

# LE SYNDROME DE PRADER WILLI : intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire

C. SALMON (1), S. GAILLEZ (2), C. PIeltaIN (3), F. SACRÉ (4), J-P. MISSON (5), D. ROCOUR-BRUMIOUL (6), J-P. BOURGUIGNON (7), M-C. LEBRETHON (6, 7)

**RÉSUMÉ :** Le syndrome de Prader Willi peut être considéré comme un modèle physiopathologique d'obésité. Sa prise en charge doit être spécifique et de préférence pluridisciplinaire. Nous illustrons cette pathologie par 6 patients actuellement suivis par le service universitaire d'endocrinologie pédiatrique.  
**MOTS-CLÉS :** Syndrome de Prader-Willi - Pédiatrie

**PRADER-WILLI SYNDROME : SPECIFIC MANAGEMENT BY A MULTIDISCIPLINARY TEAM**  
**SUMMARY :** Prader Willi syndrome can be viewed as a physiopathological model of obesity. Such patients deserve specific management, preferably in a multidisciplinary setting. The paper reports on 6 patients followed in the paediatric endocrine service at the University of Liege.  
**KEYWORDS :** Prader-Willi syndrome - Pediatrics

## INTRODUCTION

En 1956, Prader, Labhart et Willi publient le premier article décrivant le syndrome de Prader Willi (1) caractérisé par une petite taille, une obésité, une hypoplasie scrotale avec cryptorchidie chez les garçons, un retard mental et une hypotonie importante dans la petite enfance. Depuis cette première description, le syndrome de Prader Willi (PWS) peut se diagnostiquer à l'aide de critères majeurs, mineurs et supplémentaires, résumés dans le tableau I (2). Beaucoup de ces symptômes suggèrent un dysfonctionnement au niveau hypothalamique sans que le mécanisme exact soit encore connu. La prise en charge du PWS doit être précoce et idéalement doit se faire par une équipe pluridisciplinaire. En 2002, ce syndrome est devenu une indication officielle pour la thérapie par hormone de croissance.

## ASPECTS GÉNÉTIQUES DU SYNDROME DE PRADER-WILLI

La prévalence du syndrome de Prader-Willi est estimée à 1/10.000. Il apparaît secondairement à une anomalie du chromosome 15 héritée du père. Plusieurs mécanismes de transmission sont connus :

- 70% des patients ont une délétion paternelle localisée au niveau du chromosome 15, en 15q11.2-q13. L'origine paternelle de la délétion est importante à souligner. En effet, la même délétion, d'origine maternelle, induit un syndrome d'Angelman. En quelques mots, le syn-

drome d'Angelman se caractérise par un retard mental sévère, un retard de développement moteur associé à une ataxie, une absence de langage, des rires très faciles et inappropriés et des difficultés d'attention.

- 25% des patients ont une disomie uniparentale maternelle. Une disomie uniparentale maternelle signifie que la mère donne deux copies d'un même chromosome 15, tandis que le père n'apporte aucun chromosome 15.

En présence d'une disomie uniparentale, la dysmorphie faciale est plus discrète, les problèmes de comportement modérés et le développement intellectuel plus favorable en comparaison avec un syndrome de Prader-Willi apparu secondairement à une délétion.

- 5% des patients ont une anomalie de (1) empreinte. L'empreinte parentale désigne un mécanisme par lequel un des allèles (paternel

TABLEAU I : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU SYNDROME DE PRADER WILLI

Critères majeurs	Critères mineurs
Hypotonie centrale néonatale et infantile	Diminution des mouvements fœtaux
Difficulté à s'alimenter et prise de poids médiocre (1ère année)	Problèmes comportementaux caractéristiques
Prise de poids excessive avec hyperphagie après la prise de poids médiocre	Trouble du sommeil ou apnée nocturne
Aspect caractéristique du visage	Petite taille adulte
Hypogonadisme et hypoplasie génitale	Hypopigmentation
Retard global du développement et retard mental de léger à modéré	Mains étroites à la tranche droite
	Anomalies oculaires
	Salive épaisse et visqueuse
	Problème d'articulation dans le langage
	Tendance à se gratter

Critères supplémentaires : seuil de tolérance à la douleur augmenté, moins de vomissement que la normale, instabilité de la température corporelle, scoliose, ostéoporose, pubarchie précoce, capacités inhabituelles à assembler des puzzles.

