



HAL
open science

Évaluation neuropsychologique et médico-sociale des adolescents et adultes porteurs d'un syndrome de Silver-Russell

Melissa Burgevin

► **To cite this version:**

Melissa Burgevin. Évaluation neuropsychologique et médico-sociale des adolescents et adultes porteurs d'un syndrome de Silver-Russell. Psychologie. Université Rennes 2, 2021. Français. NNT : 2021REN20049 . tel-03665904

HAL Id: tel-03665904

<https://theses.hal.science/tel-03665904v1>

Submitted on 12 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

DOCTORAT / EDUCATION

BRETAGNE / LANGAGES, INTERACTIONS

LOIRE / COGNITION, CLINIQUE



THÈSE / UNIVERSITÉ RENNES 2

Thèse présentée et soutenue pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ RENNES 2

Mention : Psychologie

École doctorale - Éducation, Langages, Interactions, Cognition, Clinique

(ED 603 ELICC)

présentée par

Mélissa BURGEVIN

Préparée au LP3C

Laboratoire de Psychologie : Cognition, Comportement, Communication

Université Rennes 2 – UFR Sciences Humaines

Évaluation neuropsychologique et médico-sociale des adolescents et adultes porteurs d'un syndrome de Silver-Russell

Thèse soutenue le 14 décembre 2021
devant le jury composé de :

Yannick COURBOIS

Professeur des Universités, Université de Lille
Rapporteur

Arnaud ROY

Professeur des Universités, Université d'Angers
Rapporteur

Fabien BACRO

Maître de Conférences, Université de Nantes
Examineur

Virginie DARDIER

Maîtresse de Conférences HDR, Université Rennes 2
Examinatrice

Irène NETCHINE

Professeure des Universités-Praticienne hospitalière,
Université Paris-Sorbonne, *Examinatrice*

Sylvie ODENT

Professeure des Universités-Praticienne hospitalière,
Université Rennes 1, *Co-directrice de thèse*

Agnès LACROIX

Professeure des Universités, Université Rennes 2
Directrice de thèse



Laboratoire
de psychologie
Cognition
Comportement
Communication



Thèse financée par Bretagne Atlantique Ambition

UNIVERSITÉ RENNES 2

Unité de Recherche LP3C

Laboratoire de Psychologie : Cognition, Comportement, Communication (LP3C)

École Doctorale - Éducation, Langages, Interactions, Cognition, Clinique (ED 603)

Évaluation neuropsychologique et médico-sociale chez les adolescents et adultes porteurs d'un syndrome de Silver-Russell

Thèse de Doctorat
Discipline : Psychologie

Présentée par Mélissa BURGEVIN

Directrice de thèse : Agnès LACROIX
Co-directrice de thèse : Sylvie ODENT

Soutenue le 14 décembre 2021

Jury :

Yannick COURBOIS

Professeur des Universités, Université de Lille (*Rapporteur*)

Arnaud ROY

Professeur des Universités, Université d'Angers (*Rapporteur*)

Fabien BACRO

Maître de Conférence, Université de Nantes (*Examineur*)

Virginie DARDIER

Maîtresse de Conférence HDR, Université Rennes 2 (*Examinatrice*)

Irène NETCHINE

Professeure des Universités-Praticienne Hospitalière, Université Paris-Sorbonne (*Examinatrice*)

Sylvie ODENT

Professeure des Universités-Praticienne Hospitalière, Université Rennes 1 (*Co-directrice de thèse*)

Agnès LACROIX

Professeure des Universités, Université Rennes 2 (*Directrice de thèse*)

Remerciements

Cette thèse de doctorat a été ponctuée par de nombreux projets, aventures aussi bien universitaires qu'extra-universitaires, mais surtout par de belles rencontres. Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui ont soutenu et accompagné de près comme de loin la réalisation de ce travail.

Je tiens à adresser mes plus sincères et chaleureux remerciements à mes directrices de thèse, Agnès Lacroix et Sylvie Odent, pour leur accompagnement bienveillant tout au long de ce travail. Je les remercie pour m'avoir transmis leurs connaissances dans leur domaine respectif, et pour m'avoir partagé leur vif intérêt pour les maladies rares et syndromes génétiques. Merci également pour leur disponibilité, leurs conseils avisés, leur confiance, leur soutien et surtout leur patience tout au long de ces nombreuses années de thèse... Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous et une belle rencontre aussi bien professionnelle que personnelle.

J'adresse toute ma gratitude à l'ensemble des membres de mon jury, M. Fabien Bacro, le Pr Yannick Courbois, Mme Virginie Dardier, la Pr Irène Netchine, et le Pr Arnaud Roy, qui m'ont fait l'honneur d'évaluer ce travail et d'accepter de participer à ma soutenance.

Mes remerciements s'adressent ensuite aux participants et à leur famille pour leur participation bénévole à cette étude, leur disponibilité, leur enthousiasme et leur accueil chaleureux. Un grand merci également à l'Association Grandir et l'Association Françaises des Familles ayant un enfant atteint du Syndrome de Silver-Russell ou né Petit pour l'Âge Gestationnel et leurs amis (AFIF SSR/SGA) pour l'aide apportée.

