

Le syndrome de Prader-Willi

Prader-Willi syndrome

M. Tauber · J. Cavallé

© Springer-Verlag France 2011

Résumé Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie neurogénétique complexe et rare caractérisée par une hypotonie néonatale sévère, une hyperphagie et une obésité d'apparition précoce, une petite taille, un hypogonadisme et des troubles de l'apprentissage et du comportement. Le diagnostic, la prise en charge précoces et le traitement par GH ont transformé l'évolution de ces patients. C'est un exemple classique de maladie liée à l'empreinte génomique (perte de l'expression d'un ou de plusieurs gène(s) porté(s) par l'allèle paternel au niveau de la région chromosomique 15q11q13). *Pour citer cette revue : Obésité 6 (2011).*

Mots clés SPW · Empreinte génomique · Obésité

Abstract Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare and multifaceted neurogenetic disease characterized by severe neonatal hypotonia, hyperphagia and obesity starting in early childhood, hypogonadism, short stature, behavioural problems and mental retardation. Early diagnosis, multidisciplinary care and treatment with growth hormone strongly improve the quality of life and development of these patients. It is a remarkable example of human disorder involving dysregulation of genomic imprinting: PWS results from the lack of expression of a (or several) paternally expressed gene(s) mapping to 15q11q13. *To cite this journal: Obésité 6 (2011).*

Keywords PWS · Genomic imprinting · Obesity

M. Tauber (✉)
Centre de référence du SPW, équipe d'endocrinologie,
hôpital des Enfants, CHU de Toulouse,
F-31000 Toulouse, France
e-mail : tauber.mt@chu-toulouse.fr

J. Cavallé (✉)
Laboratoire de biologie moléculaire eucaryote,
UPS, université de Toulouse,
F-31000 Toulouse, France
e-mail : cavaille@ibcg.biotoul.fr

CNRS, LBME, F-31000 Toulouse, France

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est un trouble du développement complexe d'origine génétique, lié à un défaut d'expression des gènes de la région du chromosome 15q11-q13 d'origine paternels, gènes soumis à l'empreinte parentale [1].

Le syndrome comporte des caractéristiques phénotypiques : une hypotonie néonatale sévère, un syndrome dysmorphique, des difficultés à prendre du poids pendant la première année de vie contrastant avec l'apparition précoce et brutale d'une hyperphagie et d'une obésité morbide, associées à une petite taille, un hypogonadisme, des troubles des apprentissages, des problèmes de comportement, des troubles psychiatriques ayant des conséquences graves et induisant des difficultés majeures de prise en charge pour les patients, les familles et les soignants.

Des données épidémiologiques récentes estiment une incidence de l'ordre de 1 pour 20 000 naissances, et une prévalence dans la population de 1 sur 50 000 [2,3]. Récemment, les épidémiologistes ont souligné le taux important de morbidité et de mortalité tout au long de l'histoire naturelle de la maladie [2–4].

Diagnostic clinique

Le tableau clinique est extrêmement variable d'un individu à l'autre et varie de plus au cours de la vie. En 1993, Holm a publié des critères diagnostiques qui ont été secondairement revus et présentés sous forme de signes évocateurs du syndrome en fonction de l'âge [5]. Le Tableau 1 décrit les situations cliniques qui justifient une demande d'étude génétique pour confirmer le diagnostic de SPW et qui ont été légèrement modifiées dans l'article récent publié en 2008 sur les recommandations de diagnostic et de prise en charge du SPW (170 publications référencées) [6]. Toute hypotonie néonatale sévère doit faire évoquer systématiquement le diagnostic et rechercher des signes évocateurs qui sont à cet âge l'acromicrie (petites mains et petits pieds) et une dysmorphie faciale subtile (yeux en amande et surtout bouche en chapeau de gendarme avec lèvre supérieure fine et commissures labiales orientées vers le bas).

Tableau 1 Indications de l'étude génétique	
Âge lors de l'évaluation	Caractéristiques suffisantes pour demander un test ADN
De la naissance à 2 ans	Hypotonie avec difficulté de succion
De 2 à 6 ans	Hypotonie avec difficulté de succion Hypotonie avec antécédent de difficulté de succion Retard global du développement
De 6 à 12 ans	Petite taille et/ou retard statural associé à une accélération de la prise pondérale ^a Hypotonie avec antécédent de difficulté de succion (parfois persistance de l'hypotonie) Retard global du développement
De 13 ans à l'âge adulte	Alimentation excessive (hyperphagie, obsession de la nourriture) avec obésité centrale si incontrôlée Altération des facultés cognitives, habituellement retard mental modéré Alimentation excessive (hyperphagie, obsession de la nourriture) avec obésité centrale si incontrôlée Hypogonadisme hypothalamique et/ou problèmes comportementaux typiques (incluant des crises de colère et des traits obsessionnels et compulsifs)

Adapté de Gunay-Aygun et al. [5] et avec accord de T. Goldstone [6].
^a Cette caractéristique a été ajoutée par les auteurs [6].

Aujourd'hui, grâce à une information des médecins et particulièrement des néonatalogues, le diagnostic génétique est fait dans les trois premiers mois de vie (base de données française [7]), alors qu'il était fait à l'âge de cinq ans il y a seulement quelques années.

Diagnostic génétique du SPW

Maladie de l'empreinte génomique parentale

Le SPW est associé à des dérégulations géniques affectant l'intervalle chromosomique 15q11q13 porté par le chromosome 15 humain [8]. Cette région génomique contient un groupe de gènes régulés par l'empreinte génomique parentale, un phénomène épigénétique qui conduit à une expression monoallélique dépendante de la transmission parentale des allèles. Par exemple pour un locus génique donné, seul l'allèle transmis par la mère est transcriptionnellement active, alors que l'allèle provenant du père — qui peut être génétiquement identique — demeure dans un état silencieux [9]. En ce qui concerne le locus SPW, les gènes *MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *c15ORF2*, *SNURF-SNRPN* ainsi qu'un grand nombre de gènes de petits ARN nucléolaires de type C/D (*SNORD64*, *SNORD107*, *SNORD108*, *SNORD109A*, *SNORD109B*, *SNORD115* et *SNORD116*) sont exprimés uniquement à partir de l'allèle paternel, alors que les gènes *UBE3A* et *ATP10C* sont actifs exclusivement sur l'allèle maternel (Fig. 1A). L'expression monoallélique des gènes du locus SPW est sous le contrôle d'un élément en *cis* (centre d'empreinte [CE]), localisé en amont du gène *SNURF-SNRPN* et dont le fonctionnement est régulé par une méthylation différentielle de l'ADN : les allèles maternels et pater-

nels sont respectivement hyper- et hypométhylés. Par des mécanismes complexes encore très mal compris, le CE coordonne à longues distances l'expression de l'ensemble des gènes du locus [10].

