transcript (CART) qui sont des agents anorexigènes. Les principales voies de régulation de la satiété et de la faim au niveau hypothalamique sont illustrées dans la **figure 8** (40).



**Figure 8: Les principales voies de régulation de la satiété et de la faim au niveau hypothalamique (Nature volume 404, pages 661–671).**

**NPY, neuropeptide Y ; POMC, proopiomélanocortine ; CCK, cholécystokinine ; GH, hormone de croissance ; PVN, noyau paraventriculaire ; PFA, zone perifornique ; LHA, zone hypothalamique latérale ; NTS, noyau du tractus solitaire ; ARC, noyau arqué ; GI, tractus gastro-intestinal ; SNS, système nerveux sensoriel.**

Deux hormones jouent un rôle capital dans la régulation du comportement alimentaire : La Leptine et la Ghréline (41). La leptine est sensible à l'apport alimentaire, elle diminue lors du jeûne et s'élève après le repas. Elle inhibe la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique par l'intermédiaire de son interaction avec ses récepteurs spécifiques de l'hypothalamus. Elle active les voies anorexigènes (POMC) et inhibe les voies anorexigènes (NPY/AGRP) (40,41). La ghréline est un peptide sécrété par l'estomac et le duodénum. Elle augmente la prise alimentaire. Elle a au niveau de l'hypothalamus une action antagoniste de la leptine: elle active les neurones à NPY et diminue l'action anorexigène de la leptine (40) (**figure 8**).

Dans le cas du syndrome de Prader-Willi les taux de Ghréline sont élevés et les circuits neuronaux anabolisants qui inhibent la dépense énergétique semblent être réprimés (42,43). Contrairement à d'autres groupes d'obèses, les niveaux de Ghréline restent élevés chez les patients du SPW même après la prise alimentaire ce qui continue de stimuler l'alimentation (44). Cette incapacité de l'apport calorique à entraîner une baisse des niveaux de ghréline pourrait être un mécanisme important à l'origine des troubles alimentaires dans le SPW. Cependant, la cause de la surproduction apparente de ghréline en cas de syndrome de Prader-Willi n'est pas connue.

#### **IV. Les troubles respiratoires et troubles du sommeil:**

Les troubles respiratoires sont une cause majeure de morbidité dans le SPW. La pathogénie de ces troubles est controversée. Une perturbation hypothalamique a été proposée comme étiologie, cependant, on sait que le centre de contrôle principal de la respiration au repos se situe au niveau du tronc cérébral (45). L'ablation de l'hypothalamus et le cortex a eu un effet minimal sur la respiration au repos (46). D'autre part, l'hypothalamus est impliqué dans la régulation de la respiration en réponse à l'hypoxie, l'hypercapnie et d'autres entrées sensorielles.

Chez les rongeurs, la perturbation du gène Ndn, un gène imprimé dans la région du SPW, entraîne un trouble respiratoire similaire à celui observé dans le SPW ; cet effet peut être dû à un trouble au niveau du tronc cérébral (47). Cependant aucune anomalie hypothalamique spécifique n'a été identifiée dans le SPW humain ou les modèles animaux pour expliquer les troubles respiratoires observés.

L'obésité a été proposée comme un mécanisme possible de l'apnée obstructive du sommeil dans le SPW. Cependant certaines études n'ont indiqué aucun lien (48). L'obésité a également été considérée comme un facteur contribuant à la pneumopathie restrictive dans le SPW (49).

D'autres données suggèrent aussi que l'hypotonie des muscles respiratoires pourrait être un facteur contributif, surtout que les problèmes respiratoires peuvent être observés sans surpoids corporel, comme chez les nouveau-nés atteints de SPW (48,50).

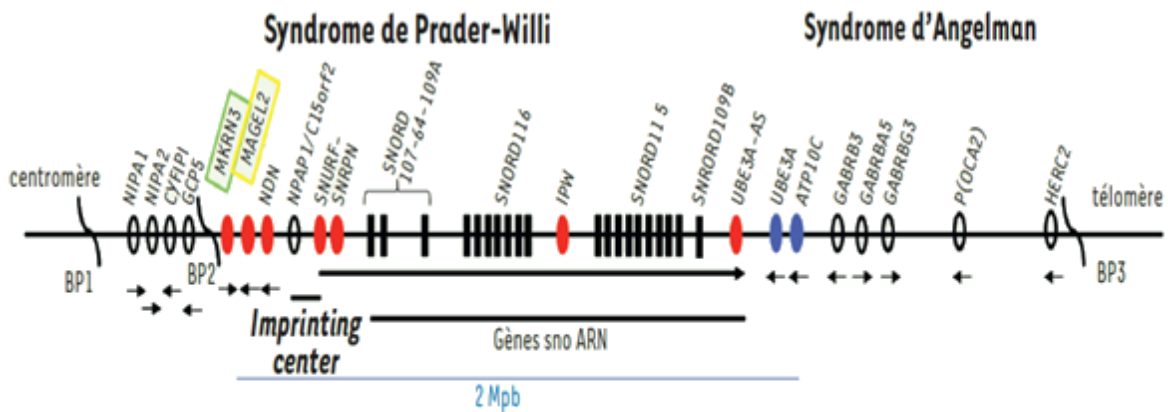
Enfin le déficit en hormone de croissance et en facteur de croissance de type insuline I (IGF-I) peuvent expliquer une partie des troubles observés. Il a été démontré que la GH et l'IGF-I sont directement ou indirectement des stimulants respiratoires (51,52).

# *Données génétiques*

La région 15q11-q13 contient des gènes qui s'expriment uniquement à partir du chromosome paternel ou maternel (**figure 9**) (53). Ce modèle d'expression particulier est une conséquence de l'empreinte génomique. Le SPW est donc un modèle de maladie liée à l'empreinte parentale. Il est dû à un défaut d'empreinte provoqué par l'absence d'expression des gènes paternels actifs dans la région critique du SPW. L'absence d'expression des différents gènes dans cette région est à l'origine du phénotype complet du SPW (54).

Trois mécanismes génétiques sont impliqués dans la genèse du SPW : les délétions interstitielles de la région 15q11-q13 d'origine paternelle, la disomie uniparentale 15 d'origine maternelle (les deux chromosomes 15 d'origine maternelle) et le défaut du centre d'empreinte (13,55,56).

Gènes non soumis à l’empreinte	
BP1-BP2	NPAP1/C15orf2
NIPA1	GABRB3   récepteurs GABA impliqués dans
NIPA2	α5   l'apprentissage et les fonctions cognitives
CYFIPI	γ3
GCP5	P(OCA2) gène de l'albuminisme oculocutané
	HERC2 codant pour une protéine impliquée dans le trafic et la dégradation intracellulaires



**Gènes soumis à l'empreinte maternelle impliquée dans le syndrome de Prader-Willi**

MAGEL 2 et NDN : protéines de la famille MAGE qui régulent la dégradation et le turn-over de certaines protéines en interagissant dans la régulation de l'ubiquitination

MKRN3 : coderait pour une protéine à doigts de zinc. Gène muté dans 30 % des pubertés précoces familiales

MAGEL2 : protéine exprimée dans le cerveau et l'hypothalamus. Gène muté dans certaines formes d'autisme

NDN : protéine nucléaire et cytoplasmique impliquée dans le contrôle de la croissance neuronale, anti-apoptotique dans les motoneurons

Complexe IC/SNURF-SNRPN-SnoARN

**Gènes soumis à l'empreinte paternelle impliquée dans le syndrome d'Angelman**

UBE3A

ATP10C

**Figure 9: La région chromosomique 15q11-q13 (Revue Médecine/sciences, 2015, Vol. 31, N° 10 ; p. 853-860).**

## I. Empreinte génomique et méthylation de l'ADN :

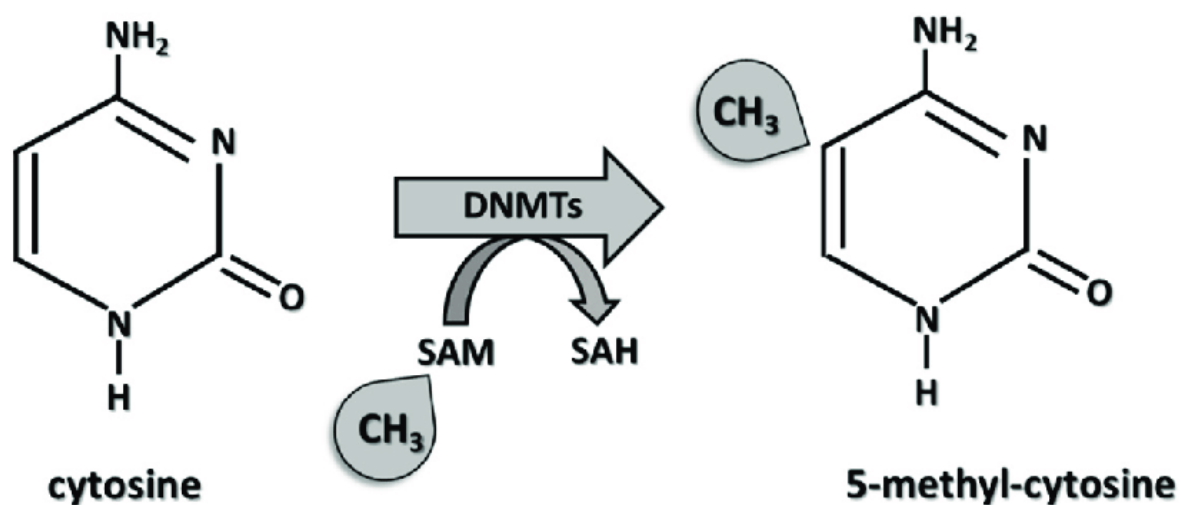
Chez tous les mammifères la plupart des gènes sont exprimés de façon biallélique, cependant certaines régions chromosomiques portent des gènes dont l'expression est mono-allélique et dépend de l'origine parentale (57). Ces gènes sont marqués durant la gamétogenèse d'un sceau nommé empreinte génomique parentale (*genomic imprinting*).

Il s'agit d'un processus épigénétique par lequel les lignées germinales paternelle et maternelle marquent ces régions chromosomiques spécifiques. Ainsi les gènes, dits imprimés, sont exprimés par l'un des deux allèles parentaux d'une façon stable au cours du développement embryonnaire et pour certains gènes l'empreinte se poursuit même à l'état adulte.

À ce jour, environ 150 gènes imprimés ont été cartographiés sur 17 chromosomes de la souris, y compris le chromosome X. Plus de 80 % des gènes imprimés identifiés sont regroupés dans 16 régions génomiques qui contiennent deux gènes ou plus (clusters). Ces groupes sont sous le contrôle d'éléments d'ADN commun qui peuvent réguler l'expression imprimée de plusieurs gènes en cis : ce sont les Centres d'Empreinte (*Imprinting Centers IC*) (58).

Les mécanismes de ce phénomène de marquage épigénétique ne sont pas complètement compris, mais la méthylation de l'ADN spécifique du parent d'origine joue un rôle important dans ce processus. La méthylation de l'ADN désigne l'ajout d'un groupe Méthyle (CH<sub>3</sub>) au Carbone 5 de la cytosine (**figure 10**). Seules les cytosines suivies de la guanine sont méthylées (17).

## DNA methylation



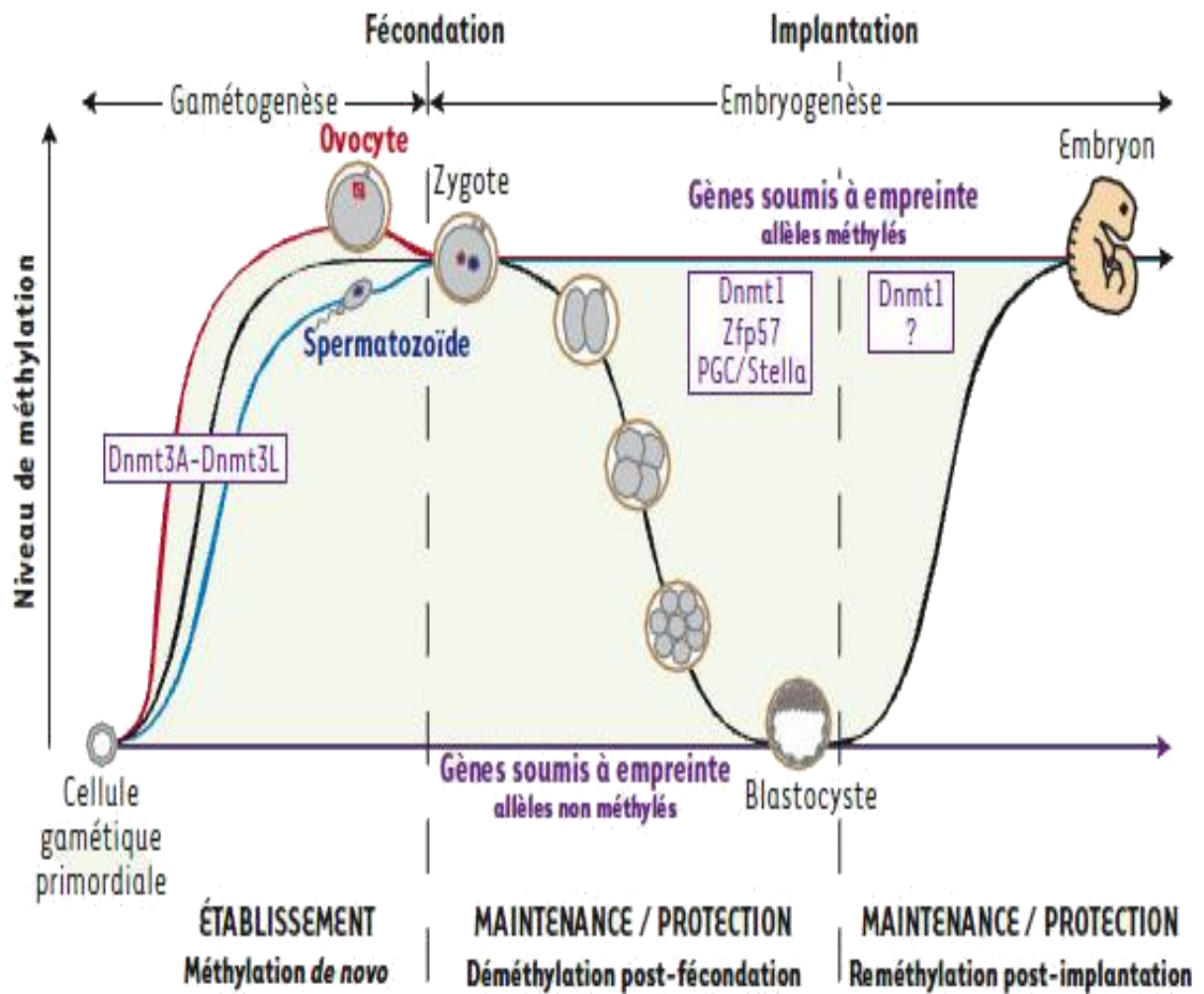
**Figure 10: La méthylation de l'ADN par l'ajout d'un groupe Méthyle (CH<sub>3</sub>) au Carbone 5 de la cytosine (Management of Prader-Willi Syndrome. Springer Berlin Heidelberg, page 60).**

La méthylation de l'ADN de novo est catalysée par les ADN méthyltransférases 3A, 3B et 3L (DNMT3A, DNMT3B, DNMT3L). Après la réplication de l'ADN, le brin d'ADN nouvellement synthétisé est méthylé par l'ADN méthyltransférase 1 de maintenance (DNMT1)(59,60).

Au cours du développement pré-implantatoire les gènes soumis à empreinte doivent résister à des remaniements des profils de méthylation (61). Les candidats à protection contre la déméthylation qui suit la fécondation incluent les protéines ZFP57 et PGC7/STELLA (KRAB zinc finger protein) (62,63).

Au moment de l'implantation, les allèles non méthylés des gènes soumis à empreinte doivent résister à la phase de reméthylation que subit l'embryon mais les facteurs responsables de cette protection ne sont pas connus.

Les phases d'établissement, maintenance et protection des marques de méthylation associées à l'empreinte parentale sont illustrées dans la figure 11 (64).



**Figure 11: Les étapes de la méthylation associées à l’empreinte parentale (Revue Médecine/sciences).**

Légende :

- La courbe rouge : les allèles maternels
- La courbe bleue: les allèles paternels
- La courbe noire : le reste des gènes

## II. Les délétions :

Une délétion interstitielle de novo de 4 Mb du chromosome paternel 15 [del(15)(q11q13)], qui comprend l'ensemble du domaine imprimé ainsi que plusieurs gènes non imprimés, est présente chez environ 70 % des sujets atteints du SPW. La délétion a été décrite pour la première fois par Ledbetter et ses collègues en 1981 (13). Butler et Palmer ont démontré en 1983 que la délétion se produit toujours sur le chromosome 15 paternel (65). Cette découverte a été confirmée en 1989 au niveau moléculaire par Knoll et ses collaborateurs (14).

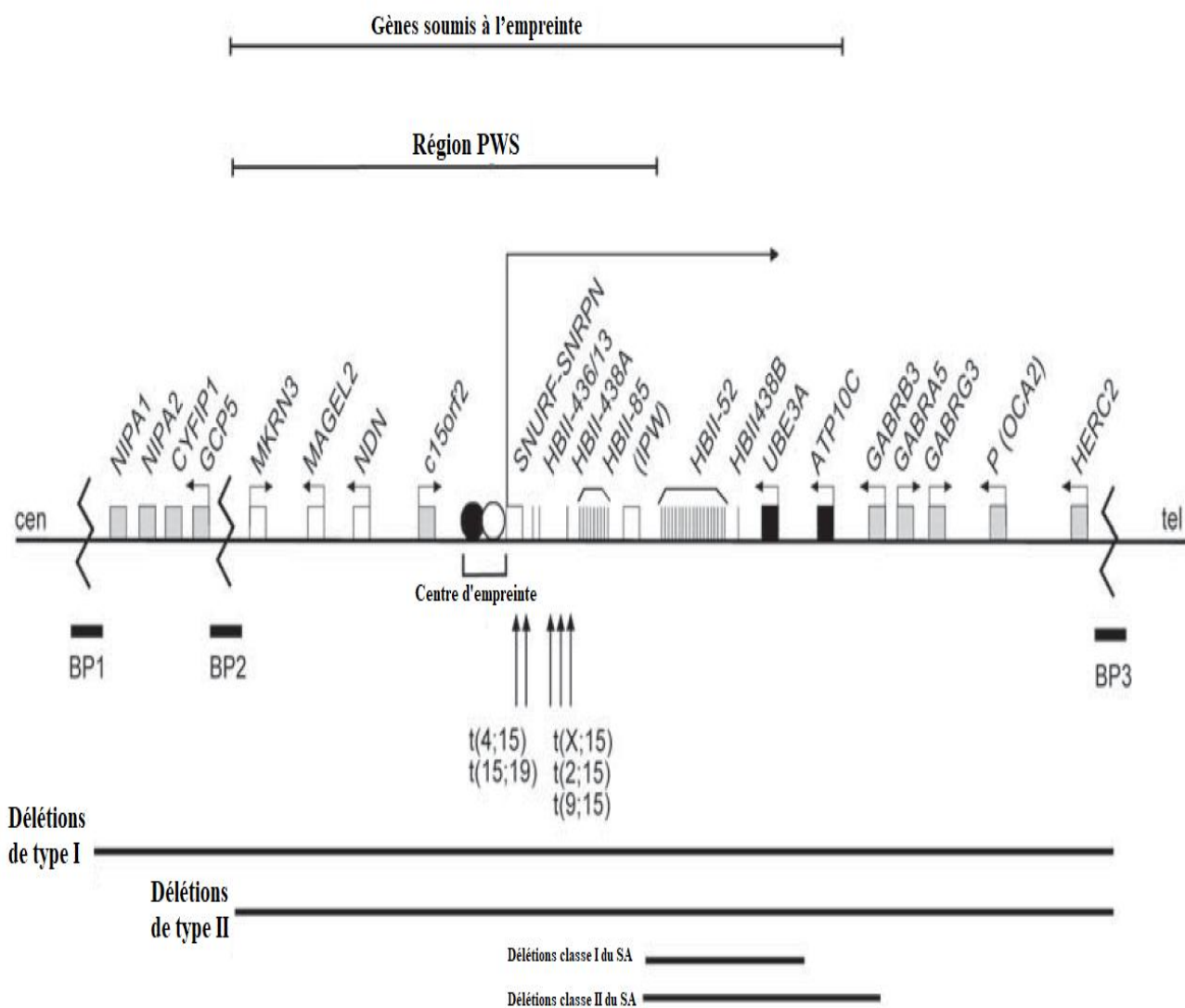
Au niveau moléculaire, on peut distinguer deux types de délétions : types I et II. Dans les deux types, les points de cassure distaux sont proches du bras court du chromosome, mais sont télomériques (**figure 12**) (17).

- Dans les **délétions de type I** (30 à 40 % des patients), le point de cassure proximal est centromérique au marqueur D15S541, donc la délétion s'étend de BP1 à BP3.
- Dans les **délétions de type II** (60 à 70 % des patients), le point de cassure proximal se situe entre D15S541 et D15S543. La délétion s'étend de BP2 à BP3 épargnant le centre d'empreinte (66).

La perte du matériel génétique entre les points de cassure BP1 et BP2 augmente la gravité des manifestations psychologiques et comportementales observées dans ce syndrome (67).

Grace aux travaux de Carozzo et al et Robinson et al, on sait maintenant que les délétions peuvent se produire lors d'un brassage interchromosomique entre les deux chromosomes homologues 15 ou au cours d'un brassage intrachromosomique d'un chromosome 15. Le risque de récurrence est très faible si les parents ont des chromosomes normaux (68,69).

Les translocations équilibrées impliquant le chromosome 15 sont extrêmement rares dans le SPW. Cinq cas de translocations de novo d'origine paternelle ont été rapportés : Chez deux patients présentant un SPW typique, le point de cassure de la translocation emportait le gène *SNURF*. Chez trois patients présentant certaines caractéristiques du syndrome de Prader-Willi, les points de cassure de la translocation sont regroupés dans une région distale de *SNRPN*.