Je remercie également chaleureusement les nombreux médecins, généticiens et endocrinologues, pour leur implication dans le recrutement des participants et dans la réalisation des examens médicaux. Leur aide et le temps accordé, malgré des emplois du temps très chargés, ont été précieux dans ce travail de recherche.

Par ailleurs, cette thèse n'aurait pu voir le jour sans l'engagement de Bretagne Atlantique Ambition et des entreprises qui ont pris à cœur de financer des recherches médicales, et plus particulièrement cette recherche. Je tiens à les remercier sincèrement ainsi que l'Institut de la Mère et de l'Enfant et l'Université Rennes 2 qui m'ont permis de me consacrer sereinement à l'élaboration de cette thèse.

Mes remerciements s'adressent également à l'ensemble des enseignants-chercheurs du LP3C et plus particulièrement à : Emmanuelle Bonjour, Julie Briec, Virginie Dardier, Clément De Guibert, Gaïd Le Maner-Idrissi, Lise Lemoine, Sandrine Le Sourn-Bissaoui, Nathalie Marec-Breton, Audrey Noël et Nolwenn Troles. Depuis le début de mon cursus universitaire, vos enseignements ont façonné mon projet professionnel et ma pratique clinique.

Un grand merci également à l'ensemble des doctorants et docteurs du LP3C qui ont croisé mon chemin. Je remercie plus particulièrement Éléonore Beaumont, Gaëtan Briet, Genavee Brown, Mathilde Cazes, Anthony Cherbonnier, Medhi Cohu, Salomé Cojean, Tiphaine Colliot, Pauline Girard, Brivael Hemon, Gaëlle Marinthe, Nicolas Martin, Vanina Morrison, Gaïd Le Corfec, Anta Niang, Fanny Ollivier, Emeline Piquet, Anne-Sophie Pezzino, Charlie Renaud, Julie Rochat, Johanna Terrasson, Camille Tordet, Sarah Wokuri et bien d'autres. Les échanges passionnés autour de la recherche, de projets communs, de thématiques diverses et variées ont été d'une grande richesse, mais également des moments de rires et d'évasion.

Merci également à Manon Auffret, Pharmacienne et Chercheuse à l'EA 4712, Comportement et Noyaux Gris Centraux à l'Université Rennes 1. En plus de ton soutien et de ton amitié, tu m'as offert l'opportunité de participer à de nombreux événements de vulgarisation scientifique comme la Semaine du Cerveau ou Pint of Sciences.

Je tiens également à adresser mes plus sincères remerciements à mes amis, notamment CHAMMA..., qui m'ont encouragée et soutenue dans ce travail. Vous partagez mes joies et diminuez mes peines depuis de nombreuses années. Sachez que votre amitié est un trésor précieux à mes yeux.

Par ailleurs, si ces années de thèse m'ont permis d'acquérir quelques compétences dans le domaine scientifique, elles m'ont surtout permis de faire de belles rencontres et d'acquérir de précieux amis. Un grand merci à Fanny, Gaëtan, Nicolas et Salomé, pour leur soutien sans faille et leur amitié pendant ces années. Vous avez plus souvent cru en moi et mes compétences que je n'ai pu le faire moi-même...

Je tiens à remercier une nouvelle fois Salomé pour son amitié, son coaching de fin de thèse, ses nombreuses relectures du manuscrit, et ses précieux conseils. Ton soutien et tes encouragements ont été essentiels pour moi tout au long de cette thèse, et plus particulièrement ces derniers mois !

À ma famille, et plus particulièrement à mes parents, je souhaite vous exprimer toute ma reconnaissance pour votre soutien inconditionnel, votre patience, vos nombreux sacrifices consentis, et surtout votre amour. Je profite de ce travail pour vous dire ô combien je vous aime et vous remercier d'être des parents exceptionnels.

Enfin, je souhaite remercier de tout mon cœur les deux hommes qui partagent ma vie. Alan, tu partages ma vie depuis plus de dix ans et tu as supporté (sans trop te plaindre) mes nombreux doutes, mes flots de larmes, mes excès de colères et mes joies pendant ces années de thèse (mais pas que...). MERCI ! Et Maël, petit garçon qui a vu le jour au cours de ce travail et qui a vécu, malgré lui, cette aventure de la thèse. Je t'aime !

Liste des publications et communications

Les travaux de cette thèse ont fait l'objet de publications et communications :

Publication dans une revue à comité de lecture :

Burgevin, M., Lacroix, A., Brown, G., Mikaty, M., Coutinho, V., Netchine, I & Odent, S. (2021). Intellectual functioning in Silver-Russell syndrome: First study in adults. *Applied Neuropsychology: Adult*, 28(4), 391-402.