(1) Etudiante en médecine, ULg.  
(2) Résident spécialiste, Service de Génétique, CHU Sart Tilman, Liège.  
(3) Pédiatre, Service de Néonatalogie, CHR Citadelle, Liège.  
(4) Physiothérapeute, (5) Neuropédiatre, (6) Endocrinologue pédiatre, Service de pédiatrie, CHR Citadelle, Liège.  
(7) Endocrinologue pédiatre, Service de Pédiatrie ambulatoire, CHU Sart Tilman, Liège.

dans le syndrome de Prader-Willi) n'est pas exprimé. Cette empreinte est secondaire à une méthylation du promoteur génique, inhibant l'expression des gènes impliqués.

- Moins de 1% des patients ont une translocation balancée, avec une cassure au niveau de la région 15q11.2-q13.

## DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

Le diagnostic génétique du syndrome de Prader-Willi repose sur une étude de la méthylation de l'ADN au niveau de la région 15q11.2-q13. Cette analyse permet de dépister 99% des personnes atteintes.

Un caryotype doit être dressé en parallèle, une translocation impliquant la région 15q11.2-q13 devant être exclue.

## CONSEIL GÉNÉTIQUE

Le conseil génétique diffère selon le mécanisme génétique impliqué.

Pour les couples ayant un enfant atteint par le syndrome de Prader-Willi, le risque de récurrence pour une autre grossesse est inférieur à 1% en cas de délétion, de disomie uniparentale ou de translocation *de novo* impliquant la région 15q11.2-q13. En présence d'une anomalie de l'empreinte, le risque est de 50%. Si un des parents est porteur d'une translocation, le risque théorique est estimé à 25%.

Un diagnostic prénatal, par ponction de liquide amniotique vers 15 semaines de gestation ou par ponction de trophoblaste vers 12 semaines, doit être proposé en présence d'une anomalie de l'empreinte ou d'une translocation parentale. Dans les autres cas, un diagnostic prénatal peut être envisagé de manière à rassurer le couple, bien que le risque de résurgence soit faible.

Les personnes atteintes d'un syndrome de Prader-Willi n'ont habituellement pas d'enfant. Cependant, certains patients ont une descendance. Dans ce cas, le risque de transmission dépend du type d'anomalie génétique et du sexe du parent atteint.

- En présence d'une délétion :
  - Si le probant est une femme, elle a un risque de 50% d'avoir un enfant atteint d'un syndrome d'Angelman.
  - Si le probant est un homme, il a un risque de 50% d'avoir un enfant atteint d'un syndrome de Prader-Willi.

- En présence d'une disomie uniparentale : il existe un risque théorique pour l'enfant d'hériter des deux chromosomes 15 du parent atteint. Dans ce cas, on se trouve face à une trisomie 15, non viable. Cependant, ce phénomène se produisant dès la conception, la cellule a tendance à éliminer spontanément un des chromosomes 15 surnuméraires. On peut ainsi assister à la naissance d'un enfant normal, d'un enfant avec un syndrome de Prader-Willi si le probant est une femme ou d'un enfant avec un syndrome d'Angelman si le probant est un homme.

- En présence d'une anomalie de l'empreinte: l'enfant a un risque de 50% d'avoir un syndrome de Prader-Willi.

- En présence d'une translocation *de novo* : le risque d'avoir un enfant atteint d'un syndrome de Prader-Willi ou d'un syndrome d'Angelman dépend du sexe du probant. Aucun cas n'est actuellement rapporté dans la littérature.

Pour les autres membres de la famille, le risque doit être évalué au cas par cas. Un conseil génétique est recommandé.

## PRÉSENTATION DES CAS CLINIQUES

Pour mieux illustrer cette pathologie, nous présentons ici les caractéristiques cliniques et de développement de 6 patients actuellement suivis dans le service Universitaire d'endocrinologie pédiatrique. Le tableau II résume les caractéristiques cliniques et les figures 1a, 1b illustrent l'évolution staturo-pondérale et l'indice de masse corporelle de ces enfants.