Quatre types de lésions génétiques (ou épigénétiques) à l'origine du SPW ont été décrits :

- une grande délétion de novo (~ 6 Mbase) affectant l'intervalle 15q11q13 sur le chromosome 15 d'origine paternelle (~ 70 % des cas) ;

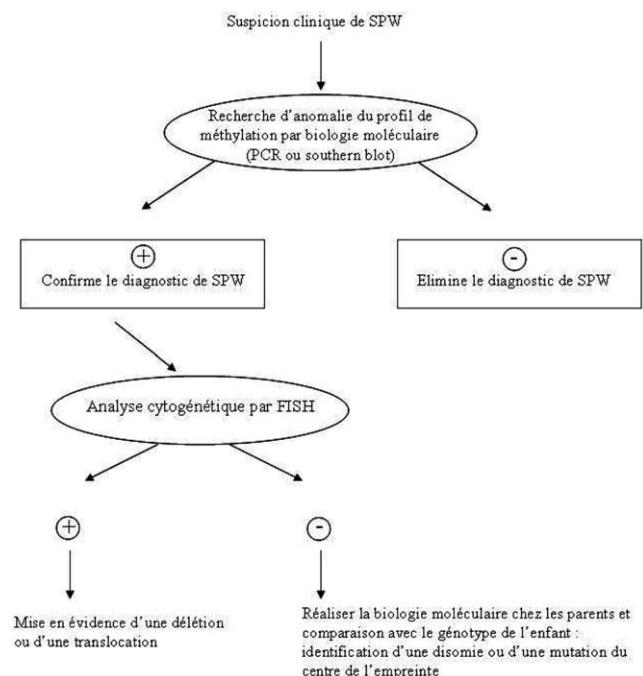


Fig. 1 Démarche diagnostique génétique préconisée du syndrome de Prader-Willi

- une disomie uniparentale maternelle du chromosome (mDUP15), c'est-à-dire la présence de deux copies du chromosome 15 d'origine maternelle (~ 25–30 % des cas) ;
- des défauts des mécanismes régissant l'empreinte génomique parentale qui conduisent à la perte de l'expression des gènes portés par le chromosome paternel (1 % des cas) ;
- de rares translocations réciproques dont le siège est l'allèle paternel du locus SNRPN (quelques cas identifiés à ce jour). Les analyses génétique et moléculaire révèlent donc que le SPW résulte de la perte de l'expression d'un ou de plusieurs gène(s) exprimé(s) à partir de l'allèle paternel.

La longue quête du ou des gène(s) impliqué(s) dans le SPW

L'identité du ou des gène(s) conférant les phénotypes majeurs associés au SPW est largement incertaine et très débattue, puisque l'expression de plusieurs gènes est simultanément altérée dans la grande majorité des patients. En d'autres termes, aucune lésion affectant un seul gène de manière non ambiguë, et résumant l'ensemble des phénotypes, n'a été décrite à ce jour. Les gènes *NDN*, *MAGEL2* et *MKRN3* ne semblent pas jouer un rôle critique dans la maladie [11]. A contrario, l'absence de l'expression des gènes des petits ARN nucléolaires C/D localisées en aval de SNURF-SNRPN chez de tels patients laisse présager que ces derniers contribuent de manière significative au SPW [12–18].

Les petits ARN nucléolaires de type C/D (ou snoARN C/D) sont des ARN non codants (80–100 nt) caractérisés par deux séquences consensus appelées boîtes C (RUGAUGA) et D (CUGA). Ils forment des complexes ribonucléoprotéiques stables qui s'accumulent principalement dans les nucléoles [19–21]. Les gènes des snoARN du locus SPW sont localisés dans des introns de longs ARN non codants précurseurs initiant au voisinage du locus SNURF-SNRPN et s'étendant sur pas moins de 570 kb [22].

La fonction moléculaire des snoARN du locus SPW est énigmatique, puisqu'ils n'apparaissent pas capables de diriger de méthylation ni sur l'ARNr ni sur les U-snoARN [20,24]. De manière remarquable, le cluster SNORD115 est néanmoins prédit pour réguler l'expression de l'ARNm 5-HT2C codant pour un récepteur à la sérotonine [21,23–26]. Un rôle direct du cluster SNORD115 dans l'étiologie du SPW semble cependant à écarter, puisque des individus ayant hérité d'une délétion paternelle recouvrant une grande partie de SNORD115 et UBE3A sont normaux [27]. Plus récemment, trois microdélétions de 175, 108 et 236 kb d'origine paternelle et centrées sur le cluster SNORD116 (Fig. 2A) ont été détectées chez des patients qui présentent un phénotype SPW-like [28–30]

Modèles murins du SPW

Chez la souris, la région orthologue à 15q11q13 réside sur le chromosome 7 (Fig. 1B) et présente une organisation génique relativement bien conservée, avec cependant l'absence des gènes *c15ORF2*, de quelques snoARN (SNORD108 et SNORD109a et 109b) et la présence d'un gène supplémentaire dérivé d'un événement de rétrotransposition (*frat3*). Plusieurs modèles murins du SPW miment les principales lésions décrites chez l'homme :

- une grande délétion paternelle de 5 Mbase englobant l'ensemble du locus [31] ;
- des disomies uniparentales maternelles pour le chromosome 7 [32] ;
- une délétion ciblée du CE porté par l'allèle paternel [33].

De telles souris, incapables d'exprimer les gènes actifs sur le chromosome 7 d'origine paternelle, présentent de graves défauts de croissance, sont hypotoniques avec des difficultés à se nourrir et meurent très rapidement après la naissance, généralement avant la première semaine. Selon le fond génétique considéré, certains souriceaux avec une délétion du CE sont capables de survivre et sont de taille réduite, fertiles et, contrairement à l'homme, aucun cas d'obésité n'a été décrit dans des conditions de régimes standardisés. Certains phénotypes des souris KO pour *Ndn* ne sont pas sans rappeler certains problèmes associés au SPW, notamment des problèmes respiratoires, des troubles de l'apprentissage et du comportement (les souris se grattent exagérément) et des déficiences hypothalamiques [34–40]. Deux modèles murins portant une délétion ciblée du cluster SNORD116 ont récemment été décrits [41,42]. Dans ces deux modèles, la perte de fonction de l'allèle paternel du cluster SNORD116 s'accompagne de défauts de croissance observés avant sevrage, mais la létalité n'est observée que dans 15 % des cas, et cela en fonction du fond génétique étudié. Par ailleurs, ces modèles murins ne présentent pas d'hypotonie et ne développent pas d'obésité. Fait remarquable, ces souris développent une hyperphagie marquée après neuf mois, une hyperghrélinémie, des troubles moteurs ainsi qu'une anxiété élevée. Ces souris représentent donc de bons modèles pour étudier les comportements anormaux de l'hyperphagie du SPW [28].