<https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1644643>

Résumés de communications affichées publiés dans des revues :

Burgevin, M., Lacroix, A., Brown, G., Mikaty, M., Coutinho, V., Toutain, A., Vincent, M., Martin-Coignard, D., Petit, F., Coutant, R., Thauvin-Robinet, C., Donadille, B., Netchine, I., & Odent, S. (2020). Intellectual functioning of adults with Silver-Russell syndrome due to IGF2/H19 hypomethylation in the 11p15 region. *European Journal of Human Genetics*, 28(Suppl 1), 796. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00739-z>

Burgevin, M., Lacroix, A., Toutain, A., Martin-Coignard, D., Vincent, M., Crosnier-Schoedel, C., Coutinho, V., Netchine, I., & Odent, S. (2019). Cognitive and psychosocial profile in Silver-Russell syndrome: a first study in adults. *European Journal of Human Genetics*, 27(Suppl 2), 1795-1796. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0494-2>

Communication orale dans un colloque national ou international :

Burgevin, M., Lacroix, A., & Odent, S. (2018, septembre 5-7). *Profil cognitif et psychosocial dans le syndrome de Silver-Russell : une première étude française chez les adultes.* 59^{ème} congrès annuel de la Société Française de Psychologie, Reims, France.

Communications affichées dans des colloques nationaux ou internationaux :

Burgevin, M., Lacroix, A., Brown, G., Mikaty, M., Coutinho, V., Toutain, A., Vincent, M., Martin-Coignard, D., Petit, F., Coutant, R., Thauvin-Robinet, C., Donadille, B., Netchine, I., & Odent, S. (2020, juin 6-9). *Intellectual functioning of adults with Silver-Russell syndrome due to IGF2/H19 hypomethylation in the 11p15 region.* The 53rd European Human Genetics Virtual Conference ESHG 2020.2.

- Burgevin, M., Lacroix, A., Brown, G., Mikaty, M., Coutinho, V., Toutain, A., Vincent, M., Martin-Coignard, D., Petit, F., Coutant, R., Thauvin-Robinet, C., Donadille, B., Netchine, I., & Odent, S.** (2020, janvier 21-24). *Profil intellectuel d'adultes atteints d'un syndrome de Silver-Russell dû à un défaut de méthylation du locus IGF2/H19 dans la région 11p15*. 10^{ème} édition des Assises de Génétique Humaine et Médicale, Tours, France.
- Burgevin, M., Lacroix, A., & Odent, S.** (2019, novembre 5-6). *Apport du bilan neuropsychologique dans les anomalies du développement : l'exemple du syndrome de Silver-Russell*. 6^{ème} édition des Rencontres RARE, Paris, France.
- Burgevin, M., Lacroix, A., Toutain, A., Martin-Coignard, D., Vincent, M., Crosnier-Schoedel, C., Coutinho, V., Netchine, I., & Odent, S.** (2019, juin 15-18). *Cognitive and psychosocial profile in Silver-Russell syndrome: a first study in adults*. The 53rd European Human Genetics Conference, Gothenburg, Suede.
- Burgevin, M., Lacroix, A., Toutain, A., Martin-Coignard, D., Vincent, M., Crosnier-Schoedel, C., Coutinho, V., Netchine, I., & Odent, S.** (2018, juin 16-19). *Cognitive profile in Silver-Russell syndrome: a first French study in adults*. The 52nd European Human Genetics Conference, Milan, Italie.
- Burgevin, M., Lacroix, A., Toutain, A., Martin-Coignard, D., Vincent, M., Crosnier-Schoedel, C., Coutinho, V., Netchine, I., & Odent, S.** (2018, Janvier 21-24). *Profil cognitif dans le syndrome de Silver-Russell : une première étude française chez les adultes*. 9^{èmes} Assises de Génétique Humaine et Médicale, Nantes, France.
- Burgevin, M., Lacroix, A., Netchine, I., & Odent, S.** (2017, juin 15-16). *Profil psychologique et comportemental d'adultes atteints d'un syndrome de Silver-Russell*. 10^{ème} Colloque International du Réseau Interuniversitaire de Psychologie du Développement et de l'Éducation (RIPSYDEVE), Aix-en-Provence, France.

Préambule

Ce projet de thèse a été initié en 2015 sous l'impulsion d'un des fondateurs de Bretagne Atlantique Ambition (BAA), un fonds de dotation financé par des chefs d'entreprises du Grand Ouest. Didier Ferré, Président-Directeur Général du groupe Ferré Hôtels, s'est ainsi engagé à financer un projet de recherche sur le syndrome de Silver-Russell. La construction scientifique de ce projet de recherche a ensuite été confiée à la Professeure Sylvie Odent, cheffe du service de Génétique clinique et coordinatrice du centre de références des anomalies du développement et syndromes malformatifs (CLAD-Ouest). Sa volonté d'améliorer l'accompagnement et le parcours de vie des personnes porteuses de ce syndrome l'a conduite à mener un travail interdisciplinaire avec Agnès Lacroix, Professeure en psychologie du développement et neuropsychologie de l'enfant, au LP3C à l'Université Rennes 2. Cette collaboration a ainsi abouti à ce projet de thèse, mais également à d'autres projets sur les maladies rares, accordant ainsi une place significative aux sciences humaines et sociales dans les recherches sur ce type de maladies.