3 garçons et 3 filles actuellement âgés de 3,3 à 16,7 ans sont régulièrement suivis. Le diagnostic de PWS s'est fait soit à la naissance (patient F) soit plus tard pour les autres enfants (entre 1 an et 10 ans). Chez tous nos patients, l'origine génétique était une délétion au niveau du chromosome 15 d'origine paternelle. Tous ont présenté une hypotonie axiale pendant la petite enfance et l'hyperphagie a été présente dès l'enfance. Chez les garçons, on observe la présence d'une cryptorchidie bilatérale. Chez l'un d'entre eux (patient F), un des deux testicules a été enlevé, pour cause d'atrophie.

Sur le plan statural, on constate une petite taille chez tous les enfants. Deux filles ont bénéficié d'un traitement par hormone de croissance (Patients A et C) qui a été interrompu assez rapidement par absence d'effets bénéfiques, mais la thérapeutique avait été initiée tardivement. Deux garçons (patients D et E) sont actuellement sous hormone de croissance. Effet bénéfique de cette thérapeutique chez le patient D et effet partiel

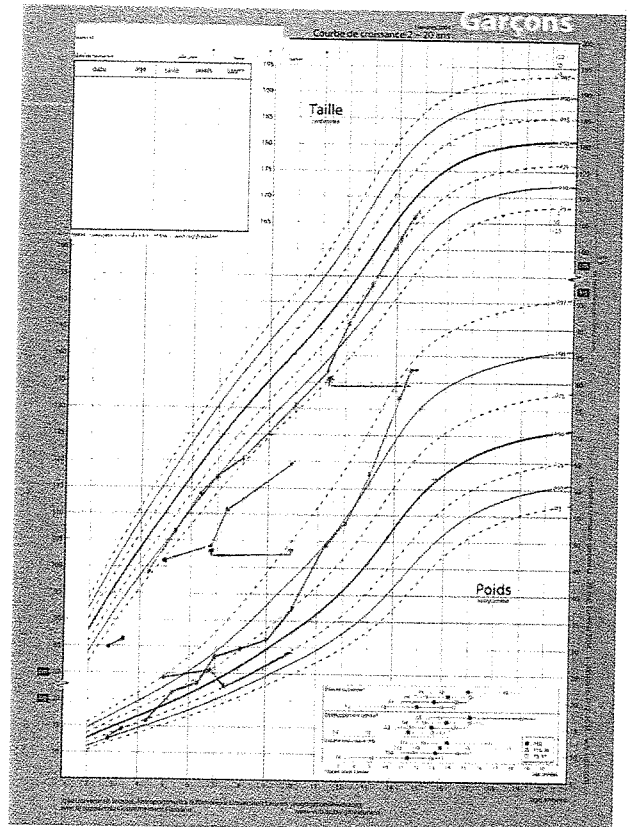
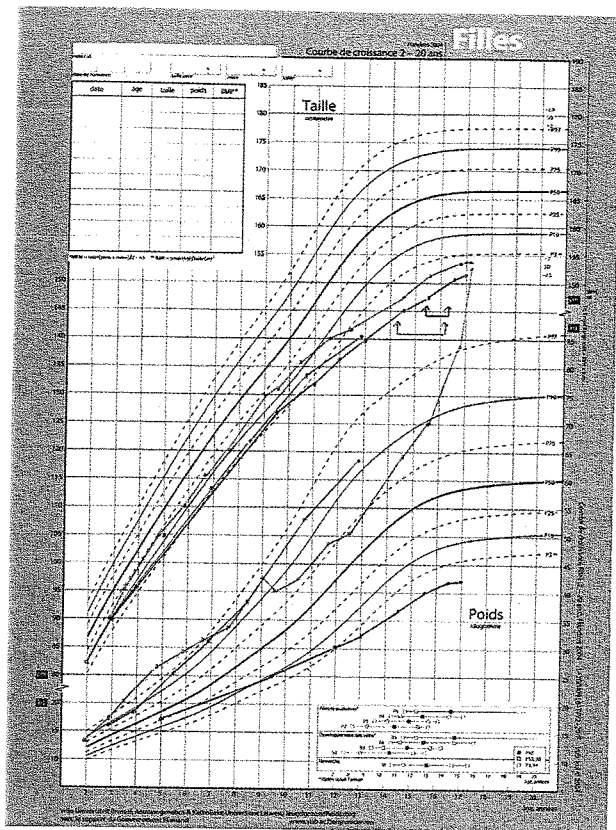