Ainsi, les données les plus récentes obtenues aussi bien chez l'homme que chez la souris sont compatibles avec un rôle majeur du cluster SNORD116 dans l'étiologie du SPW. Il faut cependant souligner qu'aucune invalidation individuelle des gènes du locus ne rend compte de l'ensemble des phénotypes complexes associés au SPW, suggérant que ce syndrome est vraisemblablement dû à la déficience de plusieurs gènes dont certains sont nécessaires mais pas suffisants [11].

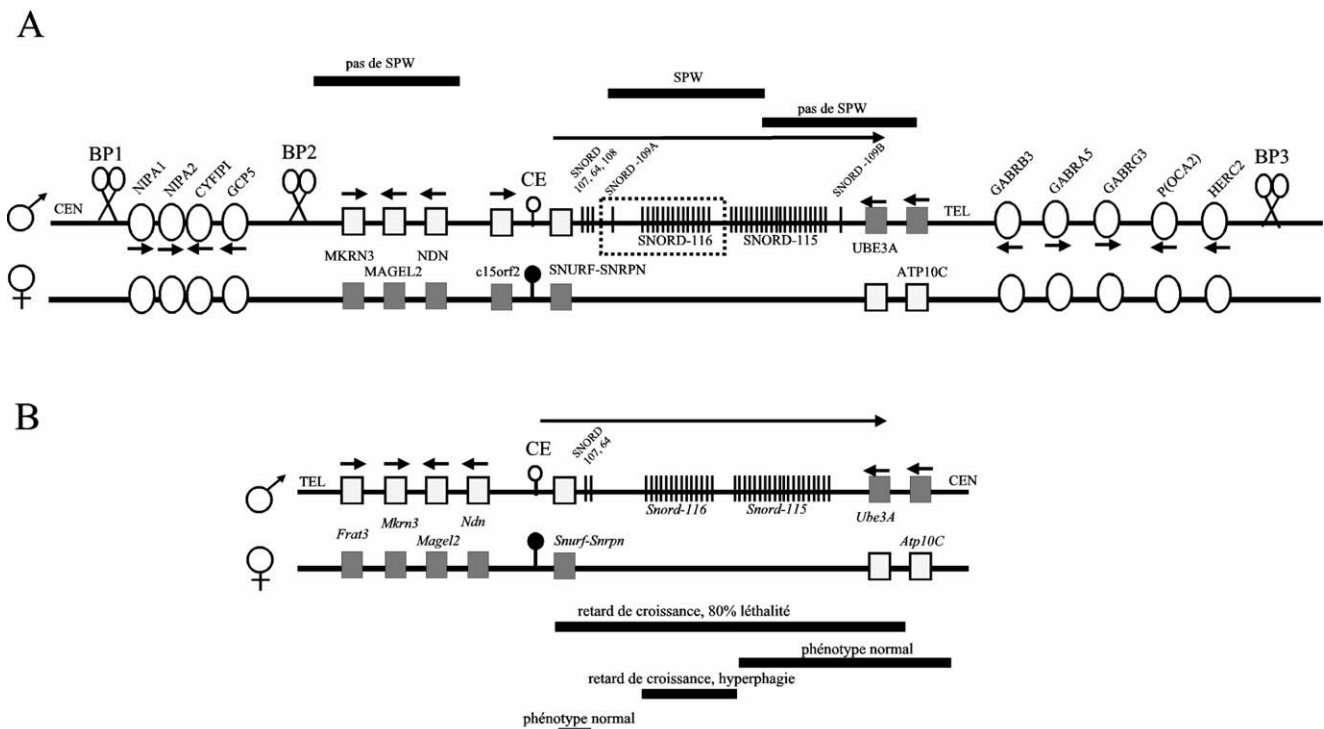


Fig. 2 Représentation schématique du locus Prader-Willi (A) et de la région orthologue murine (B). Les gènes à expression paternelle et maternelle sont respectivement symbolisés par des carrés blancs et gris (les gènes à expression biallélique sont représentés par des ovals blancs). Les gènes des snoARN C/D sont représentés par des barres verticales. BP1 (*break point*), BP2 et 3 indiquent la position des principaux points de cassures : les délétions de type I sont comprises entre BP1 et BP3, alors que celles de types II impliquent BP2 et 3. Les flèches indiquent le sens de transcription des gènes, et les barres noires horizontales positionnent certaines délétions informatives décrites dans le texte. La région différemment méthylée chevauchant le centre d’empreinte (CE) est symbolisée par un cercle vide (allèle hypométhylé) et un cercle plein (allèle hyperméthylé). La région minimale critique susceptible de contenir un gène d’intérêt majeur pour le SPW (le cluster SNORD116) est encadrée. Les deux loci chromosomiques ne sont pas dessinés à l’échelle

Différentes méthodes de diagnostic génétique en clinique

Il existe différentes méthodes pour confirmer le diagnostic et identifier le mécanisme génétique responsable, à partir des lymphocytes du sang périphérique.

Analyse de la méthylation de l’ADN

L’analyse de la méthylation de l’ADN est la seule technique permettant de confirmer ou d’infirmer le diagnostic de SPW, et en fait la technique de choix en première intention (Fig. 2). L’analyse de la méthylation de l’ADN au niveau du locus SNURF-SNRPN est la plus utilisée. Des échantillons des parents ne sont pas nécessaires pour réaliser ce test. Si l’analyse de la méthylation de l’ADN révèle l’existence du seul profil maternel, alors le diagnostic de SPW est confirmé. D’autres méthodes sont alors utilisées afin de déterminer le mécanisme génétique responsable afin de réaliser un conseil génétique approprié, en particulier pour apprécier le risque de récurrence.

Analyse par hybridation *in situ* par fluorescence (FISH)

L’analyse par FISH permet avec simplement un échantillon du patient de détecter des délétions de la région q11-q13 du chromosome 15 et donc environ 70 à 75 % des patients. Le caryotype en haute résolution ne détecte que \approx 60 % des délétions chromosomiques interstitielles. Les translocations ou les réarrangements chromosomiques peuvent aussi être détectés par cette méthode.

Une analyse négative par FISH ou par caryotype ne permet pas d’exclure le diagnostic, et si elles sont réalisées en première intention, *il faudra compléter* par une analyse de la méthylation de l’ADN.

Si l’analyse de la méthylation de l’ADN est en faveur d’un SPW, une analyse du polymorphisme de l’ADN chez le patient et ses parents permettra de faire la distinction entre une disomie maternelle (DMP) et un défaut d’empreinte (ID).

La découverte d’un ID chez un patient justifie d’autres investigations au sein d’un laboratoire spécialisé afin de déterminer si une délétion du CE est présente.