L'ensemble de ce travail de thèse a donc été encadré conjointement par les Professeures Sylvie Odent et Agnès Lacroix, et a été réalisé au sein du Laboratoire de Psychologie : Cognition, Comportement et Communication (LP3C) de l'Université Rennes 2, dirigée par la Professeure Gaïd Le Maner-Idrissi (2016-2019) puis la Professeure Maud Besançon. Les travaux présentés dans cette thèse ont reçu le soutien financier du fonds de dotation Bretagne Atlantique Ambition (BAA) de 2015 à 2019 et du Conseil Scientifique de l'Université Rennes 2 (financement du projet SILVER de 2015 à 2018).

Ces travaux ont été réalisés en étroite collaboration avec le Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance (CRMERC) et plus spécifiquement avec la Professeure Irène Netchine, endocrinologue pédiatre spécialiste du syndrome de Silver-Russell. La Professeure Irène Netchine et son équipe sont experts depuis de nombreuses années sur ce syndrome. Ils participent à la prise en charge des individus ayant un syndrome de Silver-Russell, à l'accompagnement des familles et contribuent grandement à l'avancée de la recherche sur ce syndrome.

Le travail présenté ici se focalise sur le profil cognitif, psychologique et comportemental des adolescents et adultes porteurs d'un syndrome de Silver-Russell. Les enfants (de moins de

13 ans) n'ont pas été inclus dans notre recherche, car un projet similaire était en cours au CRMERC sur cette population au démarrage de cette thèse.

De nombreuses données cliniques et médicales relatives au syndrome ont été collectées. Pour recueillir ces informations, plusieurs médecins ont été sollicités : Mme Marion Barnique (CHU de Limoges), le Professeur Régis Coutant (CHU d'Angers), le Docteur Bruno Donadille (AP-HP, Hôpital Saint-Antoine à Paris), la Professeure Laurence Faivre-Olivier (CHU de Dijon Bourgogne), la Professeure Sylvie Manouvrier-Hanu (CHRU de Lille), la Docteure Chantal Metz (CHU de Brest), la Professeure Irène Netchine (AP-HP, Hôpital Trousseau à Paris), la Docteure Florence Petit (CHRU de Lille), la Professeure Christel Thauvin-Robinet (CHU de Dijon Bourgogne), la Professeure Annick Toutain (CHRU de Tours). Ils ont ainsi participé au recueil des données cliniques et médicales des patients inclus dans ce travail.

Enfin, un accord du comité d'éthique du CHU de Rennes (Avis n°15.123 du 29/12/2015 ; voir Annexe 1) a été donné pour l'ensemble des travaux présentés. Les données de cette recherche ont également été recueillies en respectant les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains définis par la Déclaration d'Helsinki (juin 1964 ; révisée en octobre 2013).

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION GENERALE | 15 |
| CHAPITRE 1 : LE SYNDROME DE SILVER-RUSSELL..... | 17 |
| 1.1. HISTORIQUE | 17 |
| 1.2. ÉPIDEMIOLOGIE..... | 18 |
| 1.3. ÉTIOLOGIES..... | 20 |
| 1.3.1. <i>Quelques rappels.....</i> | <i>20</i> |
| 1.3.2. <i>Un syndrome génétiquement hétérogène</i> | <i>21</i> |
| 1.4. SEMIOLOGIE CLINIQUE..... | 25 |
| 1.4.1. <i>Critères diagnostiques.....</i> | <i>25</i> |
| 1.4.2. <i>Caractéristiques cliniques</i> | <i>30</i> |
| 1.4.2.1. <i>Caractéristiques physiques</i> | <i>30</i> |
| 1.4.2.2. <i>Difficultés alimentaires et troubles gastro-intestinaux.....</i> | <i>34</i> |
| 1.4.2.3. <i>Troubles génitaux et pubertaires.....</i> | <i>35</i> |
| 1.4.2.4. <i>Troubles métaboliques à l'âge adulte.....</i> | <i>36</i> |
| 1.4.3. <i>Corrélation génotype-phénotype.....</i> | <i>36</i> |
| CHAPITRE 2 : ASPECTS COGNITIFS, PSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX..... | 39 |
| 2.1. EFFICIENCE INTELLECTUELLE GLOBALE..... | 39 |
| 2.1.1. <i>Un fonctionnement intellectuel hétérogène.....</i> | <i>39</i> |
| 2.1.2. <i>Relation entre efficacité intellectuelle et génotype</i> | <i>42</i> |
| 2.1.3. <i>Dissociation dans le profil intellectuel ?</i> | <i>44</i> |
| 2.2. RETARD DE DEVELOPPEMENT ET TROUBLES COGNITIFS SPECIFIQUES..... | 44 |
| 2.2.1. <i>Difficultés motrices et langagières.....</i> | <i>44</i> |
| 2.2.2. <i>Fonctions exécutives et attentionnelles.....</i> | <i>46</i> |
| 2.2.3. <i>Difficultés d'apprentissage.....</i> | <i>48</i> |
| 2.3. CONNAISSANCES CHEZ L'ADULTE..... | 48 |
| 2.4. AU NIVEAU PSYCHOLOGIQUE ET COMPORTEMENTAL | 50 |