Figure 1 A : Evolution statur pondérale des six patients suivis (3 filles, 3 garçons). Filles : courbe verte (patiente A); courbe noire (patiente C); courbe rouge (patiente B). Garçons : courbe verte (patient D); courbe rouge (patient E); courbe noire (patient F). Les flèches : traitement par hormone de croissance.

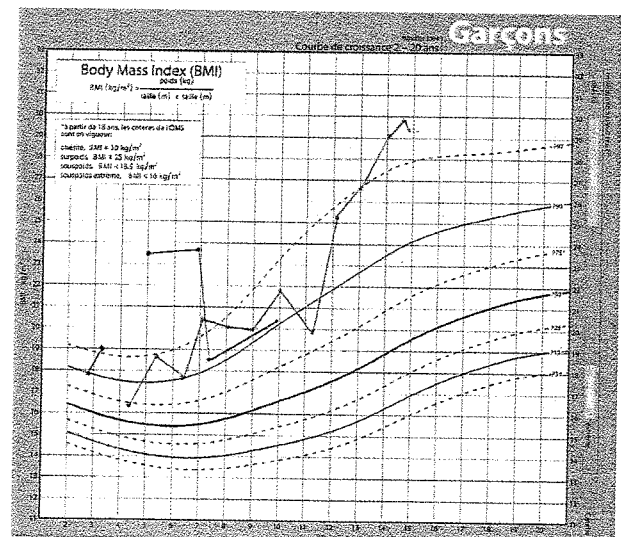
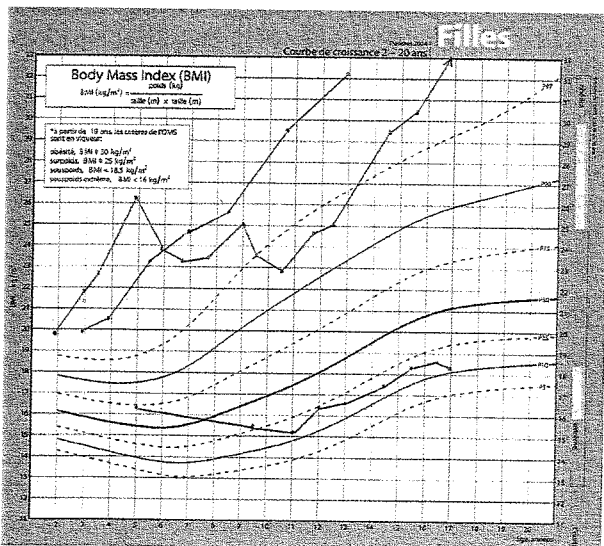


Figure 1B. Evolution de l'indice de masse corporelle chez les six patients présentant un syndrome de Prader Willi. Filles : courbe verte (patiente A); courbe noire (patiente C); courbe rouge (patiente B). Garçons : courbe verte (patiente D); courbe rouge (patiente E); courbe noire (patiente F).

chez le patient E par compliance insuffisante au cours des 12 derniers mois. Sur le plan pondéral, l'évolution de l'indice de masse corporelle montre une aggravation très significative chez deux patients vers l'âge de 11 ans (patients A et D), simultanée avec l'adolescence et la perte du

contrôle parental vis-à-vis de l'alimentation. Une seule patiente (patient C) maintient parfaitement son indice de masse corporelle au P10, mais le contrôle parental est très strict.