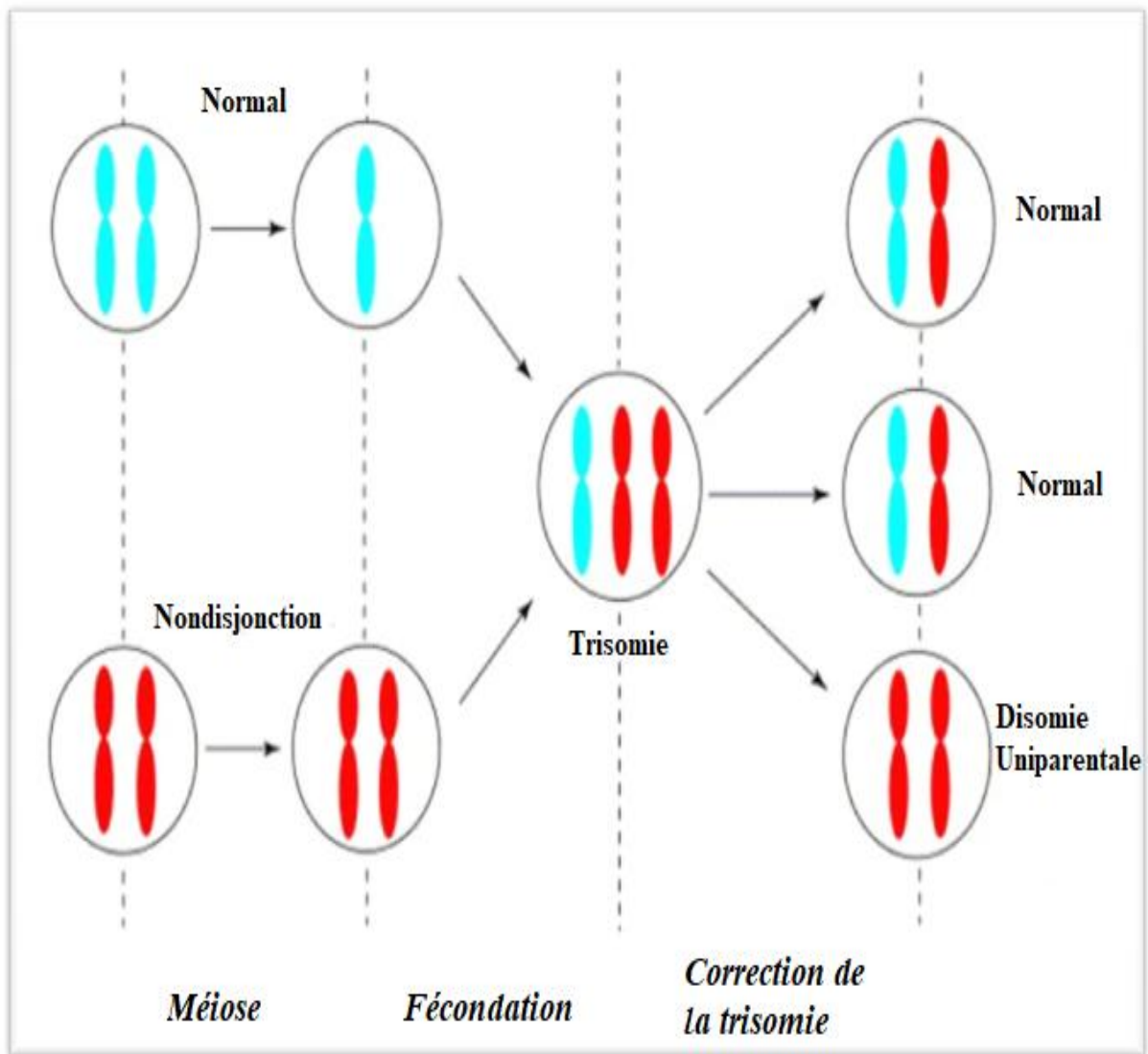
**Figure 12: Représentation schématique de la région 15q11-q13 du chromosome 15 et des lieux de cassure lors des délétions (Management of Prader-Willi Syndrome. Springer Berlin Heidelberg; 2006. P 59).**

Les cases blanches représentent les gènes exprimés à partir du chromosome paternel uniquement ; les cases noires représentent les gènes exprimés à partir du chromosome maternel uniquement ; et les cases grises représentent les gènes exprimés par les deux chromosomes. Les régions de regroupement des points de cassure sont indiquées par des barres noires.

### III. Disomie uniparentale maternelle (UPD):

L'UPD (mat) dans le SPW a été décrite pour la première fois en 1989 et représente environ 25% de l'ensemble des personnes atteintes de SPW (55,70).

La disomie uniparentale maternelle résulte dans la plupart des cas de la correction postzygotique d'une erreur méiotique. Au cours de la méiose, les chromosomes diploïdes ( $n = 46$ ) sont réduits à des chromosomes haploïdes ( $n = 23$ ). La nondisjonction du chromosome 15 maternelle homologue pendant la méiose I ou la nondisjonction des deux chromatides sœurs pendant la méiose II donne lieu à un ovocyte avec deux chromosomes 15 ou aucun chromosome 15. La fécondation d'un ovocyte à deux chromosomes 15 par un spermatozoïde avec un chromosome 15, donne un zygote avec une trisomie 15. Cette condition n'étant pas compatible avec la vie, peut être sauvée par la perte d'un chromosome 15. Ce mécanisme est appelé '*trisomy rescue*'. Dans deux tiers des cas, l'un des deux chromosomes 15 maternels sera perdu (**figure 13**) (71–73). Il en résulte un ensemble normal de chromosomes. Si, par contre, le chromosome paternel est perdu, la cellule se retrouve avec deux chromosomes maternels ; c'est la disomie uniparentale maternelle. Le risque de récurrence est très faible si les parents ont un chromosome 15 normal. L'âge maternelle est corrélé à la survenue de l'UPD (74,75).



**Figure 13: Schéma illustrant la disomie uniparentale maternelle du chromosome 15 (Endocrino Metab).**

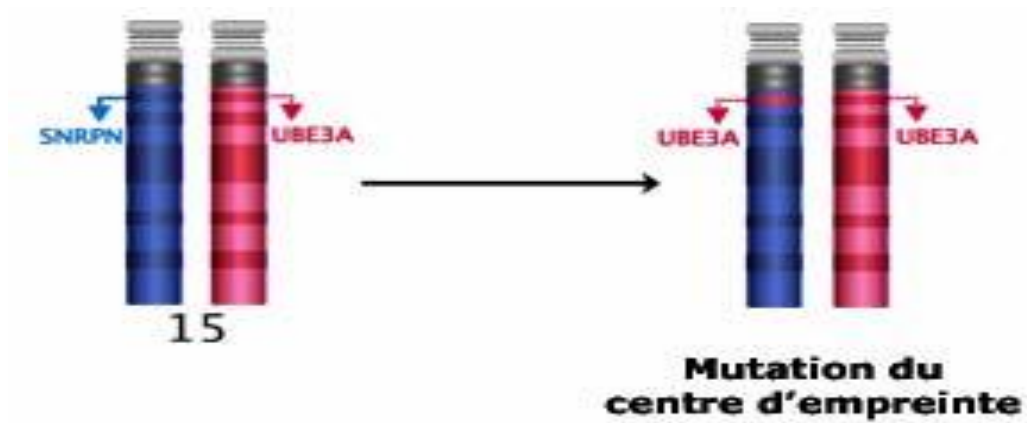
## IV. Défaut du centre d’empreinte :

Chez environ 05 % des patients atteints du syndrome de Prader-Willi due à un défaut d'empreinte, l'empreinte incorrecte est le résultat d'une micro délétion affectant le centre d'empreinte (*Imprinting Center IC*) (56,76). Le centre d’empreinte chevauche le gène *SNURF-SNRPN* (**figure 14**) et régule en cis la méthylation de l'ADN, l'expression génétique et la structure de l'ensemble du domaine imprimé.

Le centre d’empreinte semble être composé de deux éléments :

- Un élément est défini par les délétions de l'IC chez les patients atteints du syndrome d’Angelman ayant un défaut d'empreinte. La région de chevauchement la plus courte (AS-SRO) se situe à 35 kb centromérique du *SNURF-SNRPN* (77). L'élément du centre d’empreinte affecté par ces délétions est nécessaire pour établir l'empreinte maternelle. Il interagit probablement avec le second élément.
- Le second élément, qui est défini par des délétions IC chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi ayant un défaut d'empreinte. La région de chevauchement la plus courte (PWS SRO) couvre l'Exon 1 de *SNURF-SNRPN* (56,78). Les éléments du centre d’empreinte affectés par ces délétions sont nécessaires au maintien de l'empreinte paternelle pendant l'embryogenèse précoce (79).

La plupart des microdélétions de l'IC sont dues à des mutations familiales. Une délétion du PWS-SRO peut être transmise silencieusement par la lignée germinale féminine mais entraîne une empreinte maternelle incorrecte sur le chromosome paternel bien qu'il soit hérité d'un mâle (80). Dans ce cas ce chromosome transmis par le père n'exprimera pas le gène *SNRPN* mais *UBE3a* (**figure 14**).



**Figure 14: Schéma représentant une mutation du centre d'empreinte du chromosome 15 ([https://embryologie.medecine.parisdescartes.fr/empreinte/Chapitre\\_4/Chap04\\_03\\_3.htm](https://embryologie.medecine.parisdescartes.fr/empreinte/Chapitre_4/Chap04_03_3.htm).)**

Les délétions familiales de l'IC sont associées à un risque de récurrence de 50% (. Dans le cas d'une délétion de novo, le risque de récurrence n'est pas augmenté lorsqu'elle est survenue après la fécondation, mais il peut atteindre 50 % lorsque le père présente un mosaïcisme de la lignée germinale (56).

Environ 85% des patients atteints du syndrome de Prader-Willi ayant un défaut d'empreinte ne présentent pas de délétion du IC ou de mutation du PWS-SRO (80). Cela indique que le défaut d'empreinte s'est produit spontanément en l'absence d'une modification de la séquence d'ADN.

## V. Gènes localisés dans la région 15q11-q13

On ne sait pas combien de gènes peuvent être impliqués dans le SPW. L'absence d'expression d'un seul gène a été jugée peu probable par les généticiens, principalement parce qu'aucune personne atteinte du syndrome de Prader-Willi n'a été identifiée avec une mutation d'un seul gène, à l'exception des patients présentant des mutations du centre d'empreinte.

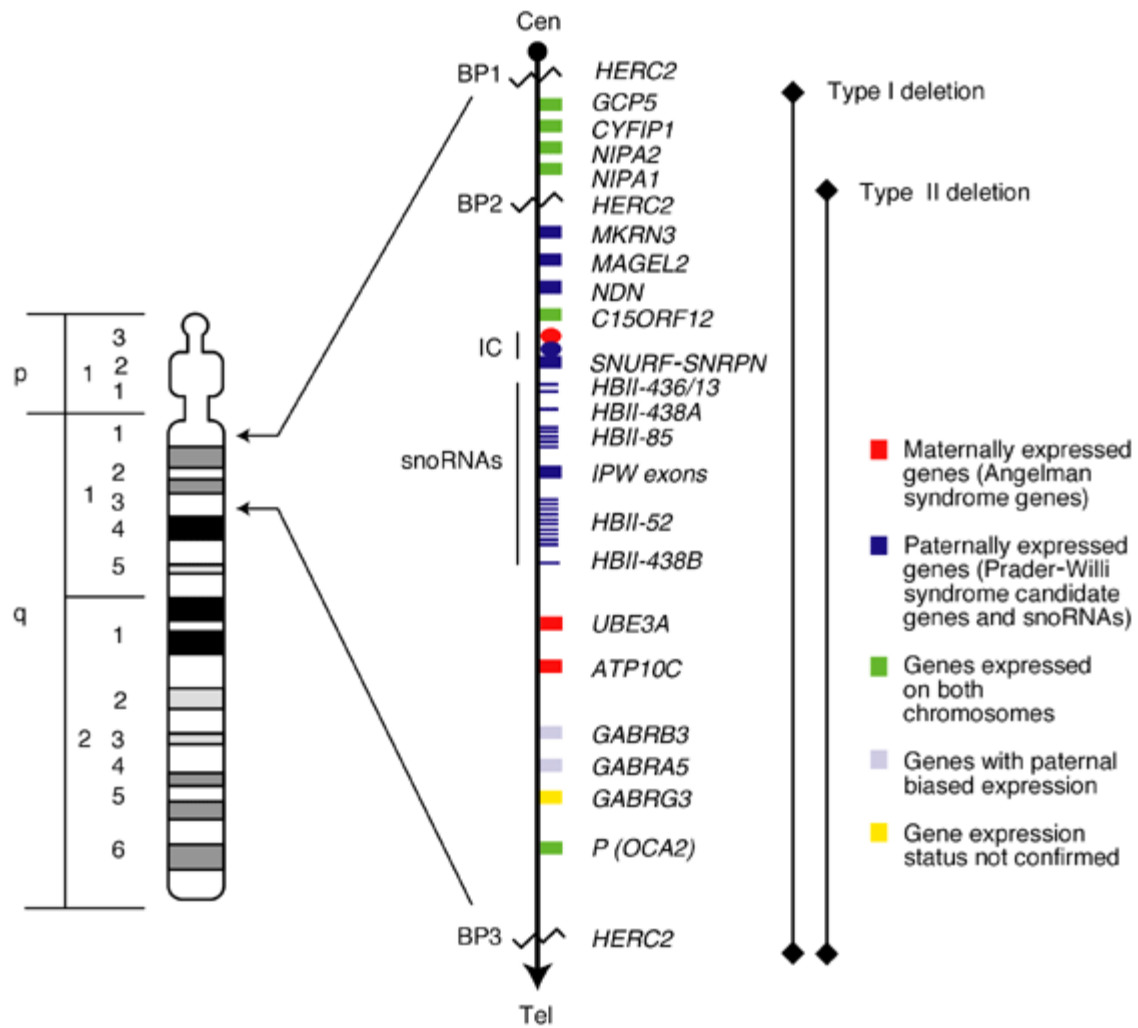
Un certain nombre de gènes ont été cartographiés dans la région 15q11.2 – q13 (**figure 15**) et peuvent être schématiquement subdivisés en quatre régions distinctes (81):

- La région proximale est non soumise à l'empreinte entre BP1 et BP2 contenant quatre gènes exprimés de manière biparentale.
- La seconde région à expression paternelle exclusive SPW contient quatre gènes essentiels : *MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN* et le *SNURF-SNRPN* (82). Récemment des petits ARN nucléolaires (*snoRNA*) ont été identifiés. Le gène *MAKORIN3* (*MKRN3*, anciennement *ZNF127*) est un gène sans intron qui définit la limite la plus télomérique du domaine imprimé de la région 15q11-q13. Il code pour un facteur de transcription à doigt de zinc et peut fonctionner comme une ribonucléoprotéine (83). Juste à côté du gène *MKRN3* se trouvent deux autres gènes sans intron : *MAGEL2* et *NECDIN* (*NDN*). Ces deux gènes codent pour des protéines qui font partie de la famille des protéines MAGE (Melanoma Associated Antigen) (84). Le gène *MAGEL2* est exprimé uniquement dans le cerveau et le placenta (85). Chez la souris, le *Necdin* (*Ndn*) est exprimé principalement dans les neurones postmitotiques, avec une expression maximale dans l'hypothalamus et d'autres régions du cerveau aux stades embryonnaire tardif et postnatal précoce (86). Chez les humains, le gène *Necdin* est exprimé dans tous les tissus étudiés, avec une expression maximale dans le cerveau et le placenta (87). Des expériences *in vitro* ont montré que la surexpression de ce gène entraîne une suppression de la prolifération cellulaire. Les données obtenues à partir de différents modèles de souris suggèrent que ce gène pourrait contribuer aux problèmes respiratoires ainsi qu'aux troubles comportementaux observés chez les patients atteints du SPW (47,88).

Le gène le plus complexe de la région 15q11-q13 est le *SNURF-SNRPN*. Le gène original se compose de 10 exons, qui codent pour deux protéines différentes (89). Les exons 1 à 3 codent pour le SNURF, un petit polypeptide de fonction inconnue, tandis que les exons 4 à 10 codent pour la SmN, un spliceosome impliqué dans l'épissage de l'ARNm dans le cerveau (90). L'exon 1 et la région du promoteur se chevauchent avec le centre d'empreinte.

Il est intéressant de noter que le transcrit IC-SNURF-SNRPN sert également d'hôte à plusieurs snoRNAs (petits ARN nucléolaires), qui sont codés dans les introns de cette unité de transcription complexe. Ces gènes sont présents en tant que gènes à copie unique : *HBII-13*, *HBII-437*, *HBII-438A* et *HBII-438B* ; ou en tant que groupes de gènes multiples : 27 copies du gène *HBII-85* et 47 copies du gène *HBII-52* (91). Contrairement aux autres *snoRNAs*, qui sont généralement impliqués dans la modification des ARN ribosomiques, ces *snoRNAs* n'ont pas de région complémentaire à l'ARN ribosomique et pourraient être impliqués dans la modification des ARNm. Il est possible que ces *snoRNAs* soient impliqués dans l'édition et/ou l'épissage alternatif de cet ARNm.

- La région Angelman Syndrome contient les gènes *UBE3A* et *ATP10A*, à expression préférentiellement maternelle.
- La région distale non soumise à l'empreinte contient un groupe de trois gènes : le récepteur *GABA*, le gène de l'albinisme oculocutané de type 2 (*OCA 2*) et le gène *HERC2*. Ces gènes peuvent modifier le phénotype du SPW, et certains sont responsables d'autres troubles génétiques. L'hypopigmentation observée chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi pourrait être secondaire à une grande délétion emportant le gène *OCA2* (92).



**Figure 15: Représentation schématique des gènes localisés dans la région 15q11-q13 (©2011 Bentham Science Publishers Ltd).**

# *Signes cliniques*

Les signes cliniques du syndrome Prader Willi sont dynamiques et varient avec l'âge. La maladie peut être divisée en deux stades cliniques distincts. Le premier stade se caractérise par un dysfonctionnement hypothalamo hypophysaire associé à une hypotonie majeure pendant la période néonatale et les deux premières années de vie; il existe également un syndrome dysmorphique discret mais constant, au niveau de la face associé à des extrémités petites. Puis le deuxième stade commence dès l'enfance et persiste à l'âge adulte et comprend une hyperphagie, une obésité morbide, des difficultés d'apprentissage, des troubles du comportement, et des troubles psychiatriques majeurs.

## **I. Le premier stade : de la naissance à l'âge de 2 ans :**

Cette phase se produit pendant la période néonatale jusqu'à l'âge de 2 ans. Elle se caractérise essentiellement par l'hypotonie (**Figure 16**) (93). Il s'agit d'une hypotonie d'origine centrale, qui n'est pas progressive et qui commence à s'améliorer en moyenne entre l'âge de 8 et 11 mois (94). Durant ces premiers mois de vie d'un enfant atteint du SPW, le retard des acquisitions psychomotrices est constant : la tenue de la tête à 6 mois, la station assise est acquise en moyenne à 11-12 mois, la rampe à 15-16 mois, la marche à 24-27 mois, et le langage (10 mots) à 38-39 mois (5). Le langage semble être le plus retardé des étapes du développement (95).

Cette phase est marquée aussi par un mauvais réflexe de succion et déglutition, des difficultés d'alimentation nécessitant parfois la pose d'une sonde gastrique (**Figure 17**) (96). En raison du retard de croissance, des difficultés d'alimentation et des déficiences hormonales, la croissance du nourrisson atteint du SPW peut tomber en dessous du troisième percentile (97).

La plupart des nourrissons atteints du syndrome de Prader-Willi ont des faibles interactions, sont amimiques, suivent peu du regard et ne pleurent pas, ou plutôt pleurent sans bruit.

L'instabilité de la température peut être présente durant ce stade de la maladie, avec des températures corporelles élevées ou basses (98). Les nourrissons atteints du SPW présentent des anomalies respiratoires importantes, notamment des apnées centrales et obstructives liées au sommeil et une réponse réduite aux changements des niveaux d'oxygène et de dioxyde de carbone (48,99).

Au cours de cette phase, les bébés atteints du syndrome de Prader-Willi ont tendance à être relativement insensibles à la douleur, y compris celle causée par l'obtention des échantillons de sang (54).

L'hypogonadisme représente l'une des caractéristiques du premier stade du SPW. Bien que l'on ait longtemps cru que l'hypogonadisme dans le SPW était entièrement d'origine hypothalamique, des études récentes ont suggéré une combinaison de déficiences hypothalamiques et gonadiques primaires, une conclusion largement basée sur l'absence d'hypogonadotropisme et de niveaux d'inhibine B anormalement bas chez certains individus affectés des deux sexes. La cryptorchidie, un micro pénis ou un scrotum hypoplasique sont fréquemment observés chez les garçons, et un hypogénitalisme chez les filles (100–104).

De légères dysmorphies (**Figure 18**) sont reconnues pendant la période de petite enfance, notamment au niveau du visage (105) (3). Ces caractéristiques comprennent un front étroit, une légère inclinaison vers le haut des fissures palpébrales, des yeux en amande, une tête d'apparence longue et étroite (dolichocéphalie), un petit nez retroussé, une lèvre supérieure fine, une salive collante et des coins de la bouche tournés vers le bas. Ces traits faciaux dysmorphiques rappellent ceux dus à des anomalies de la ligne médiane du système nerveux central, tandis que d'autres, comme la bouche triangulaire, peuvent être liés à l'hypotonie et à un mauvais fonctionnement neuromusculaire prénatal (17).

Les sujets atteints du syndrome de Prader-Willi peuvent présenter une hypopigmentation par rapport à leurs traits familiaux, notamment une peau et des cheveux clairs observés pendant la période de la petite enfance. L'hypopigmentation est une caractéristique d'environ trois quarts des sujets atteints du syndrome de Prader-Willi et est en corrélation avec les individus présentant la délétion 15q11-q13 et la perte du gène P (qui cause l'albinisme oculocutané de type II) situé dans cette région (106).

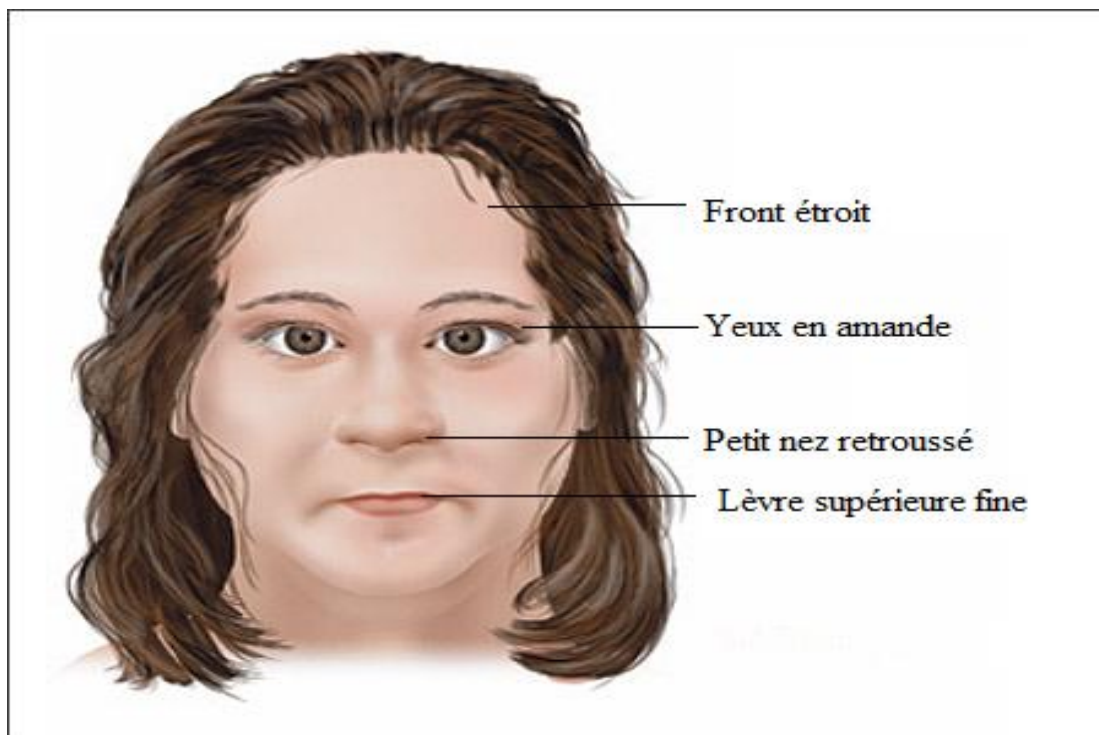
**Dans notre étude l'hypotonie néonatale est présente chez tous les patients ; la dysmorphie faciale rencontrées chez 89% des patients ; Les difficultés alimentaire chez 67% des patients et la moitié des patients présentent un retard psychomoteur.**



**Figure 16: Nourrisson hypotonique atteint du SPW (Eiholzer U. Prader-Willi Syndrome: Coping with the Disease - Living with Those Involved p19).**



**Figure 17: Nourrisson atteint du SPW nécessitant le gavage (IPWSO An IPWSO booklet).**



**Figure 18: Dysmorphie faciale caractéristique du SPW (Darryl Leja, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Md).**

## **II. Le deuxième stade : l'enfance**

Après cette phase initiale, les signes les plus évocateurs apparaissent durant le deuxième stade du syndrome, avec la constitution d'une obésité d'installation précoce, dès l'âge de deux ans, sévère, due à plusieurs facteurs (18).

Bien que les nourrissons atteints du syndrome de Prader-Willi puissent être alimentés par sonde jusqu' à l'âge de 18 mois à 2 ans, leur comportement alimentaire change radicalement et un appétit insatiable peut se développer (**Figure 19**) (93).