| | |
|--|-----------|
| CHAPITRE 3 : PROBLEMATIQUE ET METHODOLOGIE GENERALE..... | 55 |
| 3.1. PROBLEMATIQUE..... | 55 |
| 3.2. OBJECTIFS ET HYPOTHESES | 56 |
| 3.3. APPORTS DE CE TRAVAIL..... | 59 |
| 3.4. PRESENTATION DE LA RECHERCHE | 60 |
| 3.5. METHODE | 61 |
| 3.5.1. <i>Population</i> | 61 |
| 3.5.2. <i>Données recueillies et matériel utilisé</i> | 63 |
| 3.5.3. <i>Procédure</i> | 65 |
| CHAPITRE 4 : CONTRIBUTIONS CLINIQUES ET EXPERIMENTALES..... | 67 |
| 4.1. DESCRIPTION DES PARTICIPANTS AYANT UN SSR | 67 |
| 4.1.1. <i>Données médicales et cliniques</i> | 68 |
| 4.1.2. <i>Âge d'acquisition de la marche</i> | 72 |
| 4.1.3. <i>Prises en charge</i> | 73 |
| 4.1.4. <i>Reconnaissance d'une situation de handicap</i> | 74 |
| 4.1.5. <i>Scolarisation</i> | 74 |
| 4.1.6. <i>Caractéristiques familiales</i> | 75 |
| 4.1.7. <i>Inquiétudes rapportées par les familles</i> | 76 |
| 4.1.8. <i>Difficultés perçues au quotidien</i> | 77 |
| 4.2. ÉTUDE 1 : EFFICIENCE INTELLECTUELLE DANS LE SSR..... | 79 |
| 4.2.1. <i>Profil intellectuel des adultes (Article 1)</i> | 79 |
| 4.2.2. <i>Profil intellectuel des adolescents</i> | 105 |
| 4.2.2.1. <i>Description du groupe</i> | 106 |
| 4.2.2.2. <i>Description et comparaison du QIT aux données normatives</i> | 106 |
| 4.2.2.3. <i>Analyses des forces et fragilités</i> | 107 |
| 4.2.2.4. <i>Analyse de la dispersion des indices</i> | 108 |
| 4.2.2.5. <i>Facteurs associés</i> | 109 |
| 4.2.2.6. <i>Discussion</i> | 110 |

| | |
|--|------------|
| 4.2.3. Conclusion..... | 112 |
| 4.3. ÉTUDE 2 : PROFIL NEUROPSYCHOLOGIQUE..... | 115 |
| 4.3.1. Fonctionnement exécutif des adolescents et adultes porteurs d'un SSR (Article 2)..... | 115 |
| 4.3.2. Données complémentaires relatives au profil neuropsychologique..... | 146 |
| 4.3.2.1. Subtests des échelles d'intelligence..... | 148 |
| 4.3.2.2. Lecture et écriture..... | 150 |
| 4.3.2.3. Mémoire visuo-spatiale..... | 152 |
| 4.3.2.4. Fonctions exécutives..... | 153 |
| 4.3.2.5. Facteurs associés..... | 158 |
| 4.3.2.6. Discussion..... | 160 |
| 4.3.3. Conclusion..... | 163 |
| 4.4. ÉTUDE 3 : PROFIL PSYCHOSOCIAL..... | 165 |
| 4.4.1. Qualité de vie et santé mentale dans le SSR (Article 3)..... | 165 |
| DISCUSSION GENERALE..... | 189 |
| 5.1. UN PHENOTYPE COGNITIF UNIQUE ?..... | 189 |
| 5.1.1. Phénotype cognitif des adolescents..... | 190 |
| 5.1.2. Phénotype cognitif des adultes..... | 191 |
| 5.2. QU'EN EST-IL DU PROFIL PSYCHOSOCIAL ?..... | 192 |
| 5.2.1. Profil psychosocial des adolescents..... | 192 |
| 5.2.2. Profil psychosocial des adultes..... | 193 |
| 5.3. COMMENT EXPLIQUER CES DIFFERENTS PROFILS ?..... | 195 |
| 5.4. L'ANOMALIE MOLECULAIRE : UN FACTEUR DE RISQUE..... | 197 |
| 5.5. LIMITES ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE..... | 197 |
| CONCLUSION GENERALE..... | 199 |
| LISTE DES REFERENCES..... | 201 |
| LISTE DES TABLEAUX..... | 225 |
| LISTE DES FIGURES..... | 227 |
| ANNEXES..... | 229 |