TABLEAU II : DONNÉES CLINIQUES DES SIX PATIENTS PRÉSENTANT UN SYNDROME DE PRADER WILLI

	Patient A	Patient B	Patient C	Patient D	Patient E	Patient F
Sexe	F	F	F	M	M	M
AC	16,71	12,75	16,45	14,59	9,94	3,29
Poids kg (DS)	84,4 (2,5)	63,55 (2,0)	42,5 (-2,1)	82,4 (2,5)	29 (-0,4)	14,27 (-0,63)
Taille cm (DS)	153,5 (-1,6)	140,5 (-1,9)	151 (-2,0)	167,5 (0,5)	119,3 (-3,0)	86,5 (-2,92)
IMC (DS)	35,82 (3,1)	32,19 (3,1)	18,64 (-0,8)	29,4 (2,7)	20,4 (1,6)	19 (2,0)
PN (DS)	-2,52	-1,11	-2,28	-1,81	-1,61	-3,77
TN (DS)	-1,23	-0,46	-0,95	0,32	-----	-2,74
Hypotonie	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Faible gain de poids < 2 ans	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
OGE				Cryptorchidie bilatérale	Cryptorchidie bilatérale	Cryptorchidie bilatérale
Strabisme	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui
Retard pubertaire	Oui		Oui	Oui		
Hyperphagie	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Scoliose	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non
Polysomnographie	SAHOS	Hypopnées	Normale	Apnées et hypopnées	Normale	Normale
Retard psychomoteur	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Scolarité	ES	ES	ES	ES	ES	
Trouble du comportement	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

AC = âge chronologique; DS = déviation standard; IMC = indice de masse corporelle; PN = poids de naissance; TN = taille de naissance; OGE = organes génitaux externes; SAHOS = syndrome d'apnée et d'hypopnée obstructive du sommeil; ES = enseignement spécial.

La scoliose est présente chez au moins 4 patients avec prise en charge orthopédique spécifique.

En ce qui concerne l'évolution du développement, on constate chez tous les patients un retard du développement psychomoteur et une évolution vers l'enseignement spécial à un moment donné de leur cursus scolaire.

### CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

Les caractéristiques cliniques sont dépendantes de l'âge et l'on peut distinguer 3 périodes.

#### PETITE ENFANCE (0 À 3 ANS)

La petite enfance est caractérisée par l'existence d'une hypotonie axiale importante avec difficultés alimentaires nécessitant pour beaucoup d'enfants l'utilisation d'une sonde nasogastrique du fait d'une prise de poids insuffisante (3). La mère peut noter une diminution des mouvements fœtaux. L'enfant peut naître prématurément ou avec un petit poids de naissance. Le phénotype se caractérise par un aspect typique du visage (figure 2) avec dia-

mètre bi-temporal étroit, yeux en amande, bouche petite avec la lèvre supérieure mince et les commissures tombantes. La salive est souvent épaisse et visqueuse. Chez les garçons, il existe une hypoplasie génitale avec parfois petit pénis et cryptorchidie qui devra être prise en charge (figure 3). Le développement psychomoteur est retardé avec une position assise acquise vers un âge moyen de 12 mois, la marche entre 28 et 32 mois et le début du langage vers 42 mois.

#### ENFANCE (3 À 12 ANS)

L'hypotonie devient moins prononcée. L'hyperphagie se manifeste souvent entre l'âge de 1 à 4 ans avec absence de satiété et prise de poids morbide si l'alimentation n'est pas contrôlée. Le mécanisme exact n'est pas encore établi, mais se situe au niveau hypothalamique. Dans le PWS, contrairement à l'obésité simple, les taux plasmatiques de ghreline, un peptide orexigène sécrété par les cellules gastriques et agissant au niveau hypothalamique, sont augmentés (4-5). Cette dysrégulation conduit les enfants à chercher la nourriture partout où elle peut se trouver, ce qui demandera de la part des parents beau-