**Figure 19: Dessin réalisé par un enfant de 7 ans atteint du SPW pour illustrer son appétit insatiable (Eiholzer U. Prader-Willi Syndrome: Coping with the Disease - Living with Those Involved, page 53).**

Les enfants atteints du SPW deviennent en surpoids vers l'âge de 2 à 4 ans en raison de l'hyperphagie, la faim persistante, la diminution de la perception de satiété, l'appétit incontrôlable et à un comportement compulsif lié à la nourriture (18,54). Ce comportement alimentaire est l'un des caractéristiques les plus frappantes du syndrome durant cette phase. Il se manifeste par la préoccupation intense pour la nourriture, l'envie quasi-permanent de manger et la recherche incessante de nourriture (**Figure 20**) (93). Durant cette phase les enfants atteints du SPW sont prêts à consommer des aliments peu appétissants et même à se livrer au pica lorsque l'accès à la nourriture est suffisamment restreint (107).



**Figure 20: Une fille atteinte du SPW rampe dans le four pour atteindre le pain frais, car elle ne peut pas encore marcher correctement (Eiholzer U. Prader-Willi Syndrome: Coping with the Disease - Living with Those Involved, page 51).**

Environ un tiers des sujets atteints du syndrome de Prader-Willi pèsent plus de 200 % de leur poids idéal (108). La prise de poids s'aggrave avec le temps, en raison de la diminution de la dépense énergétique de base (une réduction de 40 à 70 % par rapport aux témoins non obèses) et à la réduction de l'activité physique (109). Bien que les sujets atteints du SPW présentent une hypotonie pendant l'enfance, qui s'atténue au cours des 2 premières années de la vie, une quantité résiduelle demeure tout au long de la vie. Ce faible tonus musculaire avec le manque de coordination peuvent favoriser un mode de vie sédentaire. On pense que les enfants atteints du syndrome de Prader-Willi sont moins actifs physiquement pendant le jeu que les enfants normaux. Pour évaluer l'activité physique, Nardella et al. ont étudié des enfants atteints du SPW et des témoins participant à un camp d'été sur une période de deux semaines à l'aide de compteurs d'activité portables et de podomètres. Ils ont signalé une grande différence des niveaux d'activité chez les sujets atteints du SPW par rapport aux enfants normaux. Cependant ces résultats n'abordaient pas la situation en milieu libre (110).

Des symptômes spécifiques liés à l'obésité peuvent être observés chez les enfants atteints du SPW, notamment l'insuffisance cardiaque, l'hypertension, la thrombophlébite, les problèmes orthopédiques, les profils lipidiques anormaux et le diabète de type 2. Le développement prématuré de l'athérosclérose avec une maladie coronarienne grave a été signalé chez les sujets atteints du SPW (111).

Les complications de l'obésité comprennent les éruptions cutanées (en particulier dans les plis graisseux), les ulcères de la peau (le plus souvent dans les jambes) et la cellulite (en particulier dans les extrémités inférieures). Parmi les autres problèmes liés à l'obésité, on peut citer l'apnée obstructive du sommeil, l'altération de la fonction respiratoire et l'hypoventilation, les perturbations endocriniennes et les risques liés à l'anesthésie générale (112,113).

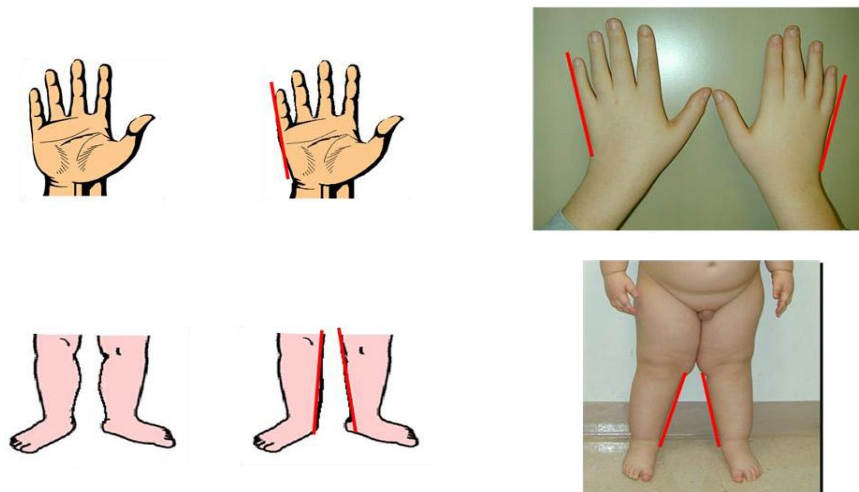
L'hypoplasie de l'émail et les caries dentaires sont fréquemment observées pendant cette phase dans le syndrome. Au cours de la petite enfance, les enfants atteints du SPW peuvent également développer des troubles oculaires tels que le nystagmus, le strabisme, la myopie et l'altération de la vision stéréoscopique, cette dernière constatation est plus fréquente chez les sujets atteints du SPW présentant une disomie 15 maternelle (114,115). L'hypopigmentation devient plus prononcée pendant l'enfance, en particulier chez les sujets atteints du syndrome de Prader-Willi présentant la délétion 15q11-q13.

Les petites mains et les petits pieds ainsi que les yeux en amande peuvent ne pas être apparents à la naissance, mais deviennent plus visibles au milieu de l'enfance. Au cours de cette phase du syndrome les enfants peuvent développer une posture caractéristique, comprenant des épaules inclinées, un genu valgus avec des bords de jambe droits et des extrémités distales épargnées par le dépôt excessif de graisse (**Figure 21**) (116).

Outre des retards de développement, le retard mental devient plus apparent durant l'enfance. Dans environ le tiers des cas il s'agit d'un retard léger avec un QI entre 70 et 90, mais il existe une grande variabilité. Le QI moyen est de 65 avec une fourchette de 20 à 100 (117). Au cours des six premières années de leur vie, les enfants atteints du SPW n'atteignent souvent pas des niveaux normaux de développement cognitif, moteur ou linguistique.

De nombreux enfants atteints du SPW commencent leur scolarité en milieu ordinaire. Environ 5 % d'entre eux fréquentent l'école ordinaire jusqu'au niveau secondaire, mais à cause de la déficience intellectuelle et les problèmes de comportement ils nécessitent une éducation spéciale et des services de soutien. Il est fréquent que les personnes atteintes du syndrome de Prader-Willi aient souvent des compétences relativement fortes en matière de lecture, en compréhension de la lecture, en mémoire à long terme, en repérages spatiaux et visuels, mais on constate des faiblesses relatives en matière de mathématiques, de raisonnement séquentiel et de mémoire à court terme. Les aptitudes verbales sont relativement fortes, en particulier chez les sujets atteints du SPW liée à disomie maternelle, bien que l'articulation de la parole soit souvent médiocre, avec un nasonnement ou des bredouillements. Une aptitude inhabituelle aux puzzles et une motricité faible sont particulièrement fréquentes chez les sujets présentant la délétion typique 15q11-q13 (118–120).

**Dans notre étude l'hyperphagie est présente chez 71% des patients ; l'obésité est rencontrée chez 86% des patients ; la dysmorphie faciale chez 90% des patients ; les extrémités courtes chez 47% des patients. 57% patients souffraient de difficultés d'apprentissage d'après l'interrogatoire des parents, par contre nous ne disposons pas d'évaluation pédopsychologique spécialisée des patients.**



**Figure 21: Aspects des mains et pieds d'une personne atteinte du SPW (Cataletto et al).**

### **III. De l'adolescence à l'âge adulte :**

L'adolescence des patients atteints du SPW est marquée par un développement pubertaire retardé et incomplet. L'hypogonadisme est présent chez la grande majorité des garçons et filles atteints du SPW et devient plus évident à l'adolescence. Le degré d'hypogonadisme est variable d'un patient à l'autre, mais il est plus marqué chez les hommes (103).

Durant l'enfance chez le garçon l'ectopie testiculaire est très fréquente, les testicules ectopiques peuvent descendre spontanément chez certains patients pendant l'enfance et la puberté, mais une orchidopexie est souvent nécessaire au cours des 2 premières années de vie. La cryptorchidie s'accompagne d'un pénis et d'un scrotum hypoplasiques et peut être identifiée dès la petite enfance. Les cellules de Sertoli et un nombre variable de cellules de Leydig et de cellules germinales sont généralement présentes dans les testicules, bien qu'il n'y ait pas eu de rapports sexuels fertiles chez les mâles. En outre, les tubes séminifères sont généralement atrophiés. La taille du pénis augmente modestement chez de nombreux hommes au cours de la troisième ou quatrième décennie de vie, mais la taille des testicules reste faible. Chez les garçons dont les testicules sont palpables, leur volume est rarement supérieur à 6 ml (18). Une gynécomastie peut être présente, aggravée par le surpoids. Le développement précoce des poils pubiens et axillaires est fréquent, conséquence d'une adrénarchie prématurée. La barbe et les poils du corps sont variables et se développent plus tard que la normale, voire pas du tout. La croissance de la barbe est absente chez environ 50 % des hommes (17).

La ménarche est souvent tardive ou ne se produit pas chez les femmes atteintes du SPW. Dans une étude portant sur 98 femmes, 38 ont développé des menstruations spontanées (17,54). Une aménorrhée primaire a été constatée chez environ 70 % des femmes et une oligoménorrhée chez les autres. L'âge de la ménarche est extrêmement large, de 7,5 à 38 ans. Parmi les femmes qui ont eu des ménarches spontanées, très peu avaient des cycles menstruels réguliers ; la plupart avaient des règles peu abondantes et peu fréquentes. Dans une étude portant sur des femmes atteintes du SPW, principalement adultes, le développement des seins était normal chez environ la moitié d'entre elles. La pilosité pubienne était normale chez 40 % des femmes étudiées (95).

Récemment, au moins deux femmes présentant un SPW documenté, confirmé test génétique, ont été signalées avec des grossesses établies. Le 1<sup>er</sup> cas était celui d'une femme atteinte du SPW par disomie maternelle était âgée de 33 ans. Elle a donné naissance à une fille en bonne santé par césarienne après une gestation estimée à 41 semaines. En raison de problèmes de comportement avant la grossesse, elle avait été traitée avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), ce qui peut avoir influencé la libération de gonadotrophine pour induire les conditions hormonales nécessaires à la grossesse (121). Le 2<sup>ème</sup> cas était celui d'une femme présentait la délétion 15q et a donné naissance à un nourrisson atteint du syndrome d'Angelman, l'enfant ayant reçu la délétion 15q de sa mère (122). Warnock et al. ont également signalé l'apparition de menstruations chez deux femmes adultes atteintes du SPW lorsqu'elles ont été traitées par la Fluoxétine (un inhibiteur de la recapture de la sérotonine) (123). Par conséquent, la fertilité chez les femmes atteintes du SPW est extrêmement rare, mais les questions de reproduction et de conseil génétique doivent être abordées chez les femmes en âge de procréer atteintes du SPW.

Environ 90 % des sujets atteints du syndrome de Prader-Willi sans traitement par hormone de croissance auront une petite taille à l'âge adulte. L'homme adulte moyen sans traitement par hormone de croissance mesure 155 cm et la femme adulte 147 cm. Des normes de croissance pour le SPW de plusieurs pays ont également été signalées (124–126).

Les petites mains aux doigts fins et effilés et les petits pieds (acromicrie) observées pendant l'enfance deviennent plus prononcées à l'adolescence et l'âge adulte. La longueur des pieds tend à être plus affectée que celle des mains. La scoliose peut également s'accroître à l'adolescence, et la cyphose peut être présente au début de l'âge adulte et s'aggraver avec le temps (124).

Les adultes atteints du syndrome de Prader-Willi présentent une légère hypotonie généralisée, une diminution de la masse et du tonus musculaire, une mauvaise coordination et souvent une diminution de la force musculaire. Cependant, les études électrophysiologiques et les biopsies musculaires sont généralement normales ou non spécifiques.

Les troubles du sommeil et les dysfonctionnements respiratoires tels que l'hypoventilation sont fréquents de l'enfance à l'âge adulte pour le sujet atteint du SPW. Les

adolescents atteints du SPW ont tendance à s'endormir pendant la journée, en particulier lorsqu'ils sont inactifs. Ils ne dorment pas profondément et peuvent se réveiller souvent pendant la nuit (certains peuvent chercher de la nourriture).

Les troubles du comportement et de l'apprentissage peuvent devenir plus importants pendant l'adolescence, en particulier les crises de colère et les obsessions. La rébellion typique des adolescents est souvent exagérée chez les jeunes atteints du SPW, notamment en ce qui concerne l'accès à la nourriture. Les problèmes de comportement typiques comprennent la rigidité de la personnalité, la persévérance dans la conversation, les crises de colère, l'obsession et la peur, les symptômes obsessionnels-compulsifs. Ils s'aggravent parfois à l'âge adulte. Une psychose aiguë peut être observée au début de l'âge adulte chez environ 10 % des patients atteints du SPW. Récemment, les sujets ayant le SPW avec disomie maternelle ont été signalés comme présentant un risque plus élevé de développer des psychoses à l'âge adulte (18,127). Les corrélations détaillées génotype/phénotype concernant ces questions et d'autres seront abordées plus loin dans la discussion. Les agents psychotropes peuvent être utiles pour contrôler les comportements anormaux, mais aucun médicament spécifique n'a été universellement efficace pour contrôler les comportements anormaux. L'utilisation de médicaments pour contrôler les problèmes de comportement sera abordée plus en détail dans un le chapitre prise en charge. Il convient de noter que les enfants et les adultes atteints du SPW sont généralement affectueux et extravertis, aiment faire plaisir aux autres et recherchent l'attention positive (54).

L'adulte atteint du SPW peut avoir des objectifs similaires à ceux de toute autre personne adulte: établir des objectifs professionnels, décider où vivre et désirer devenir indépendant dans la prise de décision. Pour la plupart des personnes atteintes du SPW, l'éducation prend fin entre l'âge de 18 et 21 ans. Si la formation professionnelle a été introduite avec succès avant cet âge, l'accès à une profession devient plus facile. Malheureusement, de nombreuses personnes n'ont pas cette possibilité.

Certaines personnes atteintes du SPW vivent jusqu'à la septième décennie de leur vie. Une personne décédée à l'âge de 71 ans a été décrite en 1994, et une deuxième personne décédée à l'âge de 68 ans a été décrite en 2000 (128,129). Une revue des causes de décès chez

les personnes atteintes du SPW indique que le syndrome d'obésité-hypoventilation était à l'origine de la majorité des décès. Cette étude comprenait l'expérience de sept médecins qui ont soigné 665 personnes atteintes du syndrome. Vingt-cinq décès sont survenus, dont 14 liés aux complications de l'obésité. L'âge moyen au moment du décès était de 23 ans (130). Par conséquent, si l'obésité est contrôlée et la suralimentation est évitée, l'espérance de vie devrait être similaire à celle d'autres individus ayant une déficience mentale légère.

**Dans notre étude l'hypogonadisme est présent chez tous les garçons dans notre série. Nous ne disposons pas d'évaluation psychologique des patients ni de renseignements sur leur évolution et devenir.**

#### **IV. Critères de diagnostic clinique :**

En 1993, un consensus avec une échelle numérique regroupant des critères majeurs et mineurs consensuels est utilisé dans le diagnostic du SPW a été établi (**Tableau VI**) (3).

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 au moins 4 sont attribués à 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.

Les critères de diagnostic de 1993 sont hautement spécifiques pour le diagnostic durant l'enfance. Il existe peu d'étude dans la littérature sur des personnes qui répondent clairement aux critères de diagnostic mais dont les études génétiques sont normales (131).

Cependant ces critères sont moins sensibles pour les sujets atteints du SPW ayant fait l'objet d'un diagnostic moléculaire. Gunay-Aygun et al. ont constaté que 15 des 90 (16,7 %) patients confirmés par des génétiques (MS-PCR ou FISH) ne répondaient pas aux critères diagnostiques de 1993 (132).

Sur les huit principaux critères diagnostiques proposés par Holm en 1993, seuls quatre

sont rapportés fréquemment dans les observations cliniques au cours des deux premières années de la vie (numéros 1, 2, 4 et 5 du tableau VI) (3). Par conséquent, les critères de diagnostic sont beaucoup moins utiles au cours des deux premières années de vie, au moment où un diagnostic correct est essentiel.

Cette reconnaissance des limites des critères de diagnostic du consensus de 1993 est à l'origine de la suggestion de nouveaux critères qui tiennent en compte l'âge des patients et l'évolution clinique du syndrome (Tableau VII) (132).

**Tableau VI: Critères de diagnostic, établi par Holm en 1993.**

### **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.
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 de 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.

### **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 (< 257ème percentile) et / ou pieds (<10ème 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.

### **Signes associés :**

1. Diminution de la sensibilité à la douleur.
2. Diminution du réflexe de vomissement.
3. Troubles de la régulation thermique.
4. Scoliose et / ou une cyphose.
5. Ménopause précoce.

**Tableau VII: Suggestion de nouveaux critères établis par Gunay-Aygun.**

<b>De la naissance à l'âge de 2 ans</b>	1. L'association d'une hypotonie et d'un faible réflexe de succion
<b>De 2 à 6 ans</b>	1. hypotonie associée à un antécédent de faible réflexe de succion 2. retard global de développement
<b>De 6 à 12 ans</b>	1. antécédent d'hypotonie avec faible réflexe de succion (fréquemment l'hypotonie persiste) 2. retard global de développement 3. alimentation excessive (hyperphagie ; obsession de la nourriture) avec obésité centrale si pas de prise en charge
<b>De 13 ans et à l'âge adulte</b>	1. difficultés cognitives ; habituellement retard mental modéré 2. alimentation excessive (hyperphagie ; obsession de la nourriture) avec obésité centrale si pas de prise en charge 3. hypogonadisme d'origine hypothalamique et/ou troubles du comportement typique (incluant des accès de colère et des traits obsessivo-compulsifs)

## V. Relations génotype/phénotype

Le SPW est caractérisé par une hétérogénéité phénotypique et peut dépendre du mécanisme génétique. La relation génotype/phénotype peut être utile pour guider le clinicien dans l'évaluation des patients avec suspicion du SPW. L'étude de cette corrélation entre les manifestations cliniques et les résultats génétiques améliorera notre compréhension du syndrome. Il n'y a pas aujourd'hui de consensus strict sur l'existence de corrélation génotype-phénotype mais il existe des données pour certaines caractéristiques phénotypiques qui évoquent une relation forte avec le génotype. Gillessen-Kaesbach et al. ont noté que le poids de naissance est plus faible chez les individus présentant une délétion typique, tandis qu'un âge maternel plus élevé a été constaté dans le cas de ceux présentant une disomie maternelle (133). Mitchell et al. ont également signalé une taille de naissance plus courte chez les mâles atteints du syndrome de Prader-Willi avec disomie maternelle, par rapport aux mâles présentant la délétion 15q, et un début d'hyperphagie plus tardif chez les femelles atteintes du syndrome de Prader-Willi avec disomie maternelle (134). Cassidy et al. ont observé que les personnes atteintes du syndrome de Prader-Willi avec disomie maternelle étaient moins susceptibles d'avoir l'apparence faciale typique et de présenter certaines caractéristiques comportementales du syndrome de Prader-Willi (95).

Plusieurs études ont montré que l'hypopigmentation est plus fréquente chez les sujets atteints du syndrome de Prader-Willi avec délétion de la région 15q11-q13 et qu'elle est associée à une délétion du gène P, gène essentiel dans la production de pigments (54,94,106). Le gène P est exprimé dans les deux chromosomes 15, mais il est supprimé dans le chromosome 15 paternels chez les sujets atteints du syndrome de Prader-Willi avec délétion de la région 15q11-q13 typique, ce qui entraîne une diminution de la quantité de pigments (135).

En ce qui concerne la présentation clinique et les mesures anthropométriques des sujets atteints du SPW (par exemple, les mesures radiographiques des os de la main), des études ont révélé que les individus présentant une délétion avaient la présentation la plus homogène (136).

Deux études récentes portant sur des adolescents et jeunes adultes présentant un SPW, ont mis en évidence des différences phénotypiques en fonction du type de la délétion. Les sujets ayant les délétions les plus étendues (type I) présenteraient un comportement compulsif plus marqué et une perception visuelle plus altérée. Les patients ayant des délétions plus courtes (type II) présenteraient quant à eux des phénotypes plus proches de ceux décrits dans le groupe des disomies uniparentales maternelles (137,138).

Il semble que la perte de matériel génétique entre les points de rupture BP1 et BP2 augmente de manière significative la gravité des problèmes comportementaux et psychologiques du SPW. Quatre gènes ont été identifiés et situés entre les points BP1 et BP2. Les auteurs ont proposé que ces gènes joueraient un rôle dans le développement de la fonction cérébrale, ce qui explique les différences cliniques observées (82).

L'efficacité cognitive globale serait de même niveau quelle que soit la forme génétique (139).

# *Méthodes du diagnostic génétique*

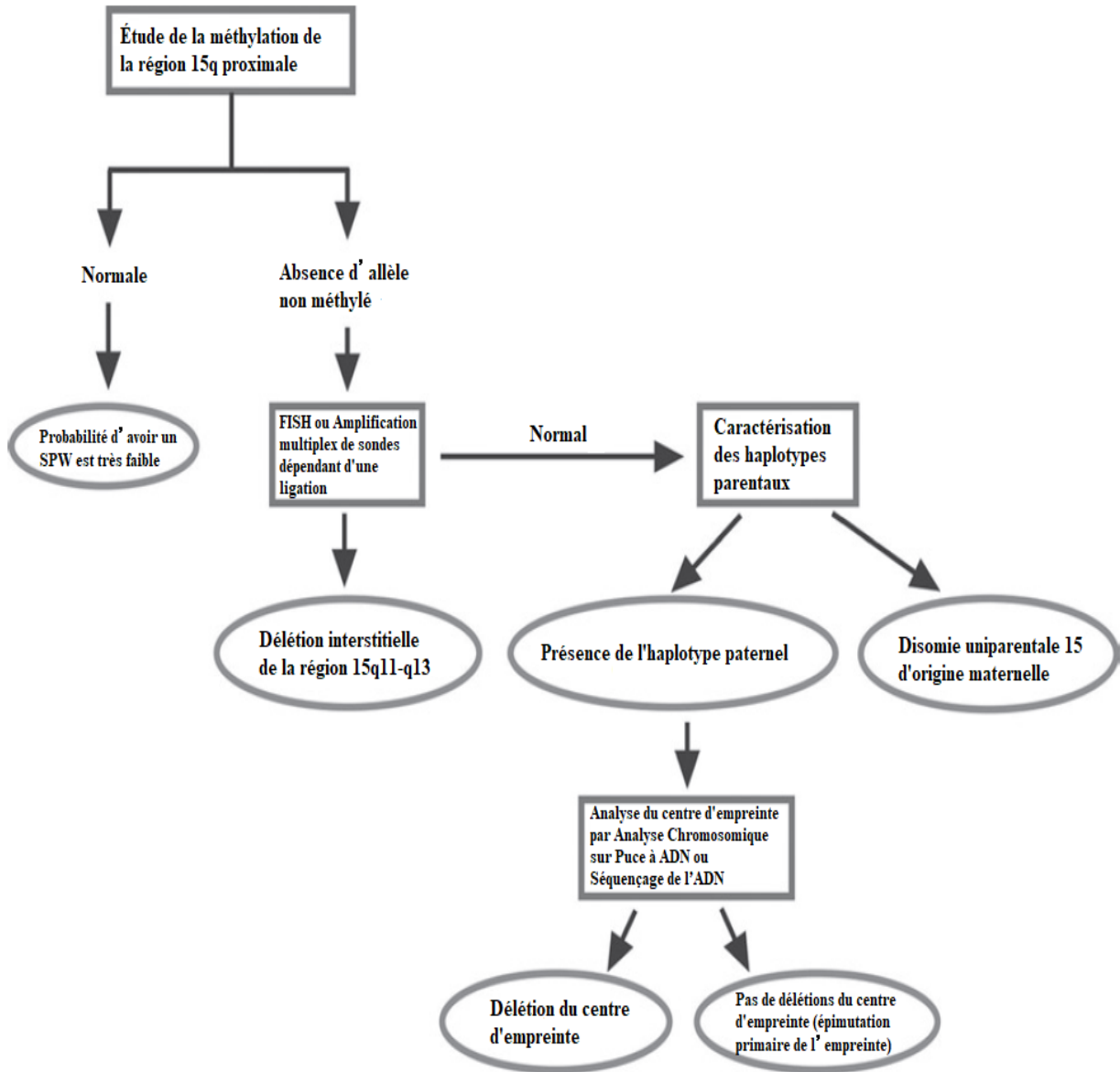
Plusieurs tests ont été développés pour contribuer au diagnostic du SPW. Chaque méthode présente des avantages et des inconvénients (**Tableau VIII**) (18,140–142). Chez certains patients, une combinaison de plusieurs méthodes peut être nécessaire pour établir un diagnostic et déterminer l'étiologie (**Figure 22**). Les tests génétiques et le conseil génétique pour le syndrome de Prader-Willi sont importants non seulement pour confirmer le diagnostic mais aussi pour déterminer le risque de récurrence du SPW et en discuter avec les autres membres de la famille.