Risques de récurrence de la maladie dans la famille

Dans la majorité des cas, le risque de récurrence est le même que dans la population générale, car il s'agit d'anomalies sporadiques. Certains cas cependant ont un risque de récurrence plus fort : dans les familles où l'enfant est porteur d'une délétion du CE, et si le père est lui-même porteur : le risque de récurrence est de 50 %. En cas de translocation chromosomique, le risque de récurrence est de l'ordre de 10 %.

Une méthode récente, MLPA (ligation multiple par méthylation spécifique puis amplification par PCR), sera probablement plus largement utilisée dans le futur, car elle a l'avantage de combiner un dosage et une analyse de la méthylation de l'ADN en une seule fois, et ainsi de permettre la distinction entre les délétions responsables du SPW, les DMP et les anomalies d'empreinte ainsi que d'apporter une approximation de la taille de la délétion.

Corrélations phénotype-génotype

Dans toute la région chromosomique en cause dans le SPW, il y a des gènes soumis à l'empreinte paternelle mais également des gènes soumis à l'empreinte maternelle ainsi que des gènes d'expression biallélique. La relative surexpression ou sous-expression de ces gènes peut expliquer un certain degré de corrélation entre le génotype et le phénotype, comme les différences phénotypiques existant entre les sujets présentant une délétion de types I et II, et entre ceux qui ont une délétion et une DMP. En particulier, l'hypopigmentation est présente préférentiellement chez les patients porteurs de délétion. Les patients porteurs de DMP ont moins de caractéristiques physiques faciales, un risque accru de psychose [43], mais ils ont un score d'intelligence verbale (QI verbal) plus important et moins de troubles du comportement [44] que les patients porteurs de délétions. Les capacités intellectuelles sont plus faibles et les troubles du comportement sont plus marqués chez les patients porteurs d'une délétion large, de type I, que chez les patients porteurs d'une délétion de type II ou de DMP [45].

D'autres études seront nécessaires avant de considérer quand et comment adapter ces différences afin d'individualiser la prise en charge à partir du génotype.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est rarement réalisé, mais il est de plus en plus souvent suspecté en cas de diminution des mouvements fœtaux et d'un polyhydramnios. Certains articles récents rapportent une position anormale du fœtus avec des pouces et des gros orteils repliés en crochets. On peut réaliser des tests génétiques à partir d'échantillons obtenus à partir d'une amniocentèse ou d'une ponction de villosités

choriales. Là encore, le seul examen qui permet d'éliminer totalement le diagnostic est l'étude du profil de méthylation de la région SPW, ce qui est indispensable en anténatal. Cette recherche devrait compléter la liste des diagnostics évoqués devant un tableau d'immobilisme fœtal.

Diagnostic différentiel

Il varie en fonction de l'âge et on s'intéressera ici essentiellement à l'enfant et à l'adolescent. Un test génétique à la recherche du SPW ne devrait pas être réalisé chez tout enfant obèse ayant des troubles des apprentissages, mais chez ceux qui présentent un ralentissement de la croissance ainsi que des traits dysmorphiques spécifiques et une histoire néonatale d'hypotonie. Il est important de redire l'importance d'un diagnostic précoce (dans les premiers mois de vie) et d'une prise en charge adaptée pour éviter l'apparition de l'obésité et mettre en place une guidance familiale.

Les patients négatifs pour le test génétique à la recherche du SPW devraient bénéficier d'un complément d'investigation à la recherche d'une autre délétion chromosomique, d'une duplication ou d'un possible défaut monogénique qui peuvent être associés au SPW ou à un syndrome se rapprochant du SPW appelé SPW-like.

Les autres obésités syndromiques d'origine génétique sont facilement éliminées (Tableau 2).

Signes cliniques et prise en charge

L'annonce du diagnostic doit être faite progressivement et souvent en plusieurs étapes. Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. La mise en place d'une guidance parentale et d'un accompagnement des soignants de proximité, facilitée par l'équipe pluridisciplinaire et qui peut s'appuyer sur l'association des familles, est indispensable. La labellisation des centres de référence dans le cadre du plan maladies rares lancé en 2004 a optimisé l'accès aux soins, la formation des professionnels et la diffusion des informations et des recommandations par les centres de référence labellisés par le ministère de la Santé. Il existe un centre de référence du SPW multisites (CHU de Toulouse, hôpitaux de Necker et de La Pitié-Salpêtrière à Paris, l'hôpital Marin d'Hendaye) dont la coordination est à Toulouse.

Première enfance de zéro à trois ans

Les difficultés alimentaires et l'hypotonie sont au-devant de la scène. Historiquement, beaucoup de nouveau-nés et d'enfants ont eu un gavage gastrique pendant plus de deux mois du fait de l'hypotonie sévère et des troubles de la

Tableau 2 Les syndromes les plus fréquents avec obésité hors SPW			
Syndrome	Anomalies associées	Transmission	Gène ou localisation chromosomique
Bardet-Biedl (BBS)	Retard mental modéré Rétinite pigmentaire Polydactylie Hypogonadisme	Autosomique Récessive	14 loci Notion de triallélisme
Ostéodystrophie d'Albright (AOD) ou pseudohypoparathyroïdie (PHPT) type IA	Faciès rond Brachymétopie et/ou métatarsie Retard psychomoteur	Autosomique Dominante Empreinte génomique	Gène <i>GNAS1</i> 20q13 Certaines formes chromosome 2
Cohen	Hypotonie musculaire Retard mental Grandes incisives médianes Doigts fins Leucopénie	Autosomique Récessive	8q22-q23 <i>COH 1</i> (Finlande effet fondateur)
Alström	Rétinite pigmentaire Surdité Diabète sucré	Autosomique Récessive	2p14-p13 <i>ALMS 1</i>
X fragile	Retard mental Grande taille Macrogénitosomie	Liée à l'X	Biologie moléculaire à la recherche d'X fragile
Börjeson-Forsman-Lehmann	Retard mental sévère Hypotonie Microcéphalie Dysmorphie faciale Hypogénitalisme	Récessive liée à l'X	Xq26-q27 <i>PHF-6</i>
Disomie uniparentale du chromosome 14	Petite taille Retard psychomoteur modéré Anomalies génitales et faciales Hypotonie	Autosomique Dominant Sporadique (empreinte)	Chromosome 14
WAGR	Tumeur de Wilms Aniridie Anomalies génitales Retard mental et obésité	Autosomique Dominante	11p13 Microdélétion
MOMO	Macrocéphalie Macrosomie Colobome rétinien Incurvation fémorale	Sporadique	Non déterminé

succion déglutition aboutissant à une insuffisance pondérale, définie par la courbe en centile d'indice de masse corporelle (IMC). Il n'existe pas à ce jour de consensus ni sur le régime alimentaire optimal ni sur la nécessité d'utiliser le gavage gastrique, ni sur le fait qu'il ne doit être utilisé qu'après échec d'un nursing intensif et insistant. La prévention du reflux gastro-œsophagien et des fausses-routes est indispensable. L'orthophonie et la guidance parentale (stimulation orobuccale) dans ce contexte sont débutées dans les premiers mois de vie. La kinésithérapie est mise en place même si on n'a pas aujourd'hui démontré une efficacité réelle sur le

développement psychomoteur. La prise en charge en psychomotricité est mise en place vers l'âge de trois ans. On doit privilégier un mode de garde à domicile pour éviter les infections respiratoires, et la demande d'allocation pour enfant handicapé est faite.