Introduction générale

En Europe, une maladie est dite rare lorsqu'elle touche un faible pourcentage de personnes, à savoir moins de 0,05% de la population, ce qui correspond à moins de 1 personne sur 2000 (Règlement européen du 16 décembre 1999 relatif aux médicaments orphelins). Si ces maladies sont effectivement considérées comme rares, les malades sont néanmoins nombreux. En effet, on estime en France que trois à quatre millions de personnes sont touchées par une maladie rare, soit 4,5% de la population française (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2021). Les maladies rares constituent donc un enjeu de santé publique important. Depuis 2005, l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des personnes porteuses de maladies rares est devenu une priorité nationale avec la mise en œuvre de trois plans nationaux « maladies rares » (PNMR) successifs : le 1^{er} PNMR 2005-2008, le 2^{ème} PNMR 2011-2016 et le 3^{ème} PNMR 2018-2022. Les deux premiers PNMR ont contribué à des avancées majeures dans la prise en charge des maladies rares avec notamment la création des centres de référence, des centres de compétences et des filières de santé maladies rares. Dans la continuité des plans antérieurs, le troisième PNMR (2018), mis en œuvre par le ministère des Solidarités et de la Santé et le ministère de l'Enseignement Supérieur de la Recherche et de l'Innovation, a pour objectif d'améliorer la qualité de vie et les parcours de soins des personnes présentant une maladie rare. Pour ce faire, un des axes de ce plan porte sur la nécessité d'impulser un nouvel élan à la recherche sur les maladies rares en développant plus particulièrement les recherches en sciences humaines et sociales (SHS ; action 5.3 du 3^{ème} PNMR 2018-2022). Celles-ci sont indispensables pour comprendre les conséquences des maladies rares en termes de handicaps, de souffrances physiques, psychiques et sociales vécues par les personnes présentant une maladie rare, mais aussi afin d'améliorer l'accompagnement et la vie quotidienne de ces personnes et de leur entourage. C'est dans ce cadre que s'inscrit ce travail de thèse : au croisement entre le champ de la médecine et des SHS, et plus spécifiquement de la psychologie.

Le syndrome de Silver-Russell est une maladie (épi)génétique rare qui se caractérise par l'association de caractéristiques cliniques telles qu'un retard de croissance intra-utérin et post-natal, une asymétrie corporelle, des caractéristiques cranio-faciales et des difficultés d'alimentation pendant la petite enfance. Ce syndrome nécessite, comme toute maladie rare, un parcours de soin, des traitements et un accompagnement unique. Cependant, si de nombreuses avancées ont été réalisées ces dernières années concernant les connaissances médicales relatives à ce syndrome, des manques subsistent notamment sur le phénotype cognitif et psychosocial.

L'absence de connaissance et de reconnaissance des éventuelles spécificités cognitives, psychologiques et comportementales du syndrome de Silver-Russell peut occasionner une souffrance psychologique chez les personnes ayant ce syndrome, mais aussi perturber le parcours scolaire des jeunes et le parcours professionnel, notamment le maintien dans l'emploi des adultes porteurs de ce syndrome.

Ainsi, notre principal objectif sera d'étudier les caractéristiques cognitives, psychologiques et comportementales des adolescents et adultes porteurs d'un syndrome de Silver-Russell. Notre second objectif sera d'étudier l'effet de facteurs médicaux et sociodémographiques sur le profil cognitif et psychosocial de notre population clinique. L'apport de ce travail de recherche sera double : 1) il sera d'abord fondamental, car l'étude du profil cognitif et psychosocial devrait permettre d'enrichir les connaissances actuelles relatives au syndrome de Silver-Russell et d'apporter une meilleure compréhension de ce syndrome ; 2) il sera aussi clinique, car les connaissances apportées par nos études pourraient fournir de nouveaux éléments utiles à l'accompagnement et à la prise en charge des adolescents et adultes porteurs de ce syndrome.

Les deux premiers chapitres de cette thèse correspondent au contexte théorique dans lequel s'inscrit ce travail. Plus précisément, le premier chapitre consistera en une présentation clinique du syndrome de Silver-Russell. Nous y présenterons principalement les caractéristiques cliniques du syndrome, les critères de diagnostic clinique et les différentes étiologies du syndrome de Silver-Russell. Le second chapitre fera un état des lieux des connaissances actuelles relatives au profil cognitif, psychologique et comportemental du syndrome de Silver-Russell. La problématique générale de ce travail de recherche, ainsi que nos hypothèses et la méthodologie choisie seront présentées dans un troisième chapitre. Le quatrième chapitre de cette thèse exposera nos contributions expérimentales à travers plusieurs articles scientifiques. Nous y décrirons les caractéristiques de notre population clinique, puis les résultats, discussions et conclusions des trois études réalisées. Respectivement, ces études consisteront en l'étude du fonctionnement intellectuel (étude 1), du profil neuropsychologique (étude 2) et des particularités psychologiques et comportementales (étude 3). Enfin, dans une discussion générale, nous discuterons l'ensemble des résultats et aborderons les apports, limites, ainsi que les perspectives qu'ouvre ce travail de recherche. Nous terminerons ce manuscrit par une conclusion générale.

Chapitre 1 : Le syndrome de Silver-Russell

Le syndrome de Silver-Russell (SSR, OMIM #180860, ORPHA#813) est un syndrome (épi)génétique rare qui se caractérise par un retard de croissance intra-utérin et post-natal sévère, une macrocéphalie relative à la naissance, un front proéminent pendant l'enfance, une asymétrie corporelle et des difficultés d'alimentation (Wakeling et al., 2017). Ce premier chapitre consiste à présenter et synthétiser les connaissances actuelles relatives au SSR. Les connaissances relatives aux aspects neuropsychologiques et comportementaux des personnes ayant un SSR seront abordées dans le chapitre 2.