La première étape consiste à confirmer la suspicion clinique par l'étude de la méthylation de la région 15q par PCR. Si le test de méthylation montre une absence d'allèle non méthylé (paternel), le test est considéré positif confirmant ainsi le diagnostic. Dans un deuxième temps les investigations génétiques doivent se poursuivre pour identifier le mécanisme responsable.

Si le test est négatif (présence d'un allèle paternel non méthylé et d'un allèle maternel méthylé), la probabilité d'avoir un SPW est très faible mais non exclue. Dans moins de 1% des cas de SPW peuvent être liés à une anomalie génétique de la région 15q11q13 n'impliquant pas l'empreinte (rares réarrangements chromosomiques, délétion spécifique du cluster SNORD116 ...)

**Tableau VIII: Les différents tests génétiques utilisés dans le diagnostic du SPW (adapté de Genetest Review, Vol 14, Issue 1, P10-26, Jan 01, 2012).**

Méthode	Mécanisme de l'anomalie détecté	Pourcentage de détection
Méthylation Spécifique de l'ADN	Délétions Disomie uniparentale maternelle Défaut du centre d'empreinte	>99%
Amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation (MLPA)	Délétions Disomie uniparentale maternelle Défaut du centre d'empreinte	>99%
Hybridation in situ par fluorescence (FISH)	Délétions	65%-75%
Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (APCA)	Délétions ++++ Disomie uniparentale maternelle +/-	80%-90%
Analyse des microsatellites	Disomie uniparentale maternelle Défaut du centre d'empreinte	20%-30%
Séquençage de l'ADN	Défaut du centre d'empreinte Délétion du centre d'empreinte	<1%



**Figure 22: Stratégie des tests moléculaires dans le diagnostic du SPW (adapté de Gene Test Review, Vol 14, Issue 1, P10-26, Jan 01, 2012).**

## **I. Méthylation Specific Polymerase Chain Reaction (MS-PCR) :**

En 1997, Zeschngk et ses collègues ont démontré que plus de 95% des dinucléotides CpG autour de l'exon 1 du gène *SNRPN* sont méthylés sur le chromosome maternel et non méthylés sur le chromosome paternel. Cette découverte fut la base du traitement de l'ADN méthylé par Bisulfite et par conséquent donna naissance à la méthylation-PCR (143,144).

La MS-PCR est un outil qui permet de poser le diagnostic de SPW quel que soit le mécanisme moléculaire sous-jacent. Elle donne des résultats précis chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi (145,146). Cette méthode ne nécessite qu'une petite quantité de matrice d'ADN, qui peut être extraite de sang total, de lymphoblastes, d'amniocytes, de villosités chorales cultivées (147). Cette méthode permet également d'exclure le diagnostic du syndrome d'Angelman surtout en cas de chevauchement phénotypique entre les deux syndromes. Devant un profil de méthylation anormal, des techniques complémentaires sont nécessaires pour définir le mécanisme responsable. Le test complémentaire de seconde ligne est généralement une FISH, suivi d'une CGH pour détecter une éventuelle UPD, puis la recherche de mutation du centre d'empreinte.

## **II. Methylation Sensitive Multiplex Ligation-Dependent probe amplification (MS-MLPA):**

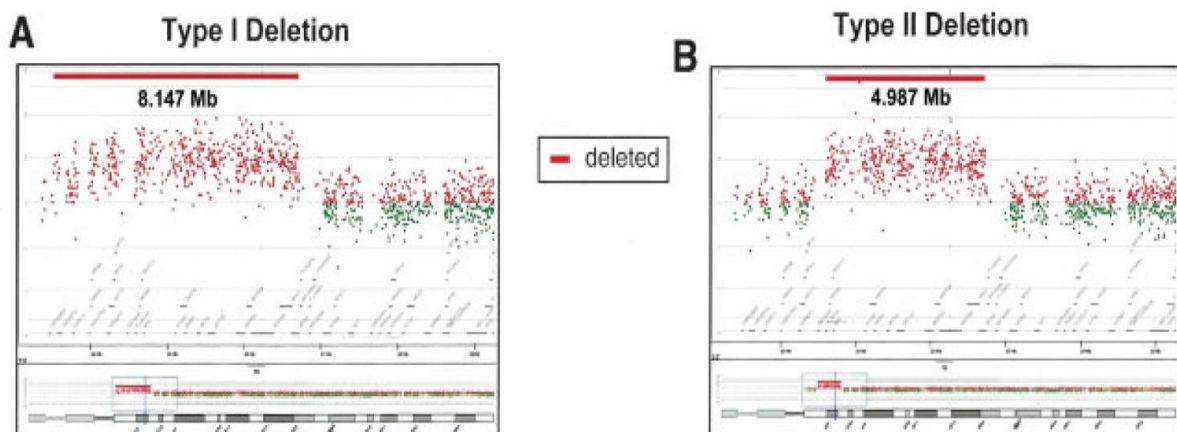
Chaque réaction MS-MLPA génère deux échantillons qui nécessitent une analyse par électrophorèse capillaire. L'un est un échantillon non digéré pour vérifier le changement du nombre de copies et d'autre est un échantillon digéré (avec l'enzyme HhaI endonuclease) pour l'étude de la méthylation. MS-MLPA peut détecter les variations de nombre de copies de la région 15q11 et peut également détecter les petites délétions et les microdélétions du centre de l'empreinte et du gène *SNORD116*. La MS-MLPA permet également de détecter une UPD, sans pouvoir informer sur le mécanisme épigénétique (141).

### III. Fluorescence In-Situ Hybridization (FISH):

Par le biais de sondes spécifiques de la région critique 15q, la technique d'hybridation in situ en fluorescence est un moyen utile pour mettre en évidence les délétions et différencier le type 1 du type 2. Elle permet de mieux caractériser une translocation équilibrée. Un résultat FISH normal n'exclut pas une UPD ou une microdélétion impliquant uniquement le centre d'empreinte (148).

### IV. Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH):

L'analyse chromosomique sur puce à ADN est une technique de cytogénétique moléculaire permettant de détecter les modifications du nombre de copies chromosomiques à l'échelle du génome et à haute résolution. La CGH compare le génome du patient à un génome de référence et identifie les différences entre les deux. Elle permet de détecter les réarrangements chromosomiques déséquilibrés et les délétions ainsi que de déterminer leurs taille et leur contenu génomique (**Figure 23**) (149). Cette technique permet de détecter 75 % des UPD (135,150).



**Figure 23: Analyse chromosomique sur puce à ADN montrant une délétion type I (A) et une délétion type II (B) par aCGH (Am J Med Genet A. 2008 Apr 1; 146A(7): 854–860).**

## **V. Analyse des microsatellites :**

L'analyse des microsatellites est utilisée pour distinguer une UPD d'un défaut du centre d'empreinte. Quatre marqueurs microsatellites situés dans la région critique du syndrome de Prader-Willi ont démontré une hérédité biparentale normale, et deux autres marqueurs ne présentaient qu'un allèle maternel : le D15S113 et le D15S817 (qui donnent des résultats plus fiables).

## **VI. Le Southern blot:**

Le premier test ADN disponible pour le syndrome de Prader-Willi a fait appel à l'analyse par Southern Blot, une méthode encore utilisée dans de nombreux laboratoires de diagnostic moléculaire. L'analyse par Southern Blot pour le diagnostic du SPW nécessite l'utilisation de deux enzymes de restriction, l'une qui clive l'ADN du chromosome 15 maternel et paternel, et l'autre qui ne clive que si l'ADN n'est pas méthylé (chromosome 15 paternel) (151).

De nombreuses sondes ont été utilisées pour le diagnostic du SPW, notamment le gène *ZNF127* (*D15S9*), *PW71B* (*D15S63*) et le gène de *SNRPN* (152). Les Southern Blots hybridés avec la sonde *ZNF127* sont difficiles à interpréter et ne sont donc pas utilisés dans la pratique courante. La *PW71B* et le *SNRPN* ont été largement utilisés dans les laboratoires cliniques car ils permettent de distinguer clairement les allèles maternels et paternels.

## **VII. Annonce du diagnostic, conseil génétique et diagnostic anténatal :**

présence d'un médecin connaissant le syndrome. Une consultation par un pédiatre endocrinologue est recommandée avant et après l'annonce du diagnostic surtout si le syndrome est détecté durant la période néonatale. Cette étape doit donc permettre aux professionnels de donner aux parents les informations dont ils ont besoin. L'annonce du diagnostic du SPW est un acte délicat, dont l'impact émotionnel sur les parents peut être considérable. Le médecin doit donc leur accorder une attention particulière. Le déroulement de cette étape aura un effet sur la manière dont la petite famille appréhendera ultérieurement le syndrome et les traitements. Le moment de l'annonce est l'une des étapes clés de la

construction du lien avec l'enfant et ses parents, dont dépendra en grande partie la qualité de la relation thérapeutique ultérieure.

Environ 70 % des cas du SPW sont dus à une délétion interstitielle de novo du chromosome paternel 15, qui comprend l'ensemble du domaine imprimé ainsi que plusieurs gènes non imprimés. La consultation de génétique est indispensable 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. On distingue deux situations selon le risque de récurrence (**Tableau IX**) (153).

- La situation d'un faible risque de récurrence, moins de 1% : C'est le cas pour une microdélétion 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 (69).
- La situation du haut risque (plus rare) : C'est le cas d'une translocation 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% (154). Les délétions familiales de l'IC sont également associées à un risque de récurrence de 50%. Dans le cas d'une délétion de novo, le risque de récurrence n'est pas augmenté lorsqu'elle est survenue après la fécondation, mais il peut atteindre 50 % lorsque le père présente un mosaïcisme de la lignée germinale. Dans ces situations, un diagnostic prénatal doit être proposé au couple ainsi qu'une enquête familiale pour dépister les personnes à risque (56).

Le diagnostic prénatal du SPW doit être envisagé chez les femmes qui subissent un dépistage prénatal de routine d'anomalies chromosomiques fœtales amniocentèse lorsque l'un des éléments suivants est détecté : délétions 15q, trisomie 15 en mosaïque, translocations familiales ou de novo. Toutes ces situations sont associées à un risque accru de délétions 15q ou d'UPD (155,156).

L'analyse des microsatellites, qui nécessite de l'ADN fœtal et de l'ADN parental, peut être utilisée pour rechercher une UPD ou de petites délétions. L'analyse des microsatellites peut également être utilisée dans le cadre du diagnostic génétique préimplantatoire pour détecter les délétions du centre d'empreinte. L'analyse de la méthylation peut être réalisée sur le tissu fœtal pour détecter >99% des cas de SPW (157). L'analyse du SNRPN par MS-PCR ou analyse par Southern Blot est la méthode de choix pour le diagnostic prénatal du SPW (158).

**Tableau IX: Les fréquences et risques de récurrence pour chaque anomalie génétique responsable du SPW.**

Anomalie	Fréquence	Risque de récurrence
Délétion	70 %	De novo : <1 % Hérité : risque élevé
Disomie maternelle	25 – 30 %	< 1 %
Défaut du centre d’empreinte	1 – 3 %	De novo : <1% Hérité : risque élevé

# *Diagnostics différentiels*

Comme mentionné dans le chapitre signes cliniques, le syndrome Prader Willi peut être divisé en deux stades cliniques distincts. Les signes cliniques de la maladie varient avec l'âge et peuvent faire suspecter chez un patient d'autres syndromes rares que nous allons listés ci-dessous. Des éléments cliniques particuliers à chaque syndrome permettent de faire le diagnostic, mais parfois la distinction clinique formelle entre le SPW et un autre syndrome est difficile et seul le diagnostic génétique permet de faire la part des choses.

**Durant la période sur laquelle a porté notre étude, le diagnostic du SPW a été suspecté cliniquement par des pédiatres, neuropédiatres et endocrinologues chez 84 patients qui ont tous bénéficié d'une analyse par MS-PCR. Parmi eux, 21/84 étaient positifs et ont été inclus dans notre série. 63 patients étaient négatifs (non inclus dans ce travail selon nos critères d'inclusion). Ils ont été revus en consultation de génétique en concertation avec leur médecin référent pour considérer l'un des diagnostics différentiels du SPW.**

De nombreux syndromes peuvent mimer de façon partielle ou complète le spectre phénotypique du syndrome Prader Willi tout en dépendant du stade évolutif de la maladie.

## **I. Le diagnostic différentiel durant la première phase du syndrome Prader Willi :**

Cette phase se produit pendant la période néonatale jusqu'à l'âge de 2 ans. Elle se caractérise essentiellement par l'hypotonie.

Le craniopharyngiome, en particulier lorsqu'il survient à un âge précoce, présente le chevauchement le plus important avec le SPW du fait de l'atteinte de l'hypothalamus qui est à l'origine de la même symptomatologie que celle retrouvée dans le SPW (159).

L'hypotonie néonatale doit aussi faire évoquer une amyotrophie spinale (due à la délétion homozygote de l'exon 7 du gène *SMN1*) qui représente le principal diagnostic différentiel du SPW. Elle est également observée dans plusieurs autres maladies telles que la septicémie néonatale, les atteintes du système nerveux central, l'amyotrophie spinale scapulo-péronière et diverses myopathies congénitales. Ces maladies congénitales peuvent être distinguées du SPW par les études électrophysiologiques du muscle. L'électromyogramme, qui est normal dans le SPW, est anormal dans toutes ces maladies qui touchent les motoneurons (160). En outre, l'hypotonie paralytique au début de l'évolution de l'amyotrophie spinale n'est généralement pas aussi prononcée que dans le SPW. En fait, dans la plupart des cas de l'amyotrophie spinale, la faiblesse musculaire ne devient reconnaissable qu'après plusieurs semaines ou mois. De plus, les enfants atteints de cette maladie sont généralement alertes, attentifs à leur environnement et ne présentent des difficultés d'alimentation qu'en phase terminale de la maladie. Contrairement à l'amyotrophie congénitale, une hypotonie paralytique sévère peut être présente à la naissance chez les enfants atteints de dystrophie musculaire congénitale et de la maladie de Pompe (161). Les difficultés de succion et de déglutition sont souvent des signes précoces, bien que les enfants atteints de ces pathologies soient généralement alertes et répondent aux stimuli externes. La cardiomégalie extrême dans la maladie de Pompe est une aide supplémentaire pour le diagnostic différentiel. Le déficit total ou partiel de la protéine alpha-glucosidase acide est responsable de la maladie et peut se confirmer par la mesure de l'activité enzymatique de l'alpha-glucosidase acide, le plus souvent, sur un prélèvement de sang (162).

De rares cas d'hypotonie supranucléaire peuvent imiter l'hypotonie observée durant la phase I du SPW. Il s'agit du syndrome de Zellweger (ZS) ou syndrome cérébro-hépatorenal, de la dystrophie myotonique congénitale (CmyD) et du syndrome de Down (Trisomie 21) (163,164). Certains nouveau-nés atteints du syndrome de Down sont gravement hypotoniques, avec faible succion. Pourtant, cet état hypotonique sévère ne dure dans la plupart des cas que quelques jours. Il peut durer plus longtemps chez les enfants présentant une malformation cardiaque congénitale grave. La présence de caractéristiques faciales et le résultat de l'analyse chromosomique permettent de poser le bon diagnostic.

L'atonie, l'aréflexie, l'absence de réflexes de succion et de déglutition sont des caractéristiques typiques du ZS et de la CmD (164). Alors que ces caractéristiques disparaissent ou s'atténuent dans le SPW et la CmD après quelques mois, elles persistent dans le ZS tout au long de la vie. En outre, le ZS se caractérise par plusieurs traits distinctifs tels qu'un front haut, fuyant ou bombé, des fontanelles et des sutures largement ouvertes, des cataractes et/ou un glaucome, l'hépatomégalie et les convulsions d'apparition précoce (165). Des tests biologiques (dosage des acides gras à chaîne longue...) permettent de s'orienter vers le ZS.

La phase précoce de la CmD peut être difficilement distinguée cliniquement de la phase I du SPW. L'hypogonadisme, notamment l'hypoplasie scrotale, dans le SPW permet de différencier les deux affections chez les mâles. Le diagnostic différentiel clinique est plus difficile, pour les filles atteintes du SPW. La biopsie musculaire peut être d'une certaine utilité puisqu'elle est normale dans le SPW, alors que certains enfants atteints de CmD présentent des caractéristiques histologiques non spécifiques d'une myopathie à ce stade. Les caractéristiques histologiques typiques de la dystrophie myotonique, ainsi que les signes cliniques de la myotonie, n'apparaissent que plus tard au cours de la maladie. Ainsi, le diagnostic différentiel entre la myD congénitale et le SPW n'est parfois possible que grâce à la génétique (166).

## **II. Le diagnostic différentiel durant la deuxième phase du syndrome Prader Willi :**

Après quelques mois, les symptômes du premier stade du SPW s'atténuent progressivement ; l'hypotonie disparaît, les enfants deviennent plus alertes, commencent à mieux manger et réclament bientôt plus de nourriture. Chercher et manger de la nourriture devient le principal objectif de la vie. Il n'est donc pas surprenant qu'ils deviennent obèses. La petite taille caractéristique des patients atteints du SPW accentue l'obésité. L'hypogonadisme devient plus marqué.

Les conditions génétiques avec obésité et hypogonadisme sont les syndromes de Bardet-Biedl et de Biemond. Tous deux sont des affections autosomiques récessives. Outre les caractéristiques que ces pathologies ont en commun avec le SPW, elles présentent un certain nombre de signes et de symptômes distinctifs. Les patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl présentent une rétinite pigmentaire, une diminution de la vision, une cécité nocturne et une polydactylie. Ils sont de petite taille et présentent un léger retard mental. Le syndrome de Biemond est caractérisé par une brachydactylie, un nystagmus et une ataxie cérébelleuse. Un déficit intellectuel et un strabisme ont également été rapportés (167,168).

Les affections caractérisées par l'obésité mais une intelligence normale et l'absence d'hypogonadisme sont les syndromes d'Alstrom (rétinite pigmentaire et diabète sucré) et de Summit (craniosynostose et syndactylie). Ces deux affections sont également autosomiques récessives (169,170).

L'obésité, le retard mental et l'hypogonadisme se retrouvent dans le syndrome de Carpenter, qui est également autosomique récessif. L'acrocéphalie et la polysyndactylie sont des caractéristiques distinctives du syndrome de Carpenter (171).

Une avance staturo-pondérale, une déficience intellectuelle et une obésité avec ou sans hypogonadisme peuvent être observés, le syndrome de l'X fragile qui est dû à l'expression d'une répétition triplée au niveau du gène *FMRI*. D'autres diagnostics différentiels du SPW sont : l'UDP maternelle du chromosome 14, le syndrome de Cohen, et le syndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann (172–175).

Un phénotype de type "SPW-like" d'obésité syndromique a été rapporté chez des individus présentant certaines anomalies chromosomiques telles que la délétion interstitielle de 6q16.2 (del SIM1), la micro délétion 1p36, la délétion 16p11.2 (del du gène *SHB2B1* impliqué dans la signalisation de la leptine et de l'insuline), la duplication terminale Xq27.2 et la délétion 10q26.

# *Prise en charge et perspectives thérapeutiques*

Il a fallu des années pour reconnaître que les solutions aux problèmes du SPW nécessitent l'expertise de nombreux spécialistes - pédiatres, neurologues, endocrinologues, nutritionnistes, psychologues, infirmiers(es), conseillers en éducation spécialisée, orthophonistes, physiothérapeutes - qui jouent tous un rôle important et collaboratif dans la vie des personnes atteintes du SPW et de leur famille. Pour répondre aux besoins des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi et de leur famille, il est nécessaire d'organiser une prise en charge multidisciplinaire en hiérarchisant les priorités à chaque étape (176). Le terme "multidisciplinaire" implique un suivi de proximité étroit avec les professionnels des structures et établissements médicosociaux et la famille.

Ces différentes compétences sont adaptées aux phases évolutives du SPW (177). Durant la petite enfance la prise en charge diététique constitue la première étape de la prévention des complications due à la faible succion. La mise en place de la rééducation orthophonique doit être précoce dès les premiers mois pour réduire la durée de gavage et préparer au langage. Le traitement par hormone de croissance peut être débuté au cours de la première année (entre 6 et 9 mois). L'obésité apparaît vers l'âge de 3 ans. À cet âge la prise en charge se base sur la prévention de l'obésité, l'activité physique et la surveillance de la composition corporelle. La recherche des complications de l'obésité doit être faite, en particulier les complications cardio-vasculaires et métaboliques ainsi que la recherche de facteurs favorisant les apnées du sommeil. La scolarisation peut se faire en milieu ordinaire le plus souvent jusqu'au collège. Pendant la phase pubertaire, l'enfant peut bénéficier d'une prise en charge chirurgicale de la scoliose, de l'induction pubertaire par hormones, et du traitement par hormone de croissance. Chez les adolescents et les jeunes adultes, il s'agit de préparer l'insertion professionnelle et sociale. Des l'enfance jusqu'à l'âge adulte, les patients atteints du SPW ont besoin d'un suivi psychiatrique et/ou psychologique.

Au Maroc, les patients atteints du syndrome de Prader Willi sont pris en charge par leurs familles. On estime que le coût global d'une prise en charge multidisciplinaire adéquate est de 6 000 à 9000 dirhams par mois (Association Prader-Willi Maroc) (178). Des frais qui ne sont pas, complètement remboursables, ce qui est très lourd financièrement et psychologiquement pour plusieurs familles. En plus, dans de nombreux cas la maladie est diagnostiquée tardivement ce qui rend la prise en charge compliquée.

**Les patients vus en consultation de génétique au DGM de l'INH une fois le diagnostic établi et le conseil génétique fait sont adressées pour un suivi avec leur pédiatre. De ce fait nous ne disposons pas de données nécessaires pour analyser leur évolution après traitement ni pour évaluer la prise en charge de nos patientes.**

Le traitement conventionnel consiste en une prise en charge des comorbidités qui accompagnent le syndrome de Prader Willi ainsi que l'amélioration de la qualité de vie.

## **I. Prise en charge des troubles d'alimentation et de leurs conséquences :**

La prise en charge des troubles d'alimentation des patients atteints du SPW peut varier selon les phases nutritionnelles dans laquelle se trouve l'enfant (**Tableau X**) (179). Les nouveau-nés avec un SPW ont de trouble de succion et déglutition (phase 1a). Ces enfants ont des difficultés lors des tétés, se fatiguent rapidement et refusent souvent de téter. L'allaitement au sein devient impossible. Pour nourrir l'enfant au sein sans qu'il tète vraiment, la mère peut tirer son lait si elle le souhaite. Dans la majorité des cas une sonde nasogastrique est mise en place pour compléter les prises alimentaires et prévenir les fausses routes. La durée de la sonde nasogastrique peut aller jusqu'à l'âge de 9 mois.

Entre 1 et 2 ans, les enfants atteints du SPW développent progressivement la musculature, la coordination et l'endurance nécessaires pour une alimentation plus adéquate, ce qui leurs permet une prise de poids (phase 1b). Une fois que le gain de poids commence, les parents sont très satisfaits de la réussite de l'alimentation et les repas deviennent des expériences positives pour la famille. Malheureusement, sans intervention précoce durant cette phase, la prise de pondérale se poursuit et entraîne une obésité sans modification de l'apport calorique (apparaît en quelques mois (phase 2a). L'obésité est généralement due au

besoin émotionnel des parents de continuer à nourrir l'enfant de façon régulière, aux faibles dépenses caloriques puis apparaît le manque de satiété de l'enfant et de sa capacité à prendre du poids avec des apports caloriques très faibles (phase 2b).

Les personnes atteintes du SPW, à tout âge, doivent bénéficier d'une intervention nutritionnelle précoce pour optimiser leur croissance et leur développement. La prise en charge nutritionnelle doit comprendre :

- une évaluation nutritionnelle complète :
  - o par l'utilisation de questionnaires en particulier le questionnaire d'hyperphagie de Dykens qui est spécifique à cette maladie (180).
- L'élaboration d'un régime alimentaire approprié :
  - o Plusieurs régime ont été suggéré tels que la restriction calorique ; les régimes hypocaloriques ; le régime hypocalorique pauvre en protéines ; le régime cétogène à 1 000 calories et le régime équilibré en macronutriments sans sucre simple (110,181–186). Cependant aucun de ces régimes n'a malheureusement permis de maintenir les objectifs de poids.

Holm et Pipes (1976) ont décrit pour la première fois les besoins caloriques des personnes atteintes du SPW en termes de kilocalories par centimètre de taille (kcal/cm) (187). Il semble que les besoins caloriques pour une personne atteinte du SPW sont les suivants : 8 à 11 kcals par centimètre de taille pour le maintien du poids et 7 à 8 kcals par centimètre de taille pour une perte de poids lente. L'apport calorique quotidien peut varier de 600 à 800 kcals chez les jeunes enfants et de 800 à 1100 kcals chez les adolescents et les adultes (188). La composition de l'alimentation doit être d'environ 25 % de protéines, 50 % de glucides et 25 % de lipides. Les stratégies de gestion qui limitent l'accessibilité de la nourriture comprennent : verrouiller le réfrigérateur, le congélateur et les autres sources de nourriture telles que les armoires; jeter les restes de nourriture immédiatement dans les compacteurs à déchets, les broyeurs à déchets ou les poubelles inaccessibles ; verrouiller les portes de la cuisine ; et suivre un modèle de repas régulier.

La chirurgie bariatrique n'est pas recommandée. En effet, la balance bénéfice-risque est largement défavorable compte tenu des résultats décevants sur l'évolution pondérale à moyen

ou long terme et des risques inhérents à une vulnérabilité physique d'atteinte multi organes liée au syndrome, à une fragilité psychique et des complications postopératoires plus difficiles à diagnostiquer.

- L'éducation nutritionnelle des patients et leurs parents :

- dès que le diagnostic du syndrome de Prader-Willi est posé. Il faut apprendre aux prestataires de soins à remplir des registres précis de la prise alimentaire, indiquant l'heure du repas ainsi que le type, la quantité et le contenu calorique des aliments consommés. La meilleure façon de décrire la consommation d'aliments solides est d'utiliser des mesures domestiques courantes (par exemple, tasses, cuillères à café, onces liquides) ou des poids standard ou métriques.

- Augmenter la dépense calorique en agissant sur la masse musculaire et le métabolisme de base (189):

- Un programme d'exercice personnel quotidien devrait commencer dès l'âge de 7 ou 8 ans. Une séance de 5 à 10 minutes avec un parent, effectuée chaque jour avant le petit-déjeuner, est idéale pour les jeunes enfants. Les exercices à faible impact diffusés sur vidéo sont généralement agréables, tout comme une promenade rapide dans le quartier avec un parent ou un autre accompagnateur. La condition évidente du renforcement de cette activité est qu'elle soit suivie d'un petit déjeuner. Pendant les deux premières années d'un tel programme, l'objectif principal est de créer une habitude d'exercice agréable, plutôt que de développer les muscles. Avec le temps, l'accent peut être mis sur une activité plus intense et un conditionnement sérieux.

- Et un suivi soutien nutritionnel.

**Tableau X: Phases nutritionnelles dans le Syndrome de Prader-Willi.**

<p><b>Phase 1a</b> Hypotonie avec difficultés alimentaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Succion faible, non coordonnée ; allaitement au sein non possible</li> <li><input type="checkbox"/> Nécessité d'assistance pour s'alimenter: gavage nasal/oral, gastrostomie, tétines spéciales). Risque de décès si pas d'assistance.</li> <li><input type="checkbox"/> Prise alimentaire très lente</li> <li><input type="checkbox"/> Appétit fortement diminué; peu ou pas de manifestation de faim</li> <li><input type="checkbox"/> Ne pleure pas ou n'est pas excité au moment de la prise alimentaire.</li> <li><input type="checkbox"/> Aurais un retard de croissance si la prise alimentaire n'était effectuée que quand le bébé a faim</li> <li><input type="checkbox"/> Pleurs de faible intensité</li> </ul>
<p><b>Phase 1b</b> Pas de difficultés alimentaires et croissance appropriée selon courbe</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Plus besoin d'assistance pour s'alimenter</li> <li><input type="checkbox"/> Croissance régulière le long de la courbe avec alimentation normale</li> <li><input type="checkbox"/> Appétit normal</li> </ul>
<p><b>Phase 2a</b> Augmentation du poids sans augmentation de l'appétit ou apport calorique excessif</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Croissance avec croisement des courbes de centiles</li> <li><input type="checkbox"/> Pas d'augmentation de l'appétit</li> <li><input type="checkbox"/> Appétit approprié pour l'âge</li> <li><input type="checkbox"/> Deviendra obèse si apport calorique journalier classique permis ou si mange comme un enfant typique (70% glucides)</li> <li><input type="checkbox"/> Besoin de réduire l'apport calorique à 60-80% de l'apport classique pour prévenir l'apparition de l'obésité</li> </ul>
<p><b>Phase 2b</b> Augmentation du poids avec augmentation de l'appétit</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Augmentation de l'intérêt pour la nourriture ; pose souvent des questions relatives à la nourriture</li> <li><input type="checkbox"/> Préoccupé par la nourriture; très préoccupé par le prochain repas</li> <li><input type="checkbox"/> Appétit augmenté</li> <li><input type="checkbox"/> Mangera plus de nourriture qu'un enfant typique si cela est permis</li> <li><input type="checkbox"/> Mangera de la nourriture laissée à vue sans surveillance</li> <li><input type="checkbox"/> Deviendra obèse si on le laisse manger ce qu'il veut</li> <li><input type="checkbox"/> Peut être assez bien distrait de la préoccupation pour la nourriture</li> <li><input type="checkbox"/> Peut être rassasié</li> <li><input type="checkbox"/> S'arrête de manger volontairement</li> </ul>
<p><b>Phase 3</b> Hyperphagique, rarement rassasié</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Pense constamment à la nourriture</li> <li><input type="checkbox"/> Pendant qu'il mange un plat, pense déjà au suivant</li> <li><input type="checkbox"/> Se réveille tôt le matin en pensant à la nourriture</li> <li><input type="checkbox"/> Continue à manger si on ne le restreint pas</li> <li><input type="checkbox"/> Se sent rarement vraiment rassasié</li> <li><input type="checkbox"/> Volera de la nourriture ou de l'argent pour acheter de la nourriture</li> <li><input type="checkbox"/> Peut manger des choses non comestibles ou les aliments dans la poubelle</li> <li><input type="checkbox"/> N'est pas honnête quand il rapporte les quantités de nourriture qu'il consomme</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Prise de poids très importante en peu de temps par ex 9kg en 1 semaine)</li> <li><input type="checkbox"/> Besoin de fermer à clé la nourriture</li> <li><input type="checkbox"/> Peut s'introduire chez de voisins pour de la nourriture</li> <li><input type="checkbox"/> Crises de colère et effondrement émotionnel fréquemment lié à la nourriture</li> <li><input type="checkbox"/> Besoin de restreindre l'apport calorique à 50-70% de la ration normale pour maintenir un poids « normal »</li> </ul>
<p><b>Phase 4</b> L'appétit n'est plus insatiable</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> L'appétit peut être augmenté ou normal ou diminué</li> <li><input type="checkbox"/> Auparavant en phase 3 mais amélioration notable dans le contrôle de l'appétit</li> <li><input type="checkbox"/> Peut se sentir rassasié</li> <li><input type="checkbox"/> L'appétit peut être fluctuant mais amélioration par rapport à quand il était plus jeune</li> <li><input type="checkbox"/> Plus aussi préoccupé par la nourriture</li> <li><input type="checkbox"/> Absence de crises de colères très importantes liées à la nourriture</li> </ul>

## II. Prise en charge du retard statural

Le retard statural est l'un des signes cardinaux du SPW et a été mentionné dans la description initiale de cette maladie. De nombreuses études ont montré que la vitesse de croissance est généralement diminuée pendant l'enfance et que la taille moyenne à l'âge adulte est à 2 déviations standards de la moyenne de la population normale (190). Plusieurs études ont montré que le retard statural est expliqué en partie par le déficit en hormone de croissance (GH) (191,192).

La GH est synthétisée dans la glande antéhypophysaire puis libérée dans la circulation sanguine. La GH stimule la synthèse d'autres facteurs de croissance dans le foie et d'autres tissus. Ces facteurs de croissance agissent ensuite pour stimuler la croissance des tissus corporels, y compris les os et les muscles. L'un des principaux facteurs de croissance qui médient les effets de la GH est le facteur de croissance analogue à l'insuline-I (IGF-I). En cas de déficit en GH, les niveaux d'IGF-I sont très bas, ce qui est associé à une diminution de la croissance. Comme nous l'avons vu dans le chapitre de physiopathologie, la masse grasse est augmentée. Le déficit de l'axe GH/IGF est également suggéré comme cause de la composition corporelle des patients atteints du SPW.

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.

Plusieurs études ont montré les effets du traitement par la GH chez les enfants atteints du SPW (193–196). On sait maintenant que le traitement par la GH a une bonne tolérance. Le traitement à la GH non seulement permet de rétablir la vitesse de croissance, mais favorise également l'augmentation de la masse musculaire, diminue la masse grasse en augmentant l'oxydation des graisses et la dépense énergétique totale du corps, augmente la densité minérale osseuse et améliore les facteurs de risque cardiovasculaire (197). Le traitement par la GH a un bénéfice également sur la vitesse de croissance et de la taille adulte. Le déficit cognitif est moindre lorsque le traitement a été initié dans la première année de vie. Les petites mains et les petits pieds (acromicrie) ont également été positivement affectés par le

traitement par la GH, tendant vers la normalisation chez les enfants atteints du SPW (198,199).

Des études récentes à plus long terme (2-5 ans) ont apporté des preuves supplémentaires en faveur d'une réponse significative et durable à l'administration quotidienne de GH. Des effets favorables sur la croissance ont été notés dans une étude suédoise portant sur 18 enfants atteints du syndrome de Prader-Willi traités par GH pendant 5 ans (200,201).

Peu d'études sont publiées sur les effets du traitement par GH sur le comportement des patients atteints du SPW, bien que les parents et les tuteurs rapportent souvent une amélioration anecdotique, notamment en ce qui concerne le comportement alimentaire, la vigilance et la capacité de concentration. L'impression d'une augmentation de la vigilance et de l'activité a été rapportée dans des études non contrôlées sur le traitement par GH dans le SPW (202).

Selon le protocole national de la H.A.S, le traitement par la GH est proposé dans les premiers mois de vie et poursuivi jusqu'à la fin de la croissance. Une évaluation initiale et spécifique est obligatoire avant le début de la thérapie.

### **III. Prise en charge de l'hypogonadisme :**

Les patients atteints d'un SPW ont un hypogonadisme qui se manifeste dès la naissance et qui se confirme ultérieurement par un développement pubertaire retardé.

Chez le garçon, la cryptorchidie, unilatérale ou bilatérale, et l'hypoplasie des bourses sont fréquentes. L'approche la plus conservatrice consiste à attendre le milieu ou la fin de l'adolescence pour une éventuelle descente spontanée, étant donné qu'une descente spontanée tardive au cours de l'adolescence a été signalée dans le SPW (203). Un essai de traitement par l'hCG (3 300 IV/semaine pendant 4 semaines) ou par la gonadolibérine (GnRH) intranasale (1,2 mg/jour pendant 28 jours, seule ou en combinaison avec l'hCG) peut être initié avant une chirurgie envisagée dès la deuxième année de vie, cependant seul un petit pourcentage de testicules en position inguinale haute répond à l'hormonothérapie (204). Une consultation avec un chirurgien dans les 6 premiers mois de vie pour planifier la chirurgie d'abaissement testiculaire peut être proposée (avant les 2 premières années de vie).

Pour l'évaluation du développement pubertaire il est recommandé de réaliser :

- une évaluation hormonale par un test LHRH, le dosage des LH et FSH, un dosage des stéroïdes sexuels (estradiol chez la fille, testostérone totale chez le garçon), de l'AMH et de l'Inhibine B chez la fille
- une échographie pelvienne chez la fille
- une échographie testiculaire chez le garçon.

La persistance de taux bas de testostérone ou d'œstradiol justifie un traitement hormonal substitutif (205). Le traitement substitutif permet un développement pubertaire complet, augmente la masse musculaire et améliore la minéralisation osseuse (206,207).

Chez le garçon le traitement par testostérone s'administre par voie intramusculaire toutes les 3 semaines. Cependant, la thérapie de remplacement est controversée, principalement en raison de la crainte d'augmenter l'agressivité, bien qu'il n'y ait pas de données publiées montrant une telle relation (208). Ces dernières années, de nouvelles formes d'administration de la testostérone sont devenues disponibles (209,210). Des patchs de testostérone sont maintenant disponibles à plusieurs niveaux de dosage. Les patchs peuvent être appliqués sur n'importe quelle zone de la peau.

L'œstrogénothérapie substitutive, généralement associée à un progestatif, est un traitement établi pour les femmes hypogonadiques non SPW. Il a été démontré que ce traitement présente de multiples avantages, notamment la préservation de la densité osseuse et la réduction du risque de fracture. Cependant, la substitution œstrogénique chez les filles atteintes du SPW n'est pas aussi bien établie. Le traitement substitutif peut être conseillé chez les femmes atteintes du SPW. Un traitement séquentiel associant œstrogène naturel et progestatif peut être recommandé, Les formes orales ou transdermiques sont approuvées (211).

Dans de rares cas, il peut s'agir d'une puberté précoce ou prématurée qui peut apparaître isolément ou au décours d'une adrénararchie. Le traitement doit être discuté et proposé si besoin par une équipe spécialisée (212).

#### **IV. Prise en charge des troubles du comportement :**

Les psychologues qui travaillent avec les patients atteints du syndrome de Prader Willi sont confrontés à des challenges importants. Ils doivent gérer les tendances obsessionnelles, les comportements liés à l'alimentation, les crises de colère difficiles à contrôler, la scolarisation, puis assurer la transition vers la vie adulte.

Les troubles du comportement apparaissent généralement dès l'âge de 3 ans et s'accroissent avec l'adolescence. Tous ces patients ont besoin d'un accompagnement psychothérapeutique à visée de soutien individuel ou de groupe nécessitant un suivi psychiatrique et/ou psychologique.

L'évaluation psychiatrique doit se faire de manière très précoce dans une approche préventive. Dès l'âge de 3 ans les psychologues peuvent encourager les parents à utiliser le renforcement positif et négatif pour le contrôle de l'accès à la nourriture. Dans une étude rétrospective, les enfants diagnostiqués dans la petite enfance et qui n'ont jamais été autorisés à devenir obèses avaient des scores moyens de QI significativement plus élevés que ceux qui sont devenus obèses (11). Des séances de jeu parents-enfants permettent au psychologue d'observer le style d'interaction des parents et d'indiquer comment les parents peuvent réduire leur propre "autoritarisme" et encourager l'enfant à diriger le jeu (213,214). Trouver des moments où l'enfant est "en charge" réduit souvent la non-compliance dans d'autres situations.

Lorsque les enfants atteints du SPW commencent leur scolarité, il est particulièrement important pour leur développement social qu'ils soient exposés à des groupes sociaux organisés en dehors de l'école, tels que les programmes du service des parcs, et les activités des clubs de sport. À la maison, les problèmes de comportement centrés sur la nourriture commencent à s'intensifier à cet âge. L'enfant est de plus en plus libre, mais il manque de jugement ou de maîtrise de soi en ce qui concerne la nourriture. Une façon de favoriser le sentiment de maîtrise de soi est de réorganiser l'environnement pour réduire les possibles confrontations entre les parents et l'enfant. Au départ, la principale recommandation est de verrouiller la cuisine ou le réfrigérateur. Lorsque les confrontations peuvent être minimisées, de nombreux parents rapportent que leurs interactions avec leurs enfants sont plus faciles.

Les psychologues peuvent aider les familles des préadolescents en expliquant la nature exacte et les implications du SPW. Dans certains cas, des séances de groupe psychothérapeutiques sont indiquées. Le psychologue peut demander aux deux parents de décrire comment ils expliquent le trouble de leur enfant à leurs amis. Lorsque les parents ne sont pas d'accord sur ce point, d'autres problèmes sous-jacents de la relation conjugale peuvent nécessiter un conseil plus approfondi. De même, il est important d'apprendre comment les personnes atteintes du SPW décrivent leur maladie.

Mais, c'est vers l'âge de l'adolescence où les troubles de comportement s'accroissent. La prise de poids et la persistance des symptômes associés sont répercutés négativement sur sa scolarité. Une évaluation psychologique par les tests et échelles doit de faire : échelle de Rosenberg d'estime de soi, échelle de qualité de vie SF12, échelle de l'image de corps. Les adolescents atteints du SPW doivent bénéficier d'un accompagnement psychologique comportant; des séances d'hypnose médicale, de relaxation et de thérapie cognitivo-comportementale. Les séances de thérapies cognitivo-comportementales vise à mieux maîtriser le comportement alimentaire; reformuler des pensées dysfonctionnelles concernant le poids, l'alimentation, l'image du corps et l'estime de soi. Les parents peuvent bénéficier de ces séances pour apprendre à gérer les émotions de leurs enfants et contrôler les situations de crises (215).

Chez de nombreux patients atteints du SPW, les troubles de comportements résistent à la plupart des tentatives de thérapies comportementales. D'autres sont particulièrement prédisposés aux troubles psychiatriques. Dans ces cas, des interventions pharmacologiques sont souvent envisagées. Malheureusement, les agents psychopharmacologiques aggravent fréquemment les comportements chez les personnes SPW. Une enquête menée auprès des parents d'enfants atteints du SPW entre 1989 et 1993 a révélé que presque tous les agents psychotropes disponibles avaient été prescrits pour gérer les problèmes de comportement (216,217). La plupart des médicaments se sont révélés inefficaces ou ont aggravé les symptômes ciblés ; seuls trois— l'halopéridol, la thioridazine et la fluoxétine —, ont été efficaces (218).

Plus récemment, il a été constaté que tous les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) semblent avoir un effet de stabilisation du comportement, caractérisé par une diminution des crises, une réduction marquée de l'irritabilité et une diminution de la persévération, mais sans effet antidépresseur spécifique. D'autres psychotropes, tels que l'olanzapine, un agent antipsychotique, et le Divalproate de sodium, un agent anticonvulsivant, peuvent être efficaces (219).

Il faut souligner que les médicaments anorexigènes décrits comme coupe-faim (les amphétamines, la fenfluramine) sont inefficaces pour contrôler la suralimentation.

## **V. Prise en charge de l'hypotonie :**

Les personnes atteintes du syndrome de Prader-Willi (SPW) ont besoin de physiothérapie dès le début de leur vie. Des séances de kinésithérapie et/ou de psychomotricité sont essentielles pour promouvoir un développement moteur optimal tout au long de la croissance.

L'hypotonie empêche le développement d'une bonne stabilité. Lorsque la stabilité est retardée, des mouvements anormaux se développent souvent pour compenser. La physiothérapie vise donc à développer la stabilité du tronc, de la ceinture scapulaire et de la ceinture pelvienne, puis le transfert de poids et la rotation du tronc, afin de progresser dans le développement de la motricité globale et fine (220). Un appareillage (siège moulé, semelles plantaires, chaussures spéciales) peut être proposé si l'importance de l'hypotonie le justifie. Ceci permet à l'enfant de profiter de la position assise.

La relation entre la coenzyme Q10 (CoQ10) et le SPW a suscité un intérêt récent. Le gène de la CoQ10 n'est pas situé dans la région du SPW. De faibles taux sanguins de la CoQ10 ont été identifiés dans plusieurs troubles, dont les maladies d'Alzheimer, de Huntington et de Parkinson, et certaines études suggèrent que le traitement au CoQ10 pourrait être bénéfique pour certaines de ces maladies (221). De faibles taux sanguins de CoQ10 chez les enfants atteints du SPW ont été signalés dans une étude et des effets bénéfiques sur le développement neurologique ont été rapportés pour un enfant (222). Compte tenu du manque

d'études montrant l'efficacité du traitement, la CoQ10 n'est actuellement pas recommandé comme thérapie médicale pour le SPW (223).

## **VI. Prise en charge des problèmes orthopédiques :**

La prévalence élevée de scoliose chez les enfants et les adolescents atteints du SPW nécessite une surveillance étroite par des études radiographiques, en particulier pendant les périodes de croissance rapide. Les courbes progressives (courbes qui ont augmenté de 5 degrés ou plus lors de deux examens consécutifs) doivent être évaluées radiographiquement tous les 4 à 6 mois. Le traitement de la scoliose va de la surveillance à la stabilisation chirurgicale en passant par le traitement orthopédique (224).

Bien qu'elle ne soit pas spécifiquement liée à l'ostéoporose, il convient de noter que la dysplasie de la hanche est plus fréquente chez les personnes atteintes du syndrome de Prader-Willi par rapport à la population générale (225). La dysplasie de la hanche peut entraîner une mobilité limitée et une maladie dégénérative de la hanche. Le traitement de la dysplasie de hanche, ainsi que des pieds bots ne diffère pas du traitement standard.

## **VII. Prise en charge des problèmes pulmonaires :**

Comme on l'a décrit dans le chapitre Physiopathologie, les troubles respiratoires sont une cause majeure de morbidité dans le SPW. Ces troubles peuvent apparaître dès la naissance. Les nouveau-nés atteints du SPW présentent une apnée centrale qui se manifeste par une désaturation importante nécessitant la mise en place d'une ventilation non invasive (VNI) (226). A cet âge, la lutte contre les fausses routes est primordiale pour la prévention des pneumopathies d'inhalation. Durant l'enfance, les signes d'apnée obstructive tels que les ronflements sont fréquents. Les patients atteints du SPW doivent bénéficier d'une consultation ORL pour dépister et traiter une éventuelle hypertrophie des végétations adénoïdes et des amygdales. La polysomnographie permet de diagnostiquer le syndrome d'apnée de sommeil (227).

L'exercice physique, la physiothérapie et le contrôle de poids peuvent réduire la composante restrictive et ainsi contribuer à améliorer la respiration (112,228,229). La prise en charge de la scoliose a un impact positif sur la fonction pulmonaire.

Chez les personnes non atteintes du syndrome de Prader-Willi souffrant d'apnée obstructive du sommeil, en particulier celles présentant des signes d'hypertrophie amygdalienne, l'amygdalectomie améliore la respiration, et le ronflement en particulier à court terme. Cependant, les études publiées sur l'effet de l'amygdalectomie chez les personnes atteintes du SPW sont limitées, et des préoccupations ont été soulevées concernant les risques pré et postopératoires (230). L'administration d'oxygène au moyen d'un masque nasal ou d'une canule et/ou d'une VNI peut être bénéfique chez les patients souffrant d'hypoxémie chronique, bien que la coopération du patient puisse être problématique (231).

Les stimulants respiratoires centraux, tels que la Médroxyprogestérone, la caféine et la Théophylline, n'ont pas été étudiés de manière adéquate chez le SPW et peuvent potentiellement avoir des effets indésirables sur le trouble de comportement. Le Modafinil, un médicament relativement nouveau pour le traitement de la narcolepsie et de l'apnée obstructive du sommeil, n'a pas non plus été étudié de façon adéquate chez le SPW (232).

Enfin, le traitement par l'hormone de croissance a été associé à des améliorations significatives de la fonction pulmonaire, y compris la respiration au repos (233).

## **VIII. Perspectives thérapeutiques:**

Plusieurs études prometteuses ont été récemment menées pour tester l'efficacité de plusieurs molécules dans le contrôle des symptômes morbides du SPW. Il est important à souligner qu'aucune conclusion concernant la sécurité et l'efficacité à long terme de ces molécules ne peut être tirée pour le moment étant donné que ces études sont toujours en cours d'évaluation.

**Thérapie génique :** La thérapie génique modifie l'ADN et reste une technique expérimentale dans le monde de la recherche médicale, avec très peu de traitements approuvés pour un usage médical dans le monde entier. La thérapie génique dans le cas du SPW tente de réactiver les gènes silencieux du chromosome maternel 15. L'activation de ces gènes a le potentiel de restaurer la fonction normale des cellules et pourrait améliorer les caractéristiques cliniques. Deux molécules semblent avoir cette capacité : UNC0638 et

UNC0642 (234). Dans une étude, des souris atteintes du syndrome de Prader-Willi ont été traitées par le composé UNC0642, pendant 5 jours au cours de leur deuxième semaine de vie. Les souris ont dépassé l'espérance de vie habituelle avec une croissance et une prise de poids améliorées, et ont présenté une apparence et une activité normales (235). Une autre stratégie de thérapie génique est l'utilisation de la technologie CRISPR/Cas9 pour éliminer le gène spécifique codant pour une protéine appelée ZNF274, qui est essentiel pour l'empreinte du chromosome 15 maternel (236).

**Oxytocine (Syntocinon) :** Les premiers essais cliniques de l'ocytocine intra nasale dans le SPW ont donné des résultats contradictoires. Le premier, une étude pilote menée en France en 2011, a testé une dose unique d'ocytocine dans un groupe d'adultes atteints du SPW et a montré une diminution des troubles du comportement et des tendances dépressives et coléreuses tout en augmentant la confiance envers les autres avec une tendance à réduire l'appétit (237). Alors qu'une deuxième étude menée à l'Université de Sydney en 2014 et qui a porté sur le traitement à plus long terme chez des adolescents et de jeunes adultes a montré que l'ocytocine avait peu d'impact sur toutes les mesures (comportement, tendances TOC, hyperphagie et somnolence) (238). Des études plus récentes ont donné des résultats plus optimistes quant à l'utilisation de l'OT. L'étude menée en France en 2017 a montré que l'ocytocine améliore l'alimentation et l'interaction sociale chez les nourrissons atteints du SPW. Certains aspects du comportement social se sont également améliorés - expression faciale, contact visuel et interaction avec les parents (239). On ne sait pas encore si ce traitement précoce a un impact à long terme et si l'ocytocine a un effet de "sauvetage", mais c'est un domaine d'intérêt pour des études ultérieures. Une autre étude française publiée en 2020 a confirmé que l'OT permet d'avoir un bénéfice thérapeutique pour moduler les réflexes de succion chez les nourrissons atteints du syndrome de Prader-Willi (240).

**Carbetocine:** Il s'agit d'un agoniste sélectif du récepteur de l'ocytocine qu'on utilise dans la prise en charge d'atonies utérines après accouchement par césarienne. La carbétocine a suscité beaucoup d'intérêt dans les études concernant le SPW car elle possède les mêmes propriétés pharmacologiques et cliniques que celles d'un agoniste de l'ocytocine à action prolongée, avec moins d'effets indésirables. Une étude double aveugle randomisée et

contrôlée par placebo, concernant l'administration intra nasale de la Carbetocine chez les sujets atteints du SPW âgés de 10 à 18 ans a montré une amélioration significative de l'hyperphagie et des symptômes comportementaux compulsifs par rapport au placebo (241). Les premiers résultats d'une étude de la phase 3 ont été annoncés en août 2020, des réductions significatives de l'hyperphagie et des symptômes d'anxiété ont été observées avec la dose de 3,2 mg, dans laquelle la carbétocine était généralement bien tolérée (242).

**PC 1 :** Des chercheurs de l'Université de Columbia ont découvert qu'une déficience de la convertase PC1 dans le cerveau pourrait être liée à la plupart des anomalies neuro-hormonales du syndrome de Prader-Willi. Ils ont également observé des niveaux anormalement bas de NHLH2, une protéine qui aide à produire la PC1. Comme la fonction de la PC1 est de traiter les hormones et que certaines d'entre elles sont dérégulées dans le SPW (ghréline, ocytocine, GHRH et insuline), cette découverte pourrait être très importante. Ces résultats suggèrent fortement que le gène *PCSK1* (le gène qui régule la PC1) et la PC1 sont de bonnes cibles thérapeutiques pour le SPW (243).

**Diazoxid:** Le DCCR (Diazoxide Choline Controlled Release) cible les voies de la leptine et l'amélioration de la libération des neurotransmetteurs GABA. Une étude de la phase 2 chez les patients atteints SPW a permis d'observer une amélioration de 35 % de l'hyperphagie avec une réduction de 4 % de la graisse corporelle et une augmentation d'environ 5 % de la masse musculaire. Des améliorations significatives des comportements ont également été observées (244). Les premiers résultats de la phase 3 de cette étude n'étaient pas statistiquement significatifs. Malheureusement l'étude a été affectée par les perturbations causées par la Covid-19. À ce jour, les participants continuent de recevoir le DCCR dans le cadre d'une étude d'extension (C602). La FDA avait indiqué qu'un autre essai devait être programmé pour janvier 2022 (245).

**Tesomet :** C'est une association de Tesofensine (un inhibiteur de la recapture des monoamines) et de métoprolol (un bêtabloquants sélectif). La tésofensine bloque la réabsorption de 3 neurotransmetteurs: la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine, augmentant ainsi les niveaux de ces neurotransmetteurs dans le cerveau, ce qui réduit l'appétit, et augmente le métabolisme des graisses. L'étape 1 de l'étude de phase 2a a démontré

une perte de poids cliniquement significative (6,76 %) et une réduction statistiquement significative de l'hyperphagie (43 %) chez des adultes atteints du syndrome de Prader-Willi à la dose de 0,5 mg/jour, mais il a également été découvert que les taux plasmatiques chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi étaient plus élevés que chez les sujets obèses non atteints du syndrome de Prader-Willi, ce qui pourrait être à l'origine des effets secondaires indésirables observés. Par conséquent, une dose plus faible a été recommandée pour les patients adolescents atteints du SPW (246). La phase 2a étape 2 a testé Tesomet chez les adolescents à une dose plus faible (0,125mg) et a été initialement terminée en janvier 2019, mais un communiqué de presse a expliqué qu'une étude d'extension de 24 semaines était nécessaire pour obtenir des données de traitement à plus long terme à une dose légèrement plus élevée pour l'efficacité (0,25mg). Tesomet semblait être bien toléré à des doses plus faibles (246). La phase 2b de l'étude se déroulait dans plusieurs pays, malheureusement, elle fut interrompue en raison de contraintes financières.



# ***CONCLUSION***

Le syndrome de Prader Willi est une maladie génétique rare liée à une anomalie de l’empreinte parentale avec une prévalence comprise entre 1/10 000 et 1/30 000 naissances. Sa présentation clinique très hétérogène du fait de son hétérogénéité génétique (1).

Trois mécanismes génétiques sont responsables de l’absence de contribution de l’allèle paternel au niveau de la région 15q11-q13 soumise à empreinte parentale : les délétions interstitielles de la région 15q11-q13 d’origine paternelle dans 70 % des cas, la disomie uniparentale du chromosome 15 d’origine maternelle dans 25% des cas et le défaut du centre d’empreinte (140).

Les signes cliniques du syndrome Prader Willi sont dynamiques et varient avec l’âge. La maladie peut être divisée en deux stades cliniques distincts. Le premier stade se caractérise par un dysfonctionnement hypothalamo hypophysaire associé à une hypotonie majeure pendant la période néonatale et les deux premières années de vie; il existe également un syndrome dysmorphique discret mais constant, au niveau de la face associé à des extrémités petites. Puis le deuxième stade commence dès l’enfance et persiste à l’âge adulte et comprend une hyperphagie, une obésité morbide, des difficultés d’apprentissage, des troubles du comportement, et des troubles psychiatriques majeurs (54).

La confirmation du diagnostic de syndrome de Prader Willi repose sur la méthyl-PCR qui va confirmer la contribution monoparentale maternelle sans expression de l’allèle paternel sans préciser le mécanisme sous-jacent en cause. D’autres tests peuvent être réalisés ensuite notamment la FISH pour déterminer si l’étiologie est due à une délétion (cause la plus fréquente) (205).

L’approche diagnostique du SPW au Département de Génétique Médicale est basée sur la méthyl-PCR. Au total, 21 patients pour lesquels la méthyl-PCR était positive ont été inclus dans notre cohorte. L’hybridation In Situ en Fluorescence a été réalisée chez un patient et nous a permis de détecter chez lui une micro délétion de la région 15q11.q13.

De nombreux syndromes peuvent mimer de façon partielle ou complète le spectre phénotypique du syndrome Prader Willi tout en dépendant du stade évolutif de la maladie. Les diagnostics différentiels du SPW incluent le craniopharyngiome, l’amyotrophie spinale, la

maladie de Pompe, la dystrophie myotonique congénitale, les syndromes d'Alstrom, de Bardet-Biedl et de Biemond et le syndrome de l'X fragile (9,159–161).

Il n'y'a aujourd'hui pas de traitements curatifs disponibles pour le syndrome de Prader Willi. Par conséquent, la stratégie thérapeutique repose principalement sur le traitement symptomatique des la naissance, un suivi psychosocial et la prévention des complications de l'obésité. Des essais cliniques concentrés sur l'activation de l'allèle maternel silencieux de la région 15q11.q13 en utilisant la thérapie génique ont été menés. Cependant, aucune conclusion ne peut être tirée pour le moment.

En raison de l'absence d'un traitement curatif, l'évolution de la maladie est souvent défavorable. La vie indépendante est très rarement possible en raison du retentissement psychosocial causé par le retard de développement intellectuel et les troubles du comportement. Les complications de l'obésité restent la première cause de morbidité/mortalité des patients atteints du SPW (130).

Environ 70 % des cas du SPW sont dus a une délétion interstitielle de novo du chromosome paternel 15, qui comprend l'ensemble du domaine soumis à l'empreinte ainsi que plusieurs gènes non soumis. La consultation de génétique est indispensable 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. Le type de conseil génétique va dépendre principalement du mécanisme sous-jacent de la maladie.

Au terme de notre travail, nous recommandons vivement, dans notre contexte, d'envisager le diagnostic du SPW dès la naissance, devant un tableau d'hypotonie néonatale sans explication, de troubles respiratoires sévères après la naissance et d'une dysmorphie faciale telle que la présence d'une lèvre supérieure fine, des yeux en amande et d'acromicrie. Le diagnostic précoce par Méthyl-PCR permettra d'introduire une prise en charge précoce, de réduire la morbidité et de prévenir l'apparition précoce de l'obésité ce qui diminue les complications de la maladie.



# ***RÉSUMÉS***



# *Résumé*

**Titre :** Diagnostic moléculaire du syndrome de Prader Willi par méthyl-PCR.

**Auteur :** Harit TANOUTI

**Directrice de thèse :** Professeure Ilham RATBI

**Mots clés :** Syndrome de Prader Willi, empreinte génomique, hypotonie, hyperphagie, défaut d'empreinte, 15q11-q13, délétions, Méthyl-PCR, Maroc

**Introduction :** Le syndrome de Prader Willi est une maladie génétique due à l'absence d'expression des gènes paternels dans la région du chromosome 15q11.q13. La maladie peut être divisée en deux stades cliniques distincts. Le premier stade se caractérise par une hypotonie majeure pendant la période néonatale et les deux premières années de vie; il existe également un syndrome dysmorphique discret. Puis le deuxième stade comprend une hyperphagie, une obésité morbide, des difficultés d'apprentissage, des troubles du comportement, et des troubles psychiatriques majeurs.

**Matériel et méthodes :** Notre travail consiste en une étude rétrospective descriptive réalisée au niveau du Département de Génétique Médicale de l'Institut National d'Hygiène sur une période de 08 ans et 07 mois. Le critère d'inclusion dans notre étude était un syndrome de Prader-Willi confirmé par étude génétique.

**Résultats :** L'étude porte sur une série de 21 patients, des deux sexes, d'origine ubiquitaire, tous atteints du syndrome de Prader-Willi confirmé par étude génétique. L'hypotonie néonatale, l'obésité (100%) et la dysmorphie faciale (80%) sont les signes cliniques majeurs les plus prévalents présents chez les patients. Les troubles du comportement et le retard statural sont les signes cliniques mineurs les plus présents (50 %).

**Conclusion :** Le syndrome de Prader Willi est une maladie génétique rare. Le diagnostic moléculaire précoce est très utile pour la confirmation diagnostique, le conseil génétique des parents et pour la prise en charge adaptée des patientes.

# *Abstract*

**Title:** Molecular Diagnosis of the Prader Willi Syndrome with Methylation-specific PCR

**Author:** Harit TANOUTI

**Thesis director:** Professor Ilham RATBI

**Key words:** Prader Willi syndrome, genomic imprinting, hypotonia, hyperphagia, 15q11-q13, deletion, Methylation-specific PCR, Morocco.

**Introduction:** Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare genetic disorder due to an abnormality of chromosome 15. In infancy it causes poor feeding and hypotonia and then in childhood it causes early satiety dysfunction, severe obesity, hypogonadism, and behavioral disorders.

**Material and Methods:** Our work consists on a retrospective study on a series of patient referred to the Department of Medical Genetics at the National Institute of Hygiene in Rabat for suspected Prader Willi syndrome from a period of 8 years. The inclusion criteria were the confirmation of the PWS with méthylation-specific PCR.

**Results:** We included in this study 21 patients, from both genders, with an average age of 8.4 years, of ubiquitous origin. Neonatal hypotonia, early onset obesity (100%) and facial dysmorphism (80%) were the most prevalent major signs. Behavioral disorder and short stature (50%) were the most common minor signs.

**Conclusion:** Prader Willi syndrome is a rare genetic disorder. Early molecular diagnosis is very useful for diagnostic confirmation, genetic counseling for parents and for the appropriate management of patients.

# ملخص

**العنوان:** التشخيص الجزيئي لمتلازمة برادر ويلي بواسطة تفاعل البوليميراز المتسلسل المُمثيل (بخصوص 21 حالة)

**الكاتب:** حارث التتوتوي

**المشرفة:** البروفيسورة راتني إلهام

**الكلمات الأساسية:** متلازمة برادر ويلي، البصمة الأبوية، نقص التوتر العضلي، انفتاح الشهية، زيادة الوزن، الكروموزم 15، حذف، التشخيص الجزيئي، المغرب.

مقدمة: متلازمة برادر ويلي هو مرض جيني نادر ناتج عن خلل في منطقة معينة في الكروموزوم الأب 15 الخاضعة لبصمة الأبوية.

منهجية: هذا العمل هو دراسة استعادية أحادية مركزية، تضم هذه الدراسة الحالات التي أرسلت إلى مركز علم الوراثة الطبية بالرباط لتشخيص المتلازمة خلال الفترة الممتدة من 2013 إلى 2022. معايير الاشتغال هي تأكيد التشخيص الجزيئي عن طريق تقنية تفاعل البوليميراز المتسلسل المُمثيل (ميتيل PCR).

النتائج: أدرجنا في الدراسة 21 مريضا من كلى الجنسين كلهم من أصل مغربي. متوسط العمر عند التشخيص هو 8.4 سنوات. في ما يخص المعايير الرئيسية لقد لوحظ وجود ضعف التوتر العضلي والسمنة عند كل المرضى (100%) و الملامح الخاصة بالمتلازمة (80%). أما المعايير الثانوية الأكثر تواجدا فكانت ضعف النمو والتطور الجسدي (50%) و الاضطرابات السلوكية (50%).

الخلاصة: متلازمة برادر ويلي هو مرض جيني نادر. التشخيص الجزيئي المبكر أساسي للاستشارة الوراثية للأباء وللرعاية المناسبة للمرضى.



# ***RÉFÉRENCES***

# ***BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE***

1. Merlin G Butler 1, Jennifer Sturich, Susan E Myers, June-Anne Gold, Virginia Kimonis DJD. Is gestation in Prader-Willi syndrome affected by the genetic subtype. *J Assist Reprod Genet.* 2009;
2. Solà-Aznara, J. GG-P. Abordaje integral del síndrome de Prader-Willi en la edad adulta. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2006;181–9.
3. Vanja A. Holm, MD\*, Suzanne B. Cassidy, MD‡, Merlin G. Butler, MD, PhD§, Jeanne M. Hanchett, MD||, Louise R. Greenswag, PhD¶, Barbara Y. Whitman, PhD#, Frank Greenberg M. Prader-Willi Syndrome: Consensus Diagnostic Criteria. 1993;
4. Vischer D, Labhart A, Prader A, Ginsberg J. Das Prader-Labhart-Willi-Syndrom (Myatonischer Diabetes). In: *Pathophysiologie und Klinik / Pathophysiology and Clinical Considerations [Internet]*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1971. p. 631–48. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-47669-3\\_24](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-47669-3_24)
5. Joyce Whittington TH. Prader-Willi Syndrome: Development and Manifestations. Cambridge University Press, editor. 2004. 230 p.
6. C M Oranges , M Christ-Crain DJS. “La Monstrua Desnuda”: an artistic textbook representation of Prader-Willi syndrome in a painting of Juan Carreño de Miranda (1680). *Endocrinol Invest.* 2017;
7. Laurance BM. Hypotonia, mental retardation, obesity, and cryptorchidism associated with dwarfism and diabetes in children. *Arch Dis Child [Internet]*. 1967 Apr 1;42(222):126 LP – 139. Available from: <http://adc.bmj.com/content/42/222/126.abstract>
8. Vasquez SB, Hurst DL, Sotos JF. X-linked hypogonadism, gynecomastia, mental retardation, short stature, and obesity—a new syndrome. *J Pediatr.* 1979 Jan 1;94(1):56–60.
9. Zellweger, H. U., Smith JW& C. M. Muscular hypotonia in infancy: diagnosis and differentiation. *Rev Can Biol.* 1962;599–612.
10. García Nieto V, Zafra Anta M, Bassat Q, De Arana Amurrio JI, Fernández Menéndez JM, Fernández Teijeiro JJ, et al. Bibliografía española de algunos síndromes malformativos. Las primeras descripciones. *An Pediatría.* 2013 Dec 1;79(6):367–73.
11. Holm, V. A., Sulzbacher S& P. *The Prader–Willi Syndrome*, Baltimore: University Park Press. 1981;27–44.
12. Hawkey CJ, Smithies A. The Prader-Willi syndrome with a 15/15 translocation. Case report and

- review of the literature. *J Med Genet* [Internet]. 1976 [cited 2022 Oct 25];13(2):152–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/933113/>
13. Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS, Crawford JD. Deletions of Chromosome 15 as a Cause of the Prader–Willi Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 1981;304(6):325–9. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM198102053040604>
  14. Knoll JH, Nicholls RD, Magenis RE, Graham JM, Lalande M, Latt SA. Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. *Am J Med Genet* [Internet]. 1989 [cited 2022 Oct 25];32(2):285–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2564739/>
  15. Yang T, Adamson TE, Resnick JL, Leff S, Wevrick R, Francke U, et al. A mouse model for Prader-Willi syndrome imprinting-centre mutations. *Nat Genet* [Internet]. 1998 [cited 2022 Oct 25];19(1):25–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9590284/>
  16. Buiting K, Dittrich B, Groß S, Lich C, Färber C, Buchholz T, et al. Sporadic imprinting defects in Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome: implications for imprint-switch models, genetic counseling, and prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1998 [cited 2022 Oct 25];63(1):170. Available from: [/pmc/articles/PMC1377255/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/100000000/)
  17. Merlin G, Butler, Phillip D. K. Lee BYW. *Management of Prader-Willi Syndrome*. Springer Berlin Heidelberg; 2006.
  18. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2022 Oct 25];14(1):10–26. Available from: <http://www.gimjournal.org/article/S1098360021032846/fulltext>
  19. Åkefeldt A, Gillberg C, Larsson C. Prader-Willi syndrome in a Swedish rural county: epidemiological aspects. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1991 [cited 2022 Oct 25];33(8):715–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1916026/>
  20. Burd L, Vesely B, Martsof J, Kerbeshian J. Prevalence study of Prader-Willi syndrome in North Dakota. *Am J Med Genet* [Internet]. 1990 [cited 2022 Oct 25];37(1):97–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2240051/>
  21. Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet* [Internet]. 2001 [cited 2022 Oct 25];38(11):792. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1734766/>
  22. Vogels A, Vand Den Ende J, Keymolen K, Mortier G, Devriendt K, Legius E, et al. Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2004 Mar [cited 2022 Oct 25];12(3):238–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14679397/>
  23. Bohonowych J, Miller J, McCandless SE, Strong T V. The Global Prader-Willi Syndrome

- Registry: Development, Launch, and Early Demographics. *Genes (Basel)* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Oct 25];10(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540108/>
24. Lioni T, Reid SM, White SM, Rowell MM. A population-based profile of 160 Australians with Prader-Willi syndrome: trends in diagnosis, birth prevalence and birth characteristics. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2022 Oct 25];167A(2):371–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25424396/>
  25. Fanny Cortés M, M. Angélica Alliende R, Andrés Barrios R, Bianca Curotto L, Lorena Santa María V, Ximena Barraza O, Ledia Troncoso A, Cecilia Mellado S RP V. Caracterización clínico-genético-molecular de 45 pacientes chilenos con Síndrome de Prader Willi. *Rev Med Chil.* 2005;(133):33–41.
  26. Kennerknecht I. Differentiated recurrence risk estimations in the Prader-Willi syndrome. *Clin Genet* [Internet]. 1992 [cited 2022 Oct 25];41(6):303–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1623627/>
  27. Williams G, Bing C, Cai XJ, Harrold JA, King PJ, Liu XH. The hypothalamus and the control of energy homeostasis: Different circuits, different purposes. *Physiol Behav* [Internet]. 2001 Nov 12 [cited 2022 Oct 25];74(4–5):683–701. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790431/>
  28. Swaab DF. Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatr Suppl* [Internet]. 1997 [cited 2022 Oct 25];423(423):50–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9401539/>
  29. Swaab DF, Boer K, Honnebier WJ. The influence of the fetal hypothalamus and pituitary on the onset and course of parturition. *Ciba Found Symp* [Internet]. 1977 May 30 [cited 2022 Oct 25];(47):379–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/246394/>
  30. Willnow S, Kiess W, Butenandt O, Dörr HG, Enders A, Strasser-Vogel B, et al. Endocrine disorders in septo-optic dysplasia (De Morsier syndrome)—evaluation and follow up of 18 patients. *Eur J Pediatr* [Internet]. 1996 [cited 2022 Oct 25];155(3):179–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8929724/>
  31. A L Carrel DBA. Prader-Willi syndrome: how does growth hormone affect body composition and physical function? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;1445–51.
  32. Van Mil EGAH, Westerterp KR, Kester ADM, Curfs LMG, Gerver WJM, Schrandt-Stumpel CTRM, et al. Activity related energy expenditure in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 2000 [cited 2022 Oct 25];24(4):429–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10805499/>
  33. U Eiholzer, M Schlumpf, Y Nordmann D l'Allemand. Early manifestations of Prader-Willi syndrome: influence of growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;
  34. Grugni G, Guzzaloni G, Moro D, Bettio D, De Medici C, Morabito F. Reduced growth hormone