Un soutien psychologique est proposé à tous les parents. Les enfants sont vus tous les trois mois, la première année, pour surveiller le développement pondéral et psychomoteur.

Pour les garçons, il faut également prendre en charge la cryptorchidie retrouvée dans 80 à 100 % des cas et proposer une intervention le plus tôt possible.

Le traitement par hormone de croissance (GH) est le plus souvent commencé très tôt dans notre pays dans le courant de la première année ou plus tôt s'il existe des signes de gravité (signes en faveur d'un déficit en GH, hypotonie très sévère). Des données récentes suggèrent un effet bénéfique sur le tonus musculaire et sur les fonctions cognitives en plus des effets sur la croissance et la composition corporelle.

Prise en charge de l'hyperphagie, de l'obésité et de ses complications

Deux phases nutritionnelles différentes sont classiquement décrites dans le SPW : la première est marquée par des difficultés alimentaires fréquemment associées à une mauvaise prise pondérale et la seconde par le début d'hyperphagie aboutissant à l'obésité.

La phase 1 se déroule de la naissance à la petite enfance quand l'enfant SPW présente une hypotonie centrale et des difficultés à la succion. La phase 2 débute entre un et six ans, classiquement entre deux et quatre ans.

Une étude récente de l'histoire naturelle de la maladie suggère une progression plus complexe et en particulier souligne le fait que les enfants commencent à prendre du poids anormalement, alors même que l'apport calorique n'est pas augmenté. Ensuite apparaît l'obésité si la prise en charge n'est pas adaptée ou très difficile, décrite comme une hyperphagie avec une recherche constante et agressive de nourriture et une réduction marquée de la satiété avec un stress. Les patients SPW ont besoin d'un apport plus important de calories afin d'être rassasiés, et cela, malgré une vidange gastrique retardée. Il y a également un retour précoce de la sensation de faim après le précédent repas.

Des études récentes d'imagerie fonctionnelle cérébrale suggèrent que des anomalies de plusieurs régions cortico- limbiques de la réponse de satiété à la prise alimentaire sont en cause associées à une dysfonction hypothalamique. Ces anomalies peuvent également expliquer les problèmes cognitifs et de comportement [46,47].

Des anomalies neuroanatomiques décrites en post-mortem chez des patients SPW pouvant être à la base de l'hyperphagie, et en particulier un nombre diminué de neurones hypothalamiques à oxytocine pouvant aussi expliquer l'hyperphagie, l'oxytocine étant une hormone anorexigène.

D'autres anomalies hormonales existent : les taux sanguins, à jeun et postprandiaux de ghréline, hormone orexigène sécrétée par l'estomac, sont élevés chez les patients SPW. Bien que la somatostatine diminue profondément les taux de ghréline plasmatique, chez ces patients, l'appétit est conservé, et il n'y a pas d'effet sur l'appétit et le poids des patients SPW à moyen terme. Le SPW est la seule obésité d'origine génétique avec une hyperghrélinémie. Nous avons montré que cette hyperghrélinémie était présente dès le troisième mois de vie, que les taux circulants diminuaient avec

l'âge mais restaient toujours à un niveau supérieur même chez les patients traités par GH [48]. Cette hyperghrélinémie serait responsable dans un premier temps de l'augmentation pondérale précoce et de l'hyperphagie avec obsession pour la nourriture secondairement. Elle pourrait être aussi impliquée dans le déficit en GH observé dans 80 % des cas de SPW et expliquerait une sensibilité à l'insuline meilleure que ne le laisserait prévoir l'IMC de ces patients. Les études sur la composition corporelle montrent à la fois une augmentation de la masse grasse et une réduction de la masse musculaire dans le SPW, depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte. De façon intéressante, il existe une réduction relative de la graisse viscérale chez les adultes SPW. Cela pourrait expliquer la relative hypo-insulinémie et les taux normaux de triglycérides avec une insulinosensibilité préservée et une élévation protectrice des taux d'adiponectine chez les patients SPW, comparé aux autres patients avec obésité. Une autre hormone d'origine digestive et anorexigène, les taux circulants de polypeptide pancréatique sont diminués chez ces patients ainsi que leur réponse à ce facteur.

La prise en charge de l'obésité implique un contrôle strict de l'environnement avec l'institution précoce d'un régime équilibré, pauvre en calories, peu riche en sucre rapide, avec une pratique régulière d'activité physique, un encadrement rigoureux, une restriction de l'accès à la nourriture et à l'argent en prenant en compte les obligations légales et éthiques, ainsi que le suivi psychologique et comportemental de la famille et du patient.

Une discussion précoce avec les parents à propos du caractère inévitable de l'hyperphagie est essentielle pour prévenir l'obésité. Il n'y a pas, à ce jour, de traitement médicamenteux spécifique et efficace. Les agents anorexigènes disponibles n'ont pas montré de bénéfices pour le traitement de l'hyperphagie. La chirurgie bariatrique restrictive, comme le by-pass ou la restriction gastrique, n'a pas entraîné de réduction de l'hyperphagie ni de diminution du poids à long terme et est associée à une morbidité et une mortalité importantes [49]. L'activité physique dans le SPW est réduite de façon significative ainsi que le métabolisme de base. L'augmentation de l'activité physique et les programmes d'exercice sont bénéfiques en améliorant la composition corporelle dans le SPW.

Les décès chez les adultes SPW sont le plus souvent en relation avec l'obésité et ses complications cardiorespiratoires ou dus à des septicémies causées par des infections cutanées et des pneumonies. Ils peuvent également faire des fausses-routes sévères dues à leur voracité (8 % de décès) et des ruptures gastriques (2 % des décès) dans un accès boulimique.

Troubles respiratoires et anomalies du sommeil

Plusieurs troubles respiratoires du sommeil ont été rapportés. Chez ces patients, le syndrome d'apnée obstructive du

sommeil (SAOS) peut être expliqué par l'obésité, la salive épaisse, la cyphoscoliose ou l'hypertrophie adénoïdienne, associée à des voies aériennes supérieures étroites. L'hypotonie des muscles respiratoires peut également jouer un rôle. Cependant, il a été montré récemment que les enfants SPW, très tôt au cours de leur vie, présentaient des apnées du sommeil principalement d'origine centrale et, seulement, rarement un SAOS. Cela suggère un trouble primaire du mécanisme central du contrôle respiratoire. Cependant, si les enfants SPW présentent une obésité, la moitié d'entre eux ont des signes de SAOS. L'éveil et la réponse cardio-respiratoire au développement rapide d'une hypoxie et d'une hypercapnie sont également absents, diminués et/ou retardés. Des anomalies de la période de sommeil mouvements oculaires rapides (*rapid eyes movement* [REM]) ainsi que des périodes d'endormissement diurne excessif sont fréquentes dans le SPW. La GH n'aggrave pas de manière générale les troubles respiratoires du sommeil chez ces enfants. Elle a plutôt tendance à entraîner une diminution des apnées centrales. Cependant, il semble que certains enfants avec des taux d'IGF-1 élevés et des AOS ont été améliorés par la réduction de la dose de GH. Au vu de l'importance de la prévalence des troubles respiratoires du sommeil chez ces enfants, des études du sommeil et une évaluation ORL doivent être réalisées dès que possible et obligatoirement s'il existe des signes cliniques évocateurs (ronflements, apnées...). L'endormissement diurne excessif est également très fréquent, objectivé par le score d'Epworth. S'il n'est pas corrigé par la prise en charge des troubles respiratoires du sommeil éventuels, une étude des temps de latence d'endormissement est nécessaire. S'il existe une anomalie des temps de latence et/ou une narcolepsie, il est justifié de proposer un traitement par modafinil. Ces examens doivent être interprétés par des spécialistes du sommeil qui peuvent prescrire ce traitement. Il existe également des troubles de l'organisation du sommeil avec une diminution de la durée totale du sommeil liée à une fragmentation excessive et également une réduction du sommeil paradoxal.

Complications orthopédiques

La scoliose est très fréquente dans le SPW, avec une prévalence d'environ 40 %. La prévalence augmente avec l'âge et atteint 80 % chez les adolescents des deux sexes. Elle touche également les jeunes enfants (15 % des enfants de moins de cinq ans ont une scoliose le plus souvent thoracique à cet âge). L'existence d'une cyphose et/ou d'une obésité sont des facteurs de mauvais pronostic pour la scoliose. Des radiographies du rachis et si besoin une évaluation orthopédique sont systématiques avant traitement par GH, et ce, quel que soit l'âge. Le traitement par GH n'augmente pas le risque de scoliose. L'aggravation de la scoliose sous GH rapportée sous GH ne serait que le reflet de l'histoire

naturelle de la scoliose chez ces patients, plutôt qu'un réel effet secondaire du traitement. Les indications du corset ou de la chirurgie sont les mêmes que dans la scoliose idiopathique. Le traitement chirurgical est indiqué dans les cyphoscolioses sévères d'apparition précoce, et les complications sont plus fréquentes et plus sévères que dans les scolioses idiopathiques. Cela justifie le recours à une équipe multidisciplinaire expérimentée dans les scolioses associées aux maladies neuromusculaires et au SPW.

Anomalies endocriniennes

Croissance et sécrétion de GH

Un retard de croissance prénatale modéré est habituel, et 20 % des patients ont un poids de naissance inférieur à -2 DS. On observe un excès de naissances prématurées ou postterme (30 % des cas). Après la naissance, il existe de façon quasi constante une petite taille, plus particulièrement durant la deuxième année, liée à un déficit de sécrétion de GH (retrouvé dans 80 % des cas [50]), secondairement aggravée par un défaut de pic de croissance pubertaire lié à l'hypogonadisme. Les taux sanguins d'IGF-1 sont diminués dans la majorité des cas chez l'enfant et l'adulte. Les adultes SPW ont des taux de sécrétion stimulée moins importants que les patients obèses témoins, mais la prévalence réelle des déficits sévères en GH n'est pas claire, car les valeurs de référence ne sont pas disponibles chez les patients présentant une obésité sévère.

Les experts sont d'accord sur l'importance potentielle de connaître le statut de sécrétion en GH, afin d'évaluer les différents effets du traitement par GH en fonction du statut sécrétoire de GH. Le test de stimulation de sécrétion GH n'est pas indispensable avant le traitement par GH. La moyenne de la taille spontanée adulte est rapportée à 162 cm chez le garçon et à 150 cm chez la fille, et à 159 cm chez le garçon et 149 cm chez la fille dans une cohorte allemande.

Traitement par GH chez l'enfant

En Europe, le retard de taille n'est pas indispensable à l'initiation d'un traitement par GH chez l'enfant SPW, car c'est essentiellement les effets sur la composition corporelle qui sont recherchés, alors qu'aux États-Unis, le traitement par GH n'est accordé que lorsqu'il existe une petite taille. Les AMM ont été obtenues en 2000. Les buts du traitement par GH chez l'enfant SPW sont d'accélérer la croissance pendant l'enfance, d'améliorer la taille adulte et la composition corporelle (maintien de la masse musculaire et diminution de la masse grasse) [50]. La densité minérale osseuse est améliorée également ainsi que la dépense énergétique de repos et

la mobilité. Ces améliorations pourraient contribuer à une meilleure qualité de vie et à une réduction des syndromes dépressifs. Trois études ont rapporté des données positives sur la taille adulte avec 70 à 100 % des patients qui atteignent une taille adulte normale.

Depuis octobre 2002, plusieurs rapports sur des décès inexplicables chez les enfants SPW ont été publiés. Pour la plupart que les patients soient sous traitement par GH ou non, ces décès sont le plus souvent dus à des affections respiratoires ou à une complication de l'obésité. Nous avons fait une revue de la littérature incluant 64 enfants (42 garçons et 22 filles, 28 traités par GH) qui suggère une période de haut risque de décès durant les neuf premiers mois de traitement par GH [51]. Pour cette raison, nous avons recommandé que le traitement par GH soit débuté à de faibles doses, comme 0,25–0,3 mg/m² par jour ou 0,009–0,012 mg/kg par jour, et augmenté progressivement durant les premières semaines et sous surveillance clinique (œdèmes, ronflements, céphalées...) et biologique (taux d'IGF-1).

Hypothyroïdie

Chez les enfants SPW, des situations d'hypothyroïdie ont été rapportées. Ces hypothyroïdies sont probablement d'origine centrale et aussi périphérique, si on regarde les taux de TSH, de T4 et T3 libres, et surviennent avant et sous traitement par GH dans 6 à 30 % des cas. Une hormonothérapie substitutive est recommandée en fonction des dosages.

Hypogonadisme

L'hypogonadisme est une caractéristique constante dans le SPW, chez les filles et les garçons. Il existe de plus en plus d'arguments en faveur d'une origine à la fois centrale et périphérique de cet hypogonadisme, en particulier chez le garçon. L'existence de gènes spécifiques du tissu testiculaire a été récemment découverte dans la région chromosomique du SPW. La necdyne est un facteur antiapoptotique pour les neurones à GnRH.

La plupart des individus n'ont pas de puberté spontanée ou une puberté retardée et incomplète. Une prématurité pubarcale isolée, probablement due à une maturation précoce de la zone réticulée de la surrénale, a été rapportée dans 14 % des cas, et une puberté précoce dans 4 % des cas, garçons ou filles. Presque tous les sujets ont besoin d'un traitement hormonal pour l'induction, la promotion et le maintien de la puberté. Le retard mental ne doit pas être une contre-indication au développement pubertaire normal ou ne doit pas être le motif de la non-instauraton d'un traitement substitutif.

Il existe deux cas rapportés de grossesses chez des femmes SPW. Un suivi gynécologique et un traitement contraceptif doivent être utilisés de façon appropriée. L'administration de testostérone doit être envisagée chez l'homme SPW comme chez n'importe quel sujet hypogonadique. Il a été décrit certains comportements agressifs avec le traitement par testostérone injectable qui pourraient être diminués par l'administration de testostérone percutanée ou la réduction des doses.

Transition de l'adolescence à l'âge adulte

Comme dans la plupart des maladies et des incapacités chroniques, les adolescents SPW sont particulièrement sensibles aux problématiques du passage à l'âge adulte. L'interruption totale des soins doit être particulièrement évitée. Le maintien des bénéfices de la prise en charge chez l'enfant nécessite la poursuite globale des soins impliquant les endocrinologues adultes en collaboration avec leurs collègues pédiatres, psychiatres et médecins spécialisés dans la prise en charge des patients avec handicap mental. Le recours à des

Tableau 3 Équipe multidisciplinaire idéale pour la prise en charge des enfants et des adultes SPW

Enfants	Adultes
– Néonatalogue	– Médecin généticien ^a
– Médecin généticien ^a	– Endocrinologue/ diabétologue ^a
– Pédiatre endocrinologue ^a	– Gynécologue/urologue ^a
– Pédiatre neurologue	– Cardiologue
– Spécialiste de la parole et du langage : phoniatre et orthophoniste	– Psychiatre ^a
– ORL :	– Orthopédiste ^a
– otorhinolaryngologiste	– Pneumologue
– Psychiatre ^a	– Médecin spécialiste des troubles du sommeil
– Orthopédiste ^a	– Gastroentérologue
– Chirurgien (pour orchidopexie)	– Diététicienne ^a
– Pneumologue	– Kinésithérapeute
– Médecin spécialiste des troubles du sommeil	– Psychologue ^a
– Dentiste	– Assistant social ^a
– Ophtalmologue	
– Gastroentérologue	
– Diététicienne ^a	
– Kinésithérapeute	
– Psychologue ^a	
– Assistant social ^a	

^a Professionnels particulièrement impliqués dans la transition.

consultations de transition dans les maladies endocriniennes chroniques, comme c'est le cas pour le diabète de type 1, le syndrome de Turner, le déficit précoce en GH, est particulièrement utile dans la prise en charge des adolescents SPW. Les acteurs indispensables à la transition sont listés dans le Tableau 3.

Troubles psychiatriques et prise en charge

En plus de la présence constante de la recherche de nourriture et d'hyperphagie, les comportements compulsifs et ritualisés, la prédisposition à un tempérament coléreux et les lésions cutanées de grattage sont très fréquents. Cependant, les tableaux cliniques sont très variables, et la connaissance de la maladie permet de prévenir certains troubles du comportement. La personnalité de ces patients est marquée par une labilité extrême de l'humeur et une difficulté de contrôle des émotions. Des tableaux plus sévères existent associant agressivité en particulier chez les hommes, dépression plus rarement en particulier chez les femmes. À tout moment peuvent se greffer de manière peu prévisible, parfois, des accès aigus psychotiques. Ce sont des patients qui, dès le plus jeune âge, doivent être suivis par un psychiatre dans un but préventif. Les thérapeutiques médicamenteuses sont peu efficaces et parfois dangereuses, ces patients ayant une sensibilité accrue aux médicaments psychotropes. Une carte d'urgence remise au patient a été réalisée par le centre de référence et la HAS pour améliorer la prise en charge, en particulier dans les situations aiguës de troubles du comportement.

Conclusion

Le SPW est un trouble du développement complexe nécessitant un diagnostic précoce et une prise en charge multidisciplinaire adaptée tout au long de la vie.

Le trio pédiatre–endocrinologue–psychiatre est indispensable dans la prise en charge de cette maladie et actuellement encore difficile à mettre en place. Cependant, les centres de compétence en lien avec le centre de référence et l'association des familles devraient permettre de mieux organiser les soins. La recherche fondamentale en particulier génétique, comportementale, hormonale et métabolique aidée par les techniques nouvelles d'imagerie doit être encouragée, car la physiopathologie de cette maladie est encore mal connue et la recherche clinique doit se développer.

Remerciements : les travaux de l'équipe de J. Cavaillé sur les ARN C/D du locus Prader-Willi sont financés par l'UE (STREP-FP6 : *Prader-Willi syndrome : a model linking gene expression, obesity and mental health*).

Références

- Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, et al (1989) Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 342:281–5
- Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K, et al (2004) Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. *Eur J Hum Genet* 12:238–40
- Thomson AK, Glasson EJ, Bittles AH (2006) A long-term population-based clinical and morbidity review of Prader-Willi syndrome in Western Australia. *J Intellect Disabil Res* 50:69–78
- Whittington JE, Holland AJ, Webb T, et al (2001) Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet* 38:792–8
- Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, et al (2001) The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 108:E92
- Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, et al (2008) Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4183–97
- Molinas C, Cazals L, Diene G, et al (2008) French database of children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *BMC Med Genet* 9:89
- Nicholls RD, Knepper JL (2001) Genome organization, function, and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2:153–75
- Reik W, Walter J (2001) Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet* 2:21–32
- Horsthemke B, Wagstaff J (2008) Mechanisms of imprinting of the Prader-Willi/Angelman region. *Am J Med Genet A* 146:2041–52
- Kanber D, Giltay J, Wiczorek, et al (2009) A paternal deletion of MKRN3, MAGEL2 and NDN does not result in Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 17:582–90
- Conroy JM, Grebe TA, Becker LA, et al (1997) Balanced translocation 46,XY,t(2;15)(q37.2;q11.2) associated with atypical Prader-Willi syndrome. *Am J Hum Genet* 61:388–94
- Gallagher RC, Pils B, Albalwi M, Francke U (2002) Evidence for the role of PWCR1/HBII-85 C/D box small nucleolar RNAs in Prader-Willi syndrome. *Am J Hum Genet* 71:669–78
- Kuslich CD, Kobori JA, Mohapatra G, et al (1999) Prader-Willi syndrome is caused by disruption of the *SNRPN* gene. *Am J Hum Genet* 64:70–6
- Schule B, Albalwi M, Northrop E, et al (2005) Molecular break point cloning and gene expression studies of a novel translocation t(4;15)(q27;q11.2) associated with Prader-Willi syndrome. *BMC Med Genet* 6:18
- Schulze A, Hansen C, Skakkebaek NE, et al (1996) Exclusion of SNRPN as a major determinant of Prader-Willi syndrome by a translocation break point. *Nat Genet* 12:452–4
- Sun Y, Nicholls RD, Butler MG, et al (1996) Breakage in the SNRPN locus in a balanced 46,XY,t(15;19) Prader-Willi syndrome patient. *Hum Mol Genet* 5:517–24
- Wirth J, Back E, Huttenhofer A, et al (2001) A translocation break point cluster disrupts the newly defined 3' end of the SNURF-SNRPN transcription unit on chromosome 15. *Hum Mol Genet* 10:201–10
- Cavaillé J, Buiting K, Kieffmann M, et al (2000) Identification of brain-specific and imprinted small nucleolar RNA genes exhibiting an unusual genomic organization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:14311–6
- Meguro M, Mitsuya K, Nomura N, et al (2001) Large-scale evaluation of imprinting status in the Prader-Willi syndrome region: an imprinted direct repeat cluster resembling small nucleolar RNA genes. *Hum Mol Genet* 10:383–94