1.1. Historique

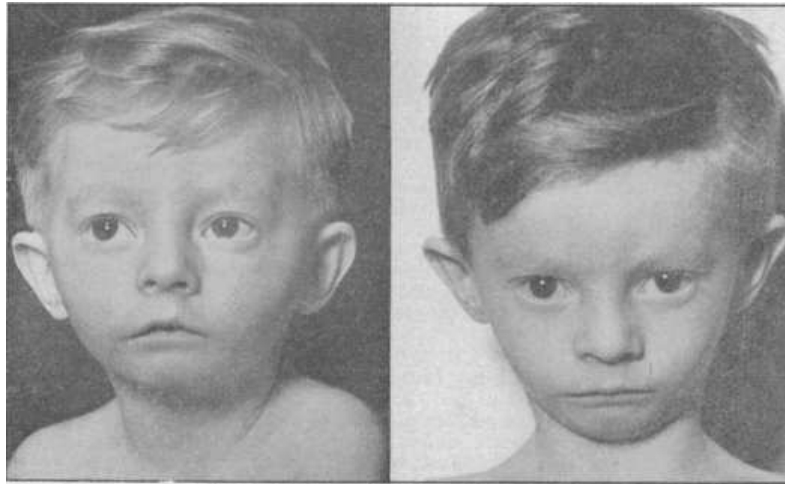
Le SSR est une pathologie dont les descriptions sont relativement récentes. En effet, les premières descriptions de ce syndrome ont été publiées au début des années 50, et ce, de façon indépendante par deux pédiatres, Henry K. Silver et Alexander Russell. Ces médecins ont notamment décrit des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (PAG) qui présentaient des caractéristiques communes (Russell, 1954 ; Silver et al., 1953).

En 1953, le pédiatre américain, Henry K. Silver publie avec ses collègues les données cliniques de deux enfants non apparentés : une petite fille âgée de 5 ans et demi et un petit garçon âgé de 6 ans. Ces deux enfants présentaient un faible poids et une petite taille à la naissance, un retard de croissance post-natal, un crâne qui paraissait large par rapport au reste du visage et du corps, ainsi qu'une croissance asymétrique de la moitié du corps (hémihypertrophie). D'autres caractéristiques étaient également décrites : une clinodactylie du cinquième doigt (petit doigt incurvé vers les autres) pour le garçon, et une tache café-au-lait sur l'abdomen pour la jeune fille.

Peu de temps après, Alexander Russell (1954), pédiatre anglais, présente indépendamment les symptômes cliniques de cinq autres enfants non apparentés (trois filles et deux garçons, âgés de 18 mois à 7 ans). Ces enfants présentaient des caractéristiques cliniques similaires telles qu'une petite taille à la naissance, une macrocéphalie relative, une dysmorphie cranio-faciale (un visage triangulaire avec un front proéminent, un petit menton, une large bouche aux fines lèvres et aux commissures tombantes ; voir figure 1.1.) et une clinodactylie du cinquième doigt. Deux de ces enfants présentaient également une asymétrie corporelle.

Figure 1.1.

Photographies de deux enfants porteurs d'un SSR présentés par le Dr Russell (1954)



À la suite de ces descriptions, plusieurs cas de syndrome de Silver (e.g., Reister & Scherz, 1964 ; Silver, 1964 ; Stool & Cohen, 1963) et de syndrome de Russell (e.g., Girard & Kaufman, 1965 ; Szalay, 1963) ont été rapportés dans la littérature médicale. Ces deux syndromes étaient différenciés par la présence (syndrome de Silver) ou l'absence (syndrome de Russell) d'une asymétrie corporelle chez les patients (Tanner & Ham, 1969).

Plus tard, les caractéristiques cliniques décrites par ces médecins ont été reconnues comme étant des variations cliniques d'un même syndrome appelé communément le syndrome de Silver-Russell (Black, 1961 ; Tanner et al., 1975). Depuis ces premières descriptions, plusieurs centaines de cas ont été rapportés dans la littérature scientifique internationale avec des manifestations phénotypiques et des étiologies variées.

1.2. Épidémiologie

Le SSR est une maladie rare dont la prévalence est généralement estimée entre 1 cas pour 30 000 personnes et 1 cas pour 100 000 personnes (Wakeling et al., 2017). Toutefois, les données d'une récente étude réalisée en Estonie laissent à penser que la fréquence du SSR pourrait avoir été grandement sous-estimée jusqu'à présent (Yakoreva et al., 2019). En effet, à partir d'analyses rétrospectives et prospectives, Yakoreva et ses collaborateurs (2019) ont estimé que la prévalence à la naissance des enfants nés vivants porteurs d'un SSR, diagnostiqués tant au niveau clinique que moléculaire, était de 1 cas sur 15 866 naissances entre

2004 et 2016. Lorsque seuls les enfants ayant un SSR confirmé au niveau moléculaire étaient pris en compte, la prévalence était alors de 1 cas pour 27 198 naissances. À titre de comparaison, les prévalences à la naissance d'autres syndromes génétiques sont présentées dans le tableau 1.1. En se basant sur ces données, le SSR serait plus fréquent que le syndrome de Beckwith-Wiedemann et le syndrome d'Angelman, deux autres maladies rares liées à l'empreinte parentale. Cependant, d'autres études restent néanmoins souhaitables afin de confirmer ces données dans d'autres pays et pour obtenir une prévalence mondiale consensuelle du SSR.

Tableau 1.1.

Prévalences à la naissance de maladies rares liées à l'empreinte parentale en Estonie entre 2004 et 2016 (Yakoreva et al., 2019)

| Maladies rares | Prévalence à la naissance |
|--------------------------------|----------------------------------|
| Syndrome de Silver-Russell | 1/15 866 |
| Syndrome de Prader-Willi | 1/13 599 |
| Syndrome d'Angelman | 1/27 198 |
| Syndrome de Beckwith-Wiedemann | 1/21 154 |

La fréquence du SSR semble plus élevée chez les enfants nés après l'utilisation de techniques de procréation médicalement assistée (PMA) par rapport aux enfants nés lors de grossesses spontanées (e.g., Cocchi et al., 2013 ; Kagami et al., 2007 ; Källén et al., 2005 ; Svensson et al., 2007 ; Uk et al., 2018 ; Wakeling et al., 2010). Plusieurs études ont rapporté que les techniques de PMA pouvaient entraîner des altérations épigénétiques causant des maladies rares liées à l'empreinte parentale (Fauque et al., 2008 ; Lazaraviciute et al., 2015). Toutefois, ce risque reste faible et les origines de cet accroissement ne sont pas encore bien identifiées. Elles pourraient résulter de l'effet ou de l'association de différents éléments : les stimulations hormonales (stimulations ovariennes), l'insémination artificielle de spermatozoïdes par micro-injection intra-cytoplasmique, la manipulation des ovules et des embryons, les causes d'infertilités, le milieu de culture des embryons et leur temps de maturation, leur cryo-préservation, etc. (Le Bouc et al., 2010).

La proportion des hommes et des femmes porteurs d'un SSR semble équivalente et la grande majorité des cas de SSR sont sporadiques ou non héréditaires (Binder et al., 2011 ; Netchine et al., 2007). Le risque de récurrence pour les grossesses futures est relativement faible pour les deux étiologies principales. Cependant, si la plupart des cas de SSR surviennent *de novo*, quelques cas de transmission familiale ont été constatés suite à une altération génétique telle que des duplications/délétions (K. Eggermann et al., 2016). Le risque de récurrence est alors de 50% selon la nature de l'altération génétique et le sexe du parent transmettant l'allèle altéré (voir Saal et al., 2019).

1.3. Étiologies

1.3.1. Quelques rappels

Pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le SSR, il convient de rappeler brièvement quelques notions de génétique. En règle générale, chaque individu possède 22 paires de chromosomes homologues, également appelés autosomes, et une paire de chromosomes sexuels. Toutes ces paires de chromosomes sont constituées d'un chromosome d'origine paternelle et d'un chromosome d'origine maternelle. Chaque chromosome se compose d'une molécule d'ADN qui constitue le support de nombreux gènes. Les gènes correspondent ainsi à des séquences d'ADN et sont toujours localisés au même endroit (locus) sur un chromosome donné. Les gènes sont également présents en double exemplaire, deux copies appelées « allèles », sur les autosomes. Ces deux allèles correspondent à deux versions d'un même gène, chacune héritée d'un des parents. Les allèles vont s'exprimer de façon différenciée en fonction de leur caractère dominant ou récessif : l'allèle est dominant lorsqu'il s'exprime dans l'organisme, cette expression peut s'observer au niveau phénotypique ; l'allèle est récessif lorsqu'il ne s'exprime pas en présence d'un allèle dominant. En cas d'anomalies sur un des allèles, le gène reste malgré tout fonctionnel grâce à la seconde copie disponible non altérée.

Pour un petit nombre de gènes, c'est l'origine parentale de l'allèle qui va déterminer son expression ou non : on parle d'empreinte génomique. L'empreinte génomique est un mécanisme épigénétique qui contrôle l'expression de certains gènes, les gènes soumis à l'empreinte parentale, et conduit à leur expression monoallélique. Les gènes soumis à empreinte sont généralement regroupés en domaines chromosomiques et régulés par des centres de

contrôle de l’empreinte (ICR, pour « *Imprinting Center Region* »). Ces régions sont méthylées de façon différente sur les deux allèles paternel et maternel. La méthylation est une modification épigénétique, c’est-à-dire une modification chimique de l’ADN, qui correspond à l’ajout d’un groupe de méthyl (CH₃) au brin d’ADN. Cet ajout empêche la fixation de protéines qui sont nécessaires à la transcription, à l’expression de certains gènes soumis à empreinte. Ce mécanisme épigénétique joue donc un rôle important dans l’expression et l’inactivation des gènes soumis à empreinte. Si un gène est soumis à empreinte paternelle, seul l’allèle maternel est exprimé. La copie paternelle est inactivée. Inversement, seul l’allèle paternel est exprimé lorsqu’un gène est soumis à empreinte maternelle (inactivation de l’allèle maternel).

L’expression des gènes soumis à empreinte est donc monoallélique. De ce fait, ces gènes sont plus vulnérables aux mutations génétiques ou aux modifications épigénétiques (Ishida & Moore, 2013). Ces anomalies peuvent conduire à des maladies associées à des troubles de la croissance, du métabolisme et du développement (T. Eggermann et al., 2015). Les