- (GH) responsiveness to combined GH-releasing hormone and pyridostigmine administration in the Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1998 [cited 2022 Oct 25];48(6):769–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9713567/>
35. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr* [Internet]. 1999 [cited 2022 Oct 25];134(2):215–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9931532/>
  36. Brambilla P, Bosio L, Manzoni P, Pietrobelli A, Beccaria L, Chiumello G. Peculiar body composition in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1997 [cited 2022 Oct 25];65(5):1369–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9129464/>
  37. Davies PS JC. Using stable isotopes to assess reduced physical activity of individuals with Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard*. 1993;349–53.
  38. Holland AJ, Treasure J, Coskeran P, Dallow J, Milton N HE. Measurement of excessive appetite and metabolic changes in Prader-Willi syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;Sep(17(9)):527–32.
  39. Lindgren AC, Barkeling B, Hägg A, Ritzén EM, Marcus C, Rössner S. Eating behavior in Prader-Willi syndrome, normal weight, and obese control groups. *J Pediatr* [Internet]. 2000 Jul [cited 2022 Oct 25];137(1):50–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10891821/>
  40. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* [Internet]. 2000 Apr 6 [cited 2022 Oct 25];404(6778):661–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10766253/>
  41. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Oct 25];8(1):21–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17212793/>
  42. Goldstone AP, Brynes AE, Louise Thomas E, Bell JD, Frost G, Holland A, et al. Resting metabolic rate, plasma leptin concentrations, leptin receptor expression, and adipose tissue measured by whole-body magnetic resonance imaging in women with Prader-Willi syndrome. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2002 [cited 2022 Oct 25];75(3):468–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11864851/>
  43. Goldstone AP, Unmehopa UA, Bloom SR, Swaab DF. Hypothalamic NPY and agouti-related protein are increased in human illness but not in Prader-Willi syndrome and other obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 [cited 2022 Oct 25];87(2):927–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11836343/>
  44. Delparigi A, Tschöp M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, et al. High circulating

- ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2022 Oct 25];87(12):5461–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12466337/>
45. Charles Francis Bolton, Robert Chen, Eelco F. M. Wijdicks UAZ. *Neurology of Breathing*. Butterworth-Heinemann, editor. 2004. 232 p.
  46. Horn EM, Waldrop TG. Suprapontine control of respiration. *Respir Physiol* [Internet]. 1998 [cited 2022 Oct 25];114(3):201–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9926985/>
  47. Muscatelli F, Abrous DN, Massacrier A, Boccaccio I, Le Moal M, Cau P, et al. Disruption of the mouse *Necdin* gene results in hypothalamic and behavioral alterations reminiscent of the human Prader-Willi syndrome. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2000 Dec 12 [cited 2022 Oct 25];9(20):3101–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11115855/>
  48. Nixon GM, Brouillette RT. Sleep and breathing in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2002 Sep [cited 2022 Oct 25];34(3):209–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12203850/>
  49. Mallory GB, Fiser DH, Jackson R. Sleep-associated breathing disorders in morbidly obese children and adolescents. *J Pediatr* [Internet]. 1989 [cited 2022 Oct 25];115(6):892–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2585224/>
  50. Hákonarson H, Moskovitz J, Daigle KL, Cassidy SB, Cloutier MM. Pulmonary function abnormalities in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 1995 [cited 2022 Oct 25];126(4):565–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7699534/>
  51. Eiholzer U, Stutz K, Weinmann C, Torresani T, Molinari L, Prader A. Low insulin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* [Internet]. 1998 [cited 2022 Oct 25];157(11):890–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9835431/>
  52. Saaresranta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest* [Internet]. 2002 [cited 2022 Oct 25];122(6):2165–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475861/>
  53. Tauber M, Thuilleaux D, Bieth É. Le syndrome de Prader-Willi en 2015. *médecine/sciences* [Internet]. 2015 Oct 19;31(10):853–60. Available from: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20153110011>
  54. Butler MG. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet* [Internet]. 1990 [cited 2022 Oct 27];35(3):319–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2309779/>
  55. Nicholls RD, Knoll JHM, Butler MG, Karam S, Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature* [Internet]. 1989 [cited 2022 Oct 27];342(6247):281–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2812027/>
  56. Ohta T, Gray TA, Rogan PK, Buiting K, Gabriel JM, Saitoh S, et al. Imprinting-mutation

- mechanisms in Prader-Willi syndrome. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1999 [cited 2022 Oct 27];64(2):397. Available from: [/pmc/articles/PMC1377750/?report=abstract](#)
57. Barlow DP, Stöger R, Herrmann BG, Saito K, Schweifer N. The mouse insulin-like growth factor type-2 receptor is imprinted and closely linked to the Tme locus. *Nat* 1991 3496304 [Internet]. 1991 [cited 2022 Oct 27];349(6304):84–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/349084a0>
  58. Barlow DP, Bartolomei MS. Genomic Imprinting in Mammals. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Oct 27];6(2). Available from: [/pmc/articles/PMC3941233/](#)
  59. Bourc'his D, Xu GL, Lin CS, Bollman B, Bestor TH. Dnmt3L and the establishment of maternal genomic imprints. *Science* [Internet]. 2001 Dec 21 [cited 2022 Oct 27];294(5551):2536–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11719692/>
  60. Hata K, Okano M, Lei H, Li E. Dnmt3L cooperates with the Dnmt3 family of de novo DNA methyltransferases to establish maternal imprints in mice. *Development* [Internet]. 2002 [cited 2022 Oct 27];129(8):1983–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11934864/>
  61. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* [Internet]. 2001 Aug 10 [cited 2022 Oct 27];293(5532):1089–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11498579/>
  62. Nakamura T, Arai Y, Umehara H, Masuhara M, Kimura T, Taniguchi H, et al. PGC7/Stella protects against DNA demethylation in early embryogenesis. *Nat Cell Biol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Oct 27];9(1):64–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17143267/>
  63. Li X, Ito M, Zhou F, Youngson N, Zuo X, Leder P, et al. A maternal-zygotic effect gene, *Zfp57*, maintains both maternal and paternal imprints. *Dev Cell* [Internet]. 2008 Oct 14 [cited 2022 Oct 27];15(4):547–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18854139/>
  64. Proudhon C, Bourc'his D. Évolution de l'empreinte parentale chez les mammifères. *médecine/sciences* [Internet]. 2010 May 15;26(5):497–503. Available from: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2010265497>
  65. Butler MG, Palmer CG. PARENTAL ORIGIN OF CHROMOSOME 15 DELETION IN PRADER-WILLI SYNDROME. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1983 Jun 6 [cited 2022 Oct 27];1(8336):1285. Available from: [/pmc/articles/PMC5510872/](#)
  66. Christian SL, Robinson WP, Huang B, Mutirangura A, Line MR, Nakao M, et al. Molecular characterization of two proximal deletion breakpoint regions in both Prader-Willi and Angelman syndrome patients. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1995 [cited 2022 Oct 27];57(1):40. Available from: [/pmc/articles/PMC1801233/?report=abstract](#)
  67. Botezatu A, Puiu M, Cucu N, Diaconu CC, Badiu C, Arsene C, et al. Comparative molecular approaches in Prader–Willi syndrome diagnosis. *Gene*. 2016 Jan 10;575(2):353–8.
  68. Carrozzo R, Rossi E, Christian SL, Kittikamron K, Livieri C, Corrias A, et al. Inter- and

- intrachromosomal rearrangements are both involved in the origin of 15q11-q13 deletions in Prader-Willi syndrome. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1997 [cited 2022 Oct 27];61(1):228–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9246004/>
69. Robinson VP, Dutly F, Nicholls RD, Bernasconi F, Penaherrera M, Michaelis RC, et al. The mechanisms involved in formation of deletions and duplications of 15q11-q13. *J Med Genet* [Internet]. 1998 [cited 2022 Oct 27];35(2):130–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9580159/>
  70. Mascari MJ, Gottlieb W, Rogan PK, Butler MG, Waller DA, Armour JAL, et al. THE FREQUENCY OF UNIPARENTAL DISOMY IN PRADER-WILLI SYNDROME: Implications for Molecular Diagnosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1992 Jun 6 [cited 2022 Oct 27];326(24):1599. Available from: </pmc/articles/PMC7556354/>
  71. Martin RH, Rademaker AW, Hildebrand K, Long-Simpson L, Peterson D, Yamamoto J. Variation in the frequency and type of sperm chromosomal abnormalities among normal men. *Hum Genet* [Internet]. 1987 Oct [cited 2022 Oct 27];77(2):108–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3653884/>
  72. Wramsby H, Fredga K, Liedholm P. Chromosome analysis of human oocytes recovered from preovulatory follicles in stimulated cycles. *N Engl J Med* [Internet]. 1987 Jan 15 [cited 2022 Oct 27];316(3):121–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3796682/>
  73. Preece MA, Moore GE. Genomic Imprinting, Uniparental Disomy and Foetal Growth. *Trends Endocrinol Metab*. 2000 Sep 1;11(7):270–5.
  74. Robinson WP, Spiegel R, Schinzel AA. Deletion breakpoints associated with the Prader-Willi and Angelman syndromes (15q11-q13) are not sites of high homologous recombination. *Hum Genet* [Internet]. 1993 Mar [cited 2022 Oct 27];91(2):181–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8462978/>
  75. Cassidy SB, Forsythe M, Heeger S, Nicholls RD, Schork N, Benn P, et al. Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. *Am J Med Genet*. 1997 Feb;68(4):433–40.
  76. Buiting K, Färber C, Kroisel P, Wagner K, Brueton L, Robertson ME, et al. Imprinting centre deletions in two PWS families: implications for diagnostic testing and genetic counseling. *Clin Genet* [Internet]. 2000 [cited 2022 Oct 27];58(4):284–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11076053/>
  77. Buiting K, Lich C, Cottrell S, Barnicoat A, Horsthemke B. A 5-kb imprinting center deletion in a family with Angelman syndrome reduces the shortest region of deletion overlap to 880 bp. *Hum Genet* [Internet]. 1999 Dec [cited 2022 Oct 27];105(6):665–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647904/>
  78. Buiting K, Saitoh S, Gross S, Dittrich B, Schwartz S, Nicholls RD, et al. Inherited microdeletions in the Angelman and Prader-Willi syndromes define an imprinting centre on human

- chromosome 15. *Nat Genet* [Internet]. 1995 [cited 2022 Oct 27];9(4):395–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7795645/>
79. Bielinska B, Blaydes SM, Buiting K, Yang T, Krajewska-Walasek M, Horsthemke B, et al. De novo deletions of SNRPN exon 1 in early human and mouse embryos result in a paternal to maternal imprint switch. *Nat Genet* [Internet]. 2000 May [cited 2022 Oct 27];25(1):74–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10802660/>
  80. Buiting K, Groß S, Lich C, Gillessen-Kaesbach G, El-Maarri O, Horsthemke B. Epimutations in Prader-Willi and Angelman Syndromes: A Molecular Study of 136 Patients with an Imprinting Defect. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2022 Oct 27];72(3):571. Available from: [/pmc/articles/PMC1180233/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1180233/)
  81. Butler M. Prader-Willi Syndrome: Obesity due to Genomic Imprinting. *Curr Genomics*. 2011 May 1;12:204–15.
  82. Chai JH, Locke DP, Grealley JM, Knoll JHM, Ohta T, Dunai J, et al. Identification of four highly conserved genes between breakpoint hotspots BP1 and BP2 of the Prader-Willi/Angelman syndromes deletion region that have undergone evolutionary transposition mediated by flanking duplicons. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2022 Oct 27];73(4):898–925. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14508708/>
  83. Jong MTC, Gray TA, Ji Y, Glenn CC, Saitoh S, Driscoll DJ, et al. A novel imprinted gene, encoding a RING zinc-finger protein, and overlapping antisense transcript in the Prader-Willi syndrome critical region. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1999 [cited 2022 Oct 27];8(5):783–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10196367/>
  84. Lee S, Kozlov S, Hernandez L, Chamberlain SJ, Brannan CI, Stewart CL, et al. Expression and imprinting of MAGEL2 suggest a role in Prader-willi syndrome and the homologous murine imprinting phenotype. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2000 [cited 2022 Oct 27];9(12):1813–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10915770/>
  85. Boccaccio I, Glatt-Deeley H, Watrin F, Roëckel N, Lalande M, Muscatelli F. The human MAGEL2 gene and its mouse homologue are paternally expressed and mapped to the Prader-Willi region. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1999 [cited 2022 Oct 27];8(13):2497–505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10556298/>
  86. MacDonald HR, Wevrick R. The necdin gene is deleted in Prader-Willi syndrome and is imprinted in human and mouse. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1997 Oct [cited 2022 Oct 27];6(11):1873–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9302265/>
  87. Jay P, Rougeulle C, Massacrier A, Moncla A, Mattei MG, Malzac P, et al. The human necdin gene, NDN, is maternally imprinted and located in the Prader-Willi syndrome chromosomal region. *Nat Genet* [Internet]. 1997 [cited 2022 Oct 27];17(3):357–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9354807/>
  88. Ren J, Lee S, Pagliardini S, Gérard M, Stewart CL, Greer JJ, et al. Absence of Ndn, Encoding the Prader-Willi Syndrome-Deleted Gene necdin, Results in Congenital Deficiency of Central

- Respiratory Drive in Neonatal Mice. *J Neurosci* [Internet]. 2003 Mar 3 [cited 2022 Oct 27];23(5):1569. Available from: [/pmc/articles/PMC6741983/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1303277/)
89. Özçelik T, Leff S, Robinson W, Donlon T, Lalande M, Sanjines E, et al. Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N (SNRPN), an expressed gene in the Prader-Willi syndrome critical region. *Nat Genet* [Internet]. 1992 [cited 2022 Oct 27];2(4):265–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1303277/>
  90. Cavallé J, Buiting K, Kiefmann M, Lalande M, Brannan CI, Horsthemke B, et al. Identification of brain-specific and imprinted small nucleolar RNA genes exhibiting an unusual genomic organization. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2000 Dec 19 [cited 2022 Oct 27];97(26):14311–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11106375/>
  91. Runte M, Hüttenhofer A, Groß S, Kiefmann M, Horsthemke B, Buiting K. The IC-SNURF-SNRPN transcript serves as a host for multiple small nucleolar RNA species and as an antisense RNA for UBE3A. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2022 Oct 27];10(23):2687–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11726556/>
  92. Spritz, R.A., Bailin, T.U., Nicholls, R.D., Lee, S.-T., Park, S.-K., Mascari, M.J. and Butler M. Hypopigmentation in the Prader-Willi syndrome correlates with P gene deletion but not with haplotype of the hemizygous P allele. *Am J Med Genet.* :57–62.
  93. Eiholzer U. Prader-Willi Syndrome: Coping with the Disease - Living with Those Involved. Karger; 205AD. 50 p.
  94. Butler MG, Meaney FJ, Palmer CG. Clinical and cytogenetic survey of 39 individuals with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Med Genet* [Internet]. 1986 [cited 2022 Oct 28];23(3):793–809. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3953677/>
  95. Greenswag LR. Adults with Prader-Willi syndrome: a survey of 232 cases. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1987 [cited 2022 Oct 28];29(2):145–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3582784/>
  96. IPWSO. An IPWSO booklet [Internet]. Available from: <https://ipwso.org/pws-and-the-younger-child-booklet/#:~:text=The baby tends to be,change also may become evident>.
  97. SB C. Prader-Willi syndrome. Characteristics, management, and etiology. *Ala J Med Sci.* 1987;(Apr;24(2)):169–75.
  98. Williams MS, Rooney BL, Williams J, Josephson K, Pauli R. Investigation of thermoregulatory characteristics in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* [Internet]. 1994 Feb 1 [cited 2022 Oct 28];49(3):302–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.1320490312>
  99. Arens R, Gozal D, Omlin KJ, Livingston FR, Liu J, Keens TG, et al. Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in Prader-Willi syndrome. *J Appl Physiol* [Internet]. 1994 [cited 2022 Oct 28];77(5):2224–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7868438/>

100. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Rabinowitz R, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Primary ovarian dysfunction contributes to the hypogonadism in women with Prader-Willi Syndrome. *Horm Res* [Internet]. 2009 Sep [cited 2022 Oct 28];72(3):153–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19729946/>
101. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2022 Oct 28];162(2):377–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19946044/>
102. Gross-Tsur V, Hirsch HJ, Benarroch F, Eldar-Geva T. The FSH-inhibin axis in prader-willi syndrome: heterogeneity of gonadal dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2012 May 6 [cited 2022 Oct 28];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22559970/>
103. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2022 Oct 28];162(5):327–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12692714/>
104. Pellikaan K, Ben Brahim Y, Rosenberg AGW, Davidse K, Poitou C, Coupaye M, et al. Hypogonadism in Women with Prader-Willi Syndrome-Clinical Recommendations Based on a Dutch Cohort Study, Review of the Literature and an International Expert Panel Discussion. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Dec 10 [cited 2022 Oct 30];10(24). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34945077>
105. WATTENDORF DJ, MUENKE M. Prader-Willi Syndrome. *Am Fam Physician* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2022 Oct 28];72(5):827–30. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2005/0901/p827.html>
106. Butler MG. Hypopigmentation: a common feature of Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1989 [cited 2022 Oct 30];45(1):140. Available from: </pmc/articles/PMC1683374/?report=abstract>
107. Duker PC, Nielen M. The use of negative practice for the control of pica behavior. *J Behav Ther Exp Psychiatry* [Internet]. 1993 [cited 2022 Oct 28];24(3):249–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8188849/>
108. Meaney FJ, Butler MG. Characterization of Obesity in the Prader-Labhart-Willi Syndrome: Fatness Patterning. *Med Anthropol Q* [Internet]. 1989 Sep [cited 2022 Oct 30];3(3):294. Available from: </pmc/articles/PMC5045040/>
109. Schoeller DA, Levitsky LL, Bandini LG, Dietz WW, Walczak A. Energy expenditure and body composition in Prader-Willi syndrome. *Metabolism* [Internet]. 1988 [cited 2022 Oct 28];37(2):115–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3340003/>
110. M T Nardella, S I Sulzbacher BSW-R. Activity levels of persons with Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Defic*. 1983;(Mar;87(5)):498–505.
111. Lamb AS, Johnson WM. Premature coronary artery atherosclerosis in a patient with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* [Internet]. 1987 [cited 2022 Oct 28];28(4):873–80. Available

from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3688025/>

112. Hertz G, Cataletto M, Feinsilver SH, Angulo M. Developmental trends of sleep-disordered breathing in Prader-Willi syndrome: the role of obesity. *Am J Med Genet* [Internet]. 1995 [cited 2022 Oct 28];56(2):188–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7625443/>
113. BYE AME, VINES R, FRONZEK K. The obesity hypoventilation syndrome and the Prader-Willi syndrome. *Aust Paediatr J* [Internet]. 1983 [cited 2022 Oct 28];19(4):251–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6673726/>
114. Fox R, Sinatra RB, Mooney MA, Feurer ID, Butler MG. Visual Capacity and Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* [Internet]. 1999 Nov [cited 2022 Oct 28];36(6):331. Available from: </pmc/articles/PMC5167472/>
115. Fox R, Yang GS, Feurer ID, Butler MG, Thompson T. Kinetic form discrimination in Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* [Internet]. 2001 [cited 2022 Oct 28];45(Pt 4):317. Available from: </pmc/articles/PMC6704469/>
116. Cataletto M, Angulo M, Hertz G, Whitman B. Prader-Willi syndrome: A primer for clinicians. *Int J Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Oct 29];2011(1):12. Available from: </pmc/articles/PMC3217845/>
117. Taylor RL. Cognitive and Behavioral Characteristics. *Prader-Willi Syndr* [Internet]. 1988 [cited 2022 Oct 28];29–42. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-3854-6\\_3](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-3854-6_3)
118. Warren, H.L., & Hunt, E. (1981). In V.A. Holm, S.J. Sulzbacher & PLP (Eds. . *Cognitive processing in children with Prader-Willi Syndrome*. 1984;161–178.
119. Stauder JEA, Brinkman MJR, Curfs LMG. Multi-modal P3 deflation of event-related brain activity in Prader-Willi syndrome. *Neurosci Lett* [Internet]. 2002 Jul 19 [cited 2022 Oct 28];327(2):99–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12098645/>
120. Taylor R, Caldwell ML. Psychometric performances of handicapped obese individuals with and without Prader-Willi syndrome. In: *Meeting of the American Association on Mental Deficiency*, Dallas, TX. 1983.
121. Akefeldt A, Tornhage CJ, Gillberg C. “A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl.” *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1999 [cited 2022 Oct 30];41(11):789–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10576646/>
122. A Schulze 1, H Mogensen, B Hamborg-Petersen, N Graem, J R Ostergaard KB-N. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring - PubMed [Internet]. [cited 2022 Oct 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11332942/>
123. Warnock JK, Clayton AH, Shaw HA, O'Donnell T. Onset of menses in two adult patients with

- Prader-Willi syndrome treated with fluoxetine. *Psychopharmacol Bull.* 1995;31(2):239–42.
124. Butler MG, Meaney FJ. Standards for Selected Anthropometric Measurements in Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 1991 [cited 2022 Oct 30];88(4):853. Available from: </pmc/articles/PMC6712978/>
  125. Nagai T, Matsuo N, Kayanuma Y, Tonoki H, Fukushima Y, Ohashi H, et al. Standard growth curves for Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 2000 Nov;95(2):130–4.
  126. Wollmann HA, Schultz U, Grauer ML, Ranke MB. Reference values for height and weight in Prader-Willi syndrome based on 315 patients. *Eur J Pediatr.* 1998;157(8):634–42.
  127. Vogels A, Matthijs G, Legius E, Devriendt K, Fryns JP. Chromosome 15 maternal uniparental disomy and psychosis in Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2022 Oct 30];40(1):72–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12525547/>
  128. CARPENTER PK. Prader-Willi syndrome in old age. *J Intellect Disabil Res* [Internet]. 1994 [cited 2022 Oct 30];38 ( Pt 5)(5):529–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7841690/>
  129. Butler MG. A 68-year-old white female with Prader–Willi syndrome. *Clin Dysmorphol* [Internet]. 2000 [cited 2022 Oct 30];9(1):65. Available from: </pmc/articles/PMC5233433/>
  130. Butler MG, Manzardo AM, Heinemann J, Loker C, Loker J. Causes of Death in Prader-Willi Syndrome: Prader-Willi Syndrome Association (USA) 40-Year Mortality Survey. *Genet Med* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Oct 30];19(6):635. Available from: </pmc/articles/PMC5435554/>
  131. Whittington J, Holland A, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Relationship between clinical and genetic diagnosis of Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* [Internet]. 2002 Dec 1;39(12):926 LP – 932. Available from: <http://jmg.bmj.com/content/39/12/926.abstract>
  132. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O’Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* [Internet]. 2001 [cited 2022 Oct 30];108(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11694676/>
  133. Gillessen-Kaesbach G, Robinson W, Lohmann D, Kaya-Westerloh S, Passarge E, Horsthemke B. Genotype-phenotype correlation in a series of 167 deletion and non-deletion patients with Prader-Willi syndrome. *Hum Genet* [Internet]. 1995 Dec [cited 2022 Oct 30];96(6):638–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8522319/>
  134. Mitchell J, Schinzel A, Langlois S, Gillessen-Kaesbach G, Schuffenhauer S, Michaelis R, et al. Comparison of phenotype in uniparental disomy and deletion Prader-Willi syndrome: sex specific differences. *Am J Med Genet.* 1996 Oct;65(2):133–6.
  135. Bittel DC, Kibiryeva N, Talebizadeh Z, Butler MG. Microarray analysis of gene/transcript

- expression in Prader-Willi syndrome: deletion versus UPD. *J Med Genet*. 2003 Aug;40(8):568–74.
136. Butler MG, Meaney FJ. Metacarpophalangeal pattern profile analysis in Prader-Willi syndrome: A follow-up report on 38 cases. *Clin Genet* [Internet]. 1985 [cited 2022 Oct 30];28(1):27. Available from: [/pmc/articles/PMC6706852/](#)
  137. Butler MG, Bittel DC, Kibiryeveva N, Talebizadeh Z, Thompson T. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics* [Internet]. 2004 Mar [cited 2022 Oct 30];113(3 Pt 1):565–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14993551/>
  138. Varela MC, Kok F, Setian N, Kim CA, Koiffmann CP. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients. *Clin Genet* [Internet]. 2005 Jan [cited 2022 Oct 30];67(1):47–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15617548/>
  139. Steinhausen HC, Eiholzer U, Hauffa BP, Malin Z. Behavioural and emotional disturbances in people with Prader-Willi Syndrome. *J Intellect Disabil Res* [Internet]. 2004 [cited 2022 Oct 30];48(1):47–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14675231/>
  140. Bittel DC, Butler MG. Prader–Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Rev Mol Med* [Internet]. 2005 Jul 7 [cited 2022 Oct 31];7(14):1. Available from: [/pmc/articles/PMC6750281/](#)
  141. Procter M, Chou LS, Tang W, Jama M, Mao R. Molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes by methylation-specific melting analysis and methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Chem* [Internet]. 2006 Jul [cited 2022 Oct 31];52(7):1276–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16690734/>
  142. Ramsden SC, Clayton-Smith J, Birch R, Buiting K. Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *BMC Med Genet* [Internet]. 2010 May 11 [cited 2022 Oct 31];11(1):1–11. Available from: <https://bmcmедgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-11-70>
  143. Zeschnigk M, Lich C, Buiting K, Doerfler W, Horsthemke B. A single-tube PCR test for the diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome based on allelic methylation differences at the SNRPN locus. *Eur J Hum Genet*. 1997;5(2):94–8.
  144. Zeschnigk M, Schmitz B, Dittrich B, Buiting K, Horsthemke B, Doerfler W. Imprinted segments in the human genome: different DNA methylation patterns in the Prader-Willi/Angelman syndrome region as determined by the genomic sequencing method. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1997 Mar [cited 2022 Oct 31];6(3):387–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9147641/>

145. Buller A, Pandya A, Jackson-Cook C, Bodurtha J, Tekin M, Wilkinson DS, et al. Validation of a multiplex methylation-sensitive PCR assay for the diagnosis of Prader-Willi and Angelman's syndromes. *Mol Diagn* [Internet]. 2000 [cited 2022 Oct 31];5(3):239–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11070159/>
146. Muralidhar B, Butler MG. Methylation PCR analysis of Prader-Willi syndrome, Angelman syndrome, and control subjects. *Am J Med Genet*. 1998 Nov;80(3):263–5.
147. Velinov M, Gu H, Shah K, Genovese M, Duncan C, Jenkins EC, et al. PCR-based methylation testing for Prader-Willi or Angelman syndromes using archived fixed-cell suspensions. *Genet Test* [Internet]. 2001 [cited 2022 Oct 31];5(2):153–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11551105/>
148. Crolla JA, Harvey JF, Sitch FL, Dennis NR. Supernumerary marker 15 chromosomes: a clinical, molecular and FISH approach to diagnosis and prognosis. *Hum Genet* [Internet]. 1995 Feb [cited 2022 Oct 31];95(2):161–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7532149/>
149. Butler MG, Fischer W, Kibiryeva N, Bittel DC. Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH) Analysis in Prader-Willi Syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2008 Apr 4 [cited 2022 Oct 31];146A(7):854. Available from: </pmc/articles/PMC5438264/>
150. Wang NJ, Liu D, Parokony AS, Schanen NC. High-resolution molecular characterization of 15q11-q13 rearrangements by array comparative genomic hybridization (array CGH) with detection of gene dosage. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2004 [cited 2022 Oct 31];75(2):267–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15197683/>
151. Tenner KS, O'Kane DJ. Clinical application of Southern blot hybridization with chemiluminescence detection. *Methods Enzymol*. 2000;305:450–66.
152. Buchholz T, Jackson J, Smith A. Methylation analysis at three different loci within the imprinted region of chromosome 15q11-13. Vol. 72, *American journal of medical genetics*. United States; 1997. p. 117–9.
153. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. *Neuropediatrics* [Internet]. 2017 Dec 14 [cited 2022 Oct 25];29:124–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>
154. Sun Y, Nicholls RD, Butler MG, Saitoh S, Hainline BE, Palmer CG. Breakage in the SNRPN locus in a balanced 46,XY,t(15;19) Prader-Willi syndrome patient. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1996 Apr [cited 2022 Oct 31];5(4):517–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8845846/>
155. Robinson WP, Langlois S, Schuffenhauer S, Horsthemke B, Michaelis RC, Christian S, et al. Cytogenetic and age-dependent risk factors associated with uniparental disomy 15. *Prenat Diagn*. 1996 Sep;16(9):837–44.
156. Slater HR, Vaux C, Pertile M, Burgess T, Petrovic V. Prenatal diagnosis of Prader-Willi syndrome using PW71 methylation analysis--uniparental disomy and the significance of residual trisomy 15. *Prenat Diagn*. 1997 Feb;17(2):109–13.

157. Kubota T, Sutcliffe JS, Aradhya S, Gillessen-Kaesbach G, Christian SL, Horsthemke B, et al. Validation studies of SNRPN methylation as a diagnostic test for Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 1996 Dec;66(1):77–80.
158. Glenn CC, Deng G, Michaelis RC, Tarleton J, Phelan MC, Surh L, et al. DNA methylation analysis with respect to prenatal diagnosis of the Angelman and Prader-Willi syndromes and imprinting. *Prenat Diagn.* 2000 Apr;20(4):300–6.
159. Whittington JE, Holland AJ. Disorders of hypothalamic function: Insights from Prader-Willi syndrome and the effects of craniopharyngioma. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Nov 1];181:381–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34238472/>
160. Zellweger H. The floppy infant: a practical approach. *Helv Paediatr Acta.* 1983 Oct;38(4):301–6.
161. Taverna S, Cammarata G, Colomba P, Sciarrino S, Zizzo C, Francofonte D, et al. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2020 Aug 15 [cited 2022 Nov 1];12(15):15856–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745073/>
162. Pompe Disease Orphanet [Internet]. Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Pompe-FRfrPub14v01.pdf>
163. Dykens EM, Kasari C. Maladaptive behavior in children with Prader-Willi syndrome, Down syndrome, and nonspecific mental retardation. *Am J Ment Retard.* 1997 Nov;102(3):228–37.
164. Zellweger H, Ionasescu V. Early Onset of Myotonic Dystrophy in Infants. *Am J Dis Child* [Internet]. 1973 Apr 1 [cited 2022 Nov 1];125(4):601–4. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/504961>
165. Wilson GN, Holmes RG, Custer J, Lipkowitz JL, Stover J, Datta N, et al. Zellweger syndrome: Diagnostic assays, syndrome delineation, and potential therapy. *Am J Med Genet.* 1986;24(1):69–82.
166. G H, M C, M F. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. *World J Clin Pediatr* [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 1];4(4):66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566479/>
167. Forsyth R, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. Seattle (WA); 1993.
168. Nachmanoff DB, Segal RA, Dawson DM, Brown RB, De Girolami U. Hereditary ataxia with sensory neuronopathy: Biemond's ataxia. *Neurology* [Internet]. 1997 [cited 2022 Nov 1];48(1):273–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9008534/>
169. Paisey RB, Steeds R, Barrett T, Williams D, Geberhiwot T, Gunay-Aygun M. Alström Syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. Seattle (WA); 1993.

170. Sells CJ, Hanson JW, Hall JG. The Summitt syndrome: observations on a third case. *Am J Med Genet* [Internet]. 1979 [cited 2022 Nov 1];3(1):27–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/474616/>
171. Hidestrand P, Vasconez H, Cottrill C. Carpenter syndrome. *J Craniofac Surg* [Internet]. 2009 [cited 2022 Nov 1];20(1):254–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19165041/>
172. Cassidy SB, Dykens E, Williams CA. Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders. *Am J Med Genet*. 2000;97(2):136–46.
173. Nowicki ST, Tassone F, Ono MY, Ferranti J, Croquette MF, Goodlin-Jones B, et al. The Prader-Willi phenotype of fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr* [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 Nov 1];28(2):133–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17435464/>
174. Wang H, Falk MJ, Wensel C, Traboulsi EI. Cohen Syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. Seattle (WA); 1993.
175. Turner G, Gedeon A, Mulley J, Sutherland G, Rae J, Power K, et al. Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: clinical manifestations and gene localization to Xq26-27. *Am J Med Genet* [Internet]. 1989 [cited 2022 Nov 1];34(4):463–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2624253/>
176. Holm VA, McCartin RE. Interdisciplinary child development team: team issues and training in interdisciplinarity. *Early Interv A team approach*. 1978;97–122.
177. Ho AY, Dimitropoulos A. Clinical management of behavioral characteristics of Prader–Willi syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 Nov 2];6:107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22874334/>
178. Eco L vie. La vie eco [Internet]. Available from: <https://www.lavieeco.com/societe/syndrome-de-prader-willi-un-centre-de-prise-en-charge-ouvrira-en-2018/>
179. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2011 May [cited 2022 Nov 2];155A(5):1040–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21465655/>
180. Dykens EM, Maxwell MA, Pantino E, Kossler R, Roof E. Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2007 Jul [cited 2022 Nov 2];15(7):1816–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17636101/>
181. KRIZ JS, CLONINGER BJ. Management of a patient with Prader-Willi syndrome by a dental-dietary team. *Spec Care Dentist* [Internet]. 1981 [cited 2022 Nov 2];1(4):179–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6943729/>
182. EVANS PR. HYPOGENITAL DYSTROPHY WITH DIABETIC TENDENCY. *Guys Hosp Rep*. 1964;113:207–22.
183. Jancar J. PRADER-WILLI SYNDROME. *J Intellect Disabil Res* [Internet]. 1971 Mar 1;15(1):20–9.

Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1971.tb01137.x>

184. Stadler DD. Nutritional Management BT - Management of Prader-Willi Syndrome: Under the Sponsorship of The Prader-Willi Syndrome Association. In: Greenswag LR, Alexander RC, editors. New York, NY: Springer US; 1988. p. 76–98. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-0316-9\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-0316-9_9)
185. Bistran BR, Blackburn GL, Stanbury JB. Metabolic aspects of a protein-sparing modified fast in the dietary management of Prader-Willi obesity. *N Engl J Med*. 1977 Apr;296(14):774–9.
186. Coplin SS, Hine J, Gormican A. Out-patient dietary management in the Prader-Willi syndrome. *J Am Diet Assoc*. 1976 Apr;68(4):330–4.
187. Holm VA, Pipes PL. Food and children with Prader-Willi syndrome. *Am J Dis Child*. 1976 Oct;130(10):1063–7.
188. Schmidt H, Pozza SBD, Bonfig W, Schwarz HP, Dokoupil K. Successful early dietary intervention avoids obesity in patients with Prader-Willi syndrome: a ten-year follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [cited 2022 Nov 2];21(7):651–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18780599/>
189. Schlumpf M, Eiholzer U, Gygax M, Schmid S, Van der Sluis I, l'Allemand D. 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* [Internet]. 2006 [cited 2022 Nov 2];19(1):65–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16509530/>
190. Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS, Fiser RH, Atkinson RL, Carrel RE. The Prader-Willi syndrome: a study of 40 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1983 Mar;62(2):59–80.
191. Cappa M, Raguso G, Palmiotto T, Faedda A, Gurreri F, Neri G, et al. The growth hormone response to hexarelin in patients with Prader-Willi syndrome. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 1998 [cited 2022 Nov 2];21(8):501–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9801990/>
192. Cappa M, Grossi A, Borrelli P, Ghigo D, Bellone J, Benedetti S, et al. Growth hormone (GH) response to combined pyridostigmine and GH-releasing hormone administration in patients with Prader-Labhard-Willi syndrome. *Horm Res* [Internet]. 1993 [cited 2022 Nov 2];39(1–2):51–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8406340/>
193. Davies PSW, Evans S, Broomhead S, Clough H, Day JME, Laidlaw A, et al. Effect of growth hormone on height, weight, and body composition in Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child* [Internet]. 1998 [cited 2022 Nov 2];78(5):474–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9659098/>
194. Hauffa BP. One-year results of growth hormone treatment of short stature in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Suppl* [Internet]. 1997 [cited 2022 Nov 2];423(423):63–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9440907/>

195. Lee PD, Hwu K, Henson H, Brown BT, Bricker JT, LeBlanc AD, et al. Body composition studies in Prader-Willi syndrome: effects of growth hormone therapy. *Basic Life Sci* [Internet]. 1993 [cited 2022 Nov 2];60:201–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8110110/>
196. Lee PDK, Wilson DM, Rountree L, Hintz RL, Rosenfeld RG. Linear growth response to exogenous growth hormone in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* [Internet]. 1987 [cited 2022 Nov 2];28(4):865–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3688024/>
197. L'Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Steinert H, Riesen W. Cardiovascular risk factors improve during 3 years of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2000 [cited 2022 Nov 2];159(11):835–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11079197/>
198. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2000 [cited 2022 Nov 2];137(1):42–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10891820/>
199. Eiholzer U, L'Allemand D. Growth hormone normalises height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy. *Horm Res* [Internet]. 2000 [cited 2022 Nov 2];53(4):185–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11044802/>
200. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 [cited 2022 Nov 2];87(4):1581–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11932286/>
201. Lindgren AC, Ritzén EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr Suppl* [Internet]. 1999 [cited 2022 Nov 2];88(433):109–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10626558/>
202. Whitman BY, Myers S, Carrel A, Allen D. The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a 2-year, controlled study. *Pediatrics* [Internet]. 2002 [cited 2022 Nov 2];109(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11826245/>
203. Hamilton CR, Scully RE, Kliman B. Hypogonadotropinism in Prader-Willi syndrome. Induction of puberty and sperm matogenesis by clomiphene citrate. *Am J Med* [Internet]. 1972 [cited 2022 Nov 2];52(3):322–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5011391/>
204. Rajfer J, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Hurwitz R, Kaplan H, Vandergast T, et al. Hormonal therapy of cryptorchidism. A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* [Internet]. 1986 Feb 20 [cited 2022 Nov 2];314(8):466–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2868413/>

205. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [cited 2022 Nov 2];93(11):4183–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18697869/>
206. Vestergaard P, Kristensen K, Bruun JM, Østergaard JR, Heickendorff L, Mosekilde L, et al. 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* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2022 Nov 2];144(5):614–9. Available from: <http://www.jpeds.com/article/S0022347604001015/fulltext>
207. Vanderschueren D, Vandendput L. Androgens and osteoporosis. *Andrologia* [Internet]. 2000 May 1;32(3):125–30. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2000.tb02876.x>
208. Kido Y, Sakazume S, Abe Y, Oto Y, Itabashi H, Shiraishi M, et al. Testosterone replacement therapy to improve secondary sexual characteristics and body composition without adverse behavioral problems in adult male patients with Prader-Willi syndrome: an observational study. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2013 Sep [cited 2022 Nov 3];161A(9):2167–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23897656/>
209. Bhasin S, Bremner WJ. Emerging Issues in Androgen Replacement Therapy\*. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1997 Jan 1;82(1):3–8. Available from: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.1.3640>
210. TU JB, HARTRIDGE C, IZAWA J. Psychopharmacogenetic aspects of Prader-Willi syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1992 [cited 2022 Nov 2];31(6):1137–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1429418/>
211. Cook DM, Ludlam WH, Cook MB. Route of estrogen administration helps to determine growth hormone (GH) replacement dose in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1999 Nov [cited 2022 Nov 2];84(11):3956–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10566634/>
212. O’Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KKY. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *J Clin Invest* [Internet]. 1998 Sep 1 [cited 2022 Nov 2];102(5):1035–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9727072/>
213. Slater MA. Modification of mother-child interaction processes in families with children at-risk for mental retardation. *Am J Ment Defic*. 1986 Nov;91(3):257–67.
214. Eyberg SM, Robinson EA. Parent-child interaction training: Effects on family functioning. *J Clin Child Psychol* [Internet]. 1982 Jun 1;11(2):130–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/15374418209533076>
215. Benchikhi L, Nafiaa H, Zaroual A, Ouanass A. Prise en charge psychologique d’un cas du syndrome de Prader Willi: cas d’une jeune fille marocaine. *PAMJ* 2019; 33:115 [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 2];33(115). Available from: <https://www.panafrican-med->

journal.com/content/article/33/115/full

216. Whitman BY, Greenswag LR. The Use of Psychotropic Medications in Persons with Prader-Willi Syndrome. *Prader-Willi Syndr* [Internet]. 1992 [cited 2022 Nov 3];223–31. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-84283-2\\_25](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-84283-2_25)
217. Greenswag L. Long term follow-up of use of Prozac as a behavioral management intervention in 57 persons with PWS. 2nd Prader-Willi Syndrome International Scientific Workshop and Conference. Sörmarka, Oslo, Norway, June. 1995;15–8.
218. Greenswag LR, Alexander RC. Management of Prader-Willi Syndrome: Under the Sponsorship of The Prader-Willi Syndrome Association. Springer Science & Business Media; 2012.
219. Whitman BY, Greenswag LR BM. The use and impact of psychotropic medications for managing mood and behavior in persons with Prader-Willi syndrome. In: 3rd Prader-Willi Syndrome International Scientific Workshop and Conference, Lido Di Jesolo, Italy.
220. Sullivan, P., Markos, P., Minor M. An Integrated Approach to Therapeutic Exercise, Theory and Clinical Application. HENNWACK; 1982. 225 p.
221. Shults C. Coenzyme Q10 in neurodegenerative diseases. *Curr Med Chem* [Internet]. 2003 Mar 23 [cited 2022 Nov 3];10(19):1917–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12871093/>
222. Gingold EB, Kopsidas G, Linnane AW. Coenzyme Q10 and its putative role in the ageing process. *Protoplasma* [Internet]. 2000;214(1):24–32. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02524259>
223. Butler MG, Dasouki M, Bittel D, Hunter S, Naini A, DiMauro S. Coenzyme Q10 levels in Prader-Willi syndrome: comparison with obese and non-obese subjects. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2022 Nov 3];119A(2):168–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12749057/>
224. Holm VA, Laurnen EL. Prader-Willi syndrome and scoliosis. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1981 [cited 2022 Nov 3];23(2):192–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7215706/>
225. West LA, Ballock RT. High incidence of hip dysplasia but not slipped capital femoral epiphysis in patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2004 [cited 2022 Nov 3];24(5):565–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15308908/>
226. Schlüter B, Buschatz D, Trowitzsch E, Aksu F, Andler W. Respiratory control in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* [Internet]. 1997 Dec 1 [cited 2022 Nov 3];156(1):65–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9007495/>
227. Pang KP, Balakrishnan A. Paediatric obstructive sleep apnoea: is a polysomnogram always necessary? *J Laryngol Otol* [Internet]. 2004 Apr [cited 2022 Nov 3];118(4):275–8. Available

from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15117465/>

228. Deschildre A, Martinot A, Fourier C, Nguyen-Quang JM, Hue V, Derambure P, et al. Effets du régime hypocalorique sur les manifestations respiratoires du syndrome de Willi-Prader. *Arch Pédiatrie*. 1995 Nov 1;2(11):1075–9.
229. Vgontzas A, Bixler E, Kales A, Vela-Bueno A. Prader-Willi syndrome: effects of weight loss on sleep-disordered breathing, daytime sleepiness and REM sleep disturbance. *Acta Paediatr* [Internet]. 1995 [cited 2022 Nov 3];84(7):813–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7549304/>
230. Attal P, Lepajolec C, Harboun-Cohen E, Gaultier C, Bobin S. [Obstructive sleep apnea-hypopnea syndromes in children. Therapeutic results]. *Ann d’oto-laryngologie Chir cervico faciale Bull la Soc d’oto-laryngologie des Hop Paris*. 1990;107(3):174–9.
231. Smith IE, King MA, Siklos PWL, Shneerson JM. Treatment of ventilatory failure in the Prader-Willi syndrome. *Eur Respir J* [Internet]. 1998 May [cited 2022 Nov 3];11(5):1150–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9648971/>
232. Schwartz JRL. Modafinil: new indications for wake promotion. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2005 Jan [cited 2022 Nov 3];6(1):115–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15709889/>
233. Lindgren AC, Hellström LG, Ritzén EM, Milerad J. Growth hormone treatment increases CO<sub>2</sub> response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* [Internet]. 1999 [cited 2022 Nov 3];158(11):936–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10541953/>
234. Reiner D, Seifert L, Deck C, Schüle R, Jung M, Stark H. Epigenetics meets GPCR: inhibition of histone H3 methyltransferase (G9a) and histamine H3 receptor for Prader–Willi Syndrome. *Sci Reports* 2020 101 [Internet]. 2020 Aug 11 [cited 2022 Nov 3];10(1):1–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-70523-y>
235. Kim Y, Lee HM, Xiong Y, Sciaky N, Hulbert SW, Cao X, et al. Targeting the histone methyltransferase G9a activates imprinted genes and improves survival of a mouse model of Prader-Willi syndrome. *Nat Med* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Nov 3];23(2):213–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28024084/>
236. Langouët M, Gorka D, Orniacki C, Dupont-Thibert CM, Chung MS, Glatt-Deeley HR, et al. Specific ZNF274 binding interference at SNORD116 activates the maternal transcripts in Prader-Willi syndrome neurons. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2020 Oct 10 [cited 2022 Nov 3];29(19):3285. Available from: </pmc/articles/PMC7689300/>
237. Tauber M, Mantoulan C, Copet P, Jauregui J, Demeer G, Diene G, et al. Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2011 [cited 2022 Nov 3];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21702900/>

238. Einfeld SL, Smith E, Mcgregor IS, Steinbeck K, Taffe J, Rice LJ, et al. A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray in Prader Willi syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2014 [cited 2022 Nov 3];164A(9):2232–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980612/>
239. Tauber M, Boulanouar K, Diene G, Çabal-Berthoumieu S, Ehlinger V, Fichaux-Bourin P, et al. The Use of Oxytocin to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Nov 3];139(2):e20162976–e20162976. Available from: <https://europepmc.org/article/med/28100688>
240. Vaidyanathan R, Schaller F, Muscatelli F, Hammock EAD. Colocalization of Oxtr with Prader-Willi syndrome transcripts in the trigeminal ganglion of neonatal mice. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 3];29(12):2065–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420597/>
241. Dykens EM, Miller J, Angulo M, Roof E, Reidy M, Hatoum HT, et al. Intranasal carbetocin reduces hyperphagia in individuals with Prader-Willi syndrome. *JCI insight* [Internet]. 2018 Jun 21 [cited 2022 Nov 3];3(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925684/>
242. Levo Therapeutics Announces Top-line Results from Phase 3 CARE-PWS Study of LV-101 (Intranasal Carbetocin) for the Treatment of Prader-Willi Syndrome | Business Wire [Internet]. [cited 2022 Nov 3]. Available from: <https://www.businesswire.com/news/home/20200806005540/en/Levo-Therapeutics-Announces-Top-line-Results-Phase-3>
243. Burnett LC, Leduc CA, Sulsona CR, Paull D, Rausch R, Eddiry S, et al. Deficiency in prohormone convertase PC1 impairs prohormone processing in Prader-Willi syndrome. *J Clin Invest* [Internet]. 2017 Jan 3 [cited 2022 Nov 3];127(1):293–305. Available from: <https://www.fpwv.org/pws-research-publications/deficiency-in-prohormone-convertase-pc1-impairs-prohormone-processing-in-prader-willi-syndrome>
244. Kimonis V, Surampalli A, Wencil M, Gold JA, Cowen NM. A randomized pilot efficacy and safety trial of diazoxide choline controlled-release in patients with Prader-Willi syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Nov 3];14(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31545799/>
245. Soleno Therapeutics Announces Updated Top-line Results from Phase III Trial of DCCR for Treatment of Prader-Willi Syndrome – Soleno Therapeutics Inc. [Internet]. [cited 2022 Nov 3]. Available from: <https://investors.soleno.life/news-releases/news-release-details/soleno-therapeutics-announces-updated-top-line-results-phase-iii>
246. Saniona Tesomet Phase 2a Prader-Willi syndrome trial update [Internet]. [cited 2022 Nov 3]. Available from: <https://tools.eurolandir.com/tools/Pressreleases/GetPressRelease/?ID=3571519&lang=en-GB&companycode=s-sanion&v=>

# 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 عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي 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 اختيار ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب و الصيدلة بالرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 42

سنة: 2023

التشخيص الجزيئي لمتلازمة برادر ويلي بواسطة تفاعل  
البوليميراز المتسلسل المُمثِل  
(بخصوص 21 حالة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرف

السيد: حارث التنتوتي

المزاد في: 17 فبراير 1994 الدار البيضاء - المغرب -

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة برادر ويلي، البصمة الأبوية، تفاعل البوليميراز المتسلسل

المُمثِل، المغرب.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد: عبد العزيز السفياني

أستاذ علم الوراثة الطبية

مشرفة

السيدة: إلهام راتبى

أستاذة علم الوراثة الطبية

عضو

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

عضو

السيد: رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال

عضو

السيدة: سهام الشافعي العلوي

أستاذة علم الوراثة الطبية