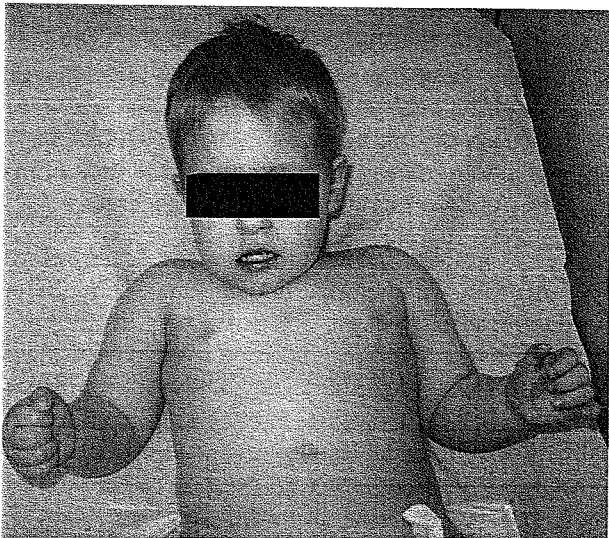


Figure 2 : Aspect caractéristique du visage d'un enfant présentant un syndrome de Prader Willi. A noter le diamètre bi-temporal étroit.

coup de vigilance et d'astuces pour en interdire l'accès.

Sur le plan statural, contrairement aux enfants présentant une obésité simple, la vitesse de croissance est faible, parfois ralentie avec évolution vers une petite taille par rapport à la taille cible génétique et le plus souvent par rapport à la taille de la population générale. Ces enfants présentent également une anomalie de la composition corporelle avec augmentation de la masse grasse et diminution de la masse musculaire. Ces deux caractéristiques sont très similaires aux observations faites chez les enfants présentant un déficit en hormone de croissance. Un déficit de l'axe GH/IGF1 est donc fortement suspecté (6). Les taux plasmatiques d'IGF1 sont le plus souvent à la limite inférieure de la normale ou bas et certains enfants présentent un vrai déficit en hormone de croissance. Une prise en charge spécifique par hormone de croissance peut être proposée dès l'âge de 2 ans.

Les difficultés d'apprentissage sont présentes, mais très variables. Les capacités linguistiques sont généralement bonnes par contre ces enfants ont plus de difficultés en mathématique. L'acquisition de l'écriture peut être retardée. Beaucoup sont capables de mener une scolarité primaire correctement. Par la suite, la scolarisation normale doit être maintenue le plus longtemps possible, mais une orientation vers un enseignement spécial doit être envisagée dès que les difficultés d'intégration et d'apprentissage deviennent présentes. Les difficultés pédagogiques sont marquées par une lenteur d'acquisition de différents apprentissages, des difficultés de synthèse mentale, un manque d'attention.



Figure 3 : Organes génitaux externes chez un garçon présentant un syndrome de Prader Willi. A noter l'hypoplasie scrotale.

Les problèmes de comportement sont variables et les enfants ont besoin de se sentir aimés. Ils peuvent montrer une certaine rigidité, supportent mal les imprévus et des crises colériques sont présentes lors de frustrations (tel que refus de donner de la nourriture), nécessitant de la part de l'entourage beaucoup de diplomatie.

#### ADOLESCENCE

Les problèmes de boulimie sont aigus et les adolescents prennent une certaine autonomie avec échappement du contrôle parental. Les adolescents recherchent la nourriture à l'extérieur, les crises colériques sont plus marquées et sévères. L'obésité peut devenir morbide avec les risques connus métaboliques, cardiovasculaires, et les apnées du sommeil.

Les adolescents peuvent également s'installer dans la dépression avec image négative d'eux mêmes. L'incidence des troubles psychologiques est augmentée avec évolution vers des états psychotiques. Une orientation scolaire en milieu protégé est souvent nécessaire.

La puberté est souvent retardée, voire insuffisante et une thérapie spécifique de substitution doit être envisagée.

Les problèmes orthopédiques sont plus marqués avec une scoliose fréquemment observée.

#### PRISE EN CHARGE PLURIDISCIPLINAIRE

Pour permettre aux enfants et aux familles d'avoir une bonne qualité de vie, la prise en charge et par conséquent le diagnostic doivent être le plus précoces possibles. Cette prise en charge doit être pluridisciplinaire, coordonnée par le pédiatre, puis le médecin généraliste.

*PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE*

Cette prise en charge doit débiter le plus rapidement possible, dès que le diagnostic est posé. Jusqu'à l'âge de 2 ans, ces enfants présentent généralement une prise pondérale faible en relation avec des difficultés alimentaires (hypotonie). Le fractionnement des biberons, leur enrichissement et, éventuellement, le recours à une alimentation par sonde nasogastrique peuvent améliorer la croissance.

Après l'âge de 2 ans, on assiste au contraire, à une hyperphagie nécessitant une intervention précoce afin d'éviter une prise de poids excessive, ces enfants pouvant consommer spontanément jusqu'à 5.000 Kcal/jour. La prise en charge aura pour but de limiter les apports énergétiques à environ 50% des apports théoriques. Par ailleurs, l'exercice physique devra être encouragé afin d'augmenter la dépense énergétique, tout en tenant compte de la faiblesse musculaire caractérisant ces patients.

Le comportement alimentaire rend difficile la prise en charge nutritionnelle et un support psychologique est essentiel pour l'enfant et sa famille.

Il n'existe actuellement pas de thérapeutique ciblée. Toutefois, l'hormone de croissance peut, de par son augmentation de la masse maigre et la diminution de la masse grasse influencer la prise en charge au niveau nutritionnel.

*PRISE EN CHARGE ENDOCRINOLOGIQUE*

La cryptorchidie est pratiquement présente chez tous les garçons atteints de PWS. Sa prise en charge initiale est le plus souvent chirurgicale avec orchidopexie et ceci avant l'âge de 2 ans.

Les enfants avec un PWS présentent des anomalies de la composition corporelle associées ou non à un retard statural et peuvent bénéficier d'un traitement par hormone de croissance (Genotonorm<sup>®</sup>) depuis fin de l'année 2002, dès l'âge de 2 ans. Les nombreuses études cliniques ont en effet montré une efficacité de cette thérapeutique avec accélération de la vitesse de croissance, augmentation de la densité osseuse et de la masse maigre, diminution de la masse grasse (6). Les effets secondaires sont les suivants : risque d'aggravation de la scoliose, augmentation de l'intolérance au glucose d'autant plus que le poids est mal contrôlé et augmentation du risque d'hypoventilation centrale, d'où la recommandation d'une polysomnographie avant l'initiation de cette thérapeutique. En raison d'une tendance à l'augmentation des apnées obstructives sous hormone de croissance, il est aussi justifié de réaliser un examen ORL des enfants

et une exérèse des végétations adénoïdes et des amygdales si nécessaire. Un certain nombre de patients développent une pubarchie prématurée en relation avec une adrénarchie prématurée avec élévation des taux plasmatiques de DHEAS (7) sans que le mécanisme en soit exactement compris. Aucune thérapeutique n'est nécessaire.

Les enfants présentent très souvent un retard pubertaire ou une puberté que l'on peut qualifier de partielle. Il s'agit le plus souvent d'un hypogonadisme hypogonadotrope avec parfois une composante périphérique. Des thérapeutiques substitutives (testostérone chez le garçon et oestrogènes chez la fille) peuvent être proposées, mais nous disposons de peu d'études sur les avantages (tel que minéralisation osseuse) et inconvénients (tel qu'aggravation des troubles du comportement) de ces traitements.

*PRISE EN CHARGE NEUROLOGIQUE*

Sur le plan neurologique, ou en tout cas neuromoteur, au début de l'évolution, l'élément caractéristique du syndrome de Prader-Willi est l'hypotonie. Celle-ci est souvent très prononcée et aura des répercussions sur les manœuvres de retournement, par exemple. Il est donc important de prescrire dès les premiers mois une stimulation de psychomotricité. Cette hypotonie touche l'axe du corps et le maintien de la tête. A cet égard, il est essentiel de veiller au bon positionnement de l'enfant dans ses activités journalières de nourrisson. Ainsi, une bonne assise, avec un tronc bien verticalisé, facilitera l'alimentation. En outre, cela permet à l'enfant de mieux «embrasser» son environnement et d'en recueillir les stimuli nécessaires à son développement sensoriel. Une éducation précoce sous forme de psychomotricité peut également avoir un bénéfice ultérieur lorsque, devenu plus âgé, l'enfant devra être suivi en kinésithérapie ou suivre un programme d'éducation physique adapté. Le développement mental de ces patients est souvent altéré. Ils présentent un handicap mental modéré, QI 60-70 (8). Un petit pourcentage (2-3%) pourront avoir un handicap mental sévère. Des troubles du langage et de l'élocution sont très fréquents et feront l'objet d'une prise en charge logopédique. L'orientation scolaire sera envisagée sur la base de résultats de bilans neuropsychologiques détaillés. Il n'a pas été décrit d'incidence plus élevée d'accidents neurologiques aigus tels que convulsions, épilepsie. Des troubles du sommeil sont cependant assez fréquents et nécessitent une prise en charge éducative ainsi qu'une surveillance vu la possibilité d'hypopnées.