21. de los Santos T, Schweizer J, Rees CA, Francke U (2000) Small evolutionarily conserved RNA, resembling C/D box small nucleolar RNA, is transcribed from *PWCR1*, a novel imprinted gene in the Prader-Willi deletion region, which is highly expressed in brain. *Am J Hum Genet* 67:1067–82
22. Runte M, Huttenhofer A, Gross S, et al (2001) 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* 10:2687–700
23. Royo H, Cavaillie J (2008) Non-coding RNAs in imprinted gene clusters. *Biol Cell* 100:149–66
24. Doe CM, Relkovic D, Garfield AS, et al (2009) Loss of the imprinted snoRNA mbii-52 leads to increased 5ht2c pre-RNA editing and altered 5HT2CR-mediated behaviour. *Hum Mol Genet* 18:2140–8
25. Kishore, S, Stamm S (2006) The snoRNA HBII-52 regulates alternative splicing of the serotonin receptor 2C. *Science* 311:230–2
26. Vitali P, Basyuk E, Le Meur E, et al (2005) ADAR2-mediated editing of RNA substrates in the nucleolus is inhibited by C/D small nucleolar RNAs. *J Cell Biol* 169:745–53
27. Burger J, Horn D, Tonnie H, et al (2002) Familial interstitial 570 kbp deletion of the *UBE3A* gene region causing Angelman syndrome but not Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 111:233–7
28. Sahoo T, del Gaudio D, German JR, et al (2008) Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster. *Nat Genet* 40:719–21
29. de Smith AJ, Purmann C, Walters RG, et al (2009) A deletion of the HBII-85 class of small nucleolar RNAs (snoRNAs) is associated with hyperphagia, obesity and hypogonadism. *Hum Mol Genet* 18:3257–65
30. Duker AL, Ballif BC, Bawle EV, et al (2010) Paternally inherited microdeletion at 15q11.2 confirms a significant role for the SNORD116 C/D box snoRNA cluster in Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 18:1196–201
31. Gabriel JM, Merchant M, Ohta T, et al (1999) A transgene insertion creating a heritable chromosome deletion mouse model of Prader-Willi and Angelman syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:9258–63
32. Cattanaach BM, Barr JA, Evans EP, et al (1992) A candidate mouse model for Prader-Willi syndrome which shows an absence of *Snrpn* expression. *Nat Genet* 2:270–4
33. Yang T, Adamson TE, Resnick JL, et al (1998) A mouse model for Prader-Willi syndrome imprinting-centre mutations. *Nat Genet* 19:25–31
34. Gerard M, Hernandez L, Wevrick R, Stewart CL (1999) Disruption of the mouse *necdin* gene results in early post-natal lethality. *Nat Genet* 23:199–202
35. Horsthemke B (2007) Rhythm is not enough. *Nat Genet* 39:1190–1
36. Kozlov SV, Bogenpohl JW, Howell MP, et al (2007) The imprinted gene *Mage12* regulates normal circadian output. *Nat Genet* 39:1266–1272
37. Muscatelli F, Abrous DN, Massacrier A, et al (2000) Disruption of the mouse *necdin* gene results in hypothalamic and behavioral alterations reminiscent of the human Prader-Willi syndrome. *Hum Mol Genet* 9:3101–10
38. Nicholls RD (1999) Incriminating gene suspects, Prader-Willi style. *Nat Genet* 23:132–4
39. Tsai TF, Armstrong D, Beaudet AL (1999) *Necdin*-deficient mice do not show lethality or the obesity and infertility of Prader-Willi syndrome. *Nat Genet* 22:15–6
40. Zanella S, Barthelemy M, Muscatelli F, Hilaire G (2008) *Necdin* gene, respiratory disturbances and Prader-Willi syndrome. *Adv Exp Med Biol* 605:159–64
41. Ding F, Li HH, Zhang S, et al (2008) SnoRNA SNORD116 (*Pwcr1/MBII-85*) deletion causes growth deficiency and hyperphagia in mice. *PLoS ONE* 3:e1709
42. Skryabin BV, Gubar LV, Seeger B, et al (2007) Deletion of the MBII-85 snoRNA gene cluster in mice results in postnatal growth retardation. *PLoS Genet* 3:e235
43. Boer H, Holland A, Whittington J, et al (2002) Psychotic illness in people with Prader-Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet* 359:135–6
44. Dykens EM, Cassidy SB, King BH (1999) Maladaptive behavior differences in Prader-Willi syndrome due to paternal deletion versus maternal uniparental disomy. *Am J Ment Retard* 104:67–77
45. Varela MC, Kok F, Setian N, et al (2005) Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients. *Clin Genet* 67:47–52
46. Dimitropoulos A, Schultz RT (2008) Food-related neural circuitry in Prader-Willi syndrome: response to high- versus low-calorie foods. *J Autism Dev Disord*;38:1642–53.
47. Holsen LM, Zarccone JR, Chambers R, et al (2009) Genetic subtype differences in neural circuitry of food motivation in Prader-Willi syndrome. *Int J Obes (Lond)* 33:273–83
48. Feigerlová E, Diene G, Conte-Auriol F, et al (2008) Hyperghrelinemia precedes obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 937:2800–5
49. Scheimann AO, Butler MG, Gourash L, et al (2008) Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46:80–3
50. Burman P, Ritzen EM, Lindgren AC (2001) Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev* 22:787–99
51. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M (2008) a review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A* 46:881–7