Souvent calmes, certains de ces enfants peuvent avoir des accès de colère et de changements de comportement parfois extrêmes. Des comportements psychotiques, voire autistiques, ont été également décrits.

*PRISE EN CHARGE PSYCHOMOTRICIENNE ET KINÉSITHÉRAPEUTIQUE*

- de 0 à 3 ans, les objectifs sont d'améliorer le tonus axial et de limiter le retard moteur. 2 à 3 séances de psychomotricité par semaine sont nécessaires, suivant l'importance des déficits

- de 3 à 12 ans, les objectifs sont la prévention de la scoliose (du fait de l'hypotonie axiale). Il faut habituer l'enfant à l'exercice physique en endurance, remédier au déficit d'équilibre et de motricité fine. Toujours encourager la pratique d'activités physiques en famille de manière journalière. 1 à 2 séances de kinésithérapie par semaine sont conseillées.

*PRISE EN CHARGE ORTHOPÉDIQUE*

Les problèmes orthopédiques et de scoliose doivent être recherchés systématiquement et pris en charge de manière spécifique par un orthopédiste.

*PRISE EN CHARGE LOGOPÉDIQUE/ORTHOPHONIQUE*

Cette prise en charge doit commencer précocement pour travailler l'instrumentation (déglutition, mastication) et la communication verbale. Il est nécessaire d'augmenter le tonus de la face et du palais pour une meilleure élocution.

*PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE-PÉDOPSYCHIATRIQUE*

Les problèmes de comportement sont variables d'un enfant à l'autre. La prise en charge doit être assez précoce. A l'adolescence, une prise en charge familiale paraît le plus souvent nécessaire.

**CONCLUSION**

Le syndrome de Prader Willi est une pathologie complexe nécessitant un dépistage le plus précoce possible pour une prise en charge multidisciplinaire. Le contrôle de la prise pondérale est un réel défi pour les parents et les médecins. Aucune thérapeutique spécifique n'est actuellement disponible mais l'objectif est l'obtention d'un parfait équilibre entre apports énergétiques contrôlés et dépenses énergétiques. Des traitements adjuvants, parmi lesquels l'hormone de croissance peuvent apporter certains bénéfices.

**RÉFÉRENCES**

1. Prader A, Labhart A, Willi H.— Ein Syndrome von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myotonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr*, 1956, **86**, 1260-1261.
2. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, et al.— Prader-Willi syndrome. Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*, 1993, **91**, 398-402.
3. Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS, et al.— The Prader-Willi syndrome. A study of 40 patients and a review of the literature. *Medicine*, 1983, **62**, 59-80.
4. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, et al.— Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. *Nature medicine*, 2002, **8**, 643-644.
5. Delparigi A, Tschöp M, Heiman ML, et al.— High circulating ghrelin : a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 5461-5464.
6. Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC.— Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome : A review with special reference to GH. *Endocrine Reviews*, 2001, **22**, 787-799.
7. L'Allemand D, Eiholzer U, Rousson V, et al.— Increased adrenal androgen levels in patients with Prader-Willi syndrome are associated with insulin, IGF-1, and leptin, but not with measures of obesity. *Horm Res*, 2002, **58**, 215-222.
8. Dykens EM, Cassidy SB.— Prader-Willi syndrome. Genetic, behavioral, and treatment issues. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*, 1996, **5**, 913-927.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Docteur M.C. Lebrethon, Chef de clinique, Service de Pédiatrie Ambulatoire, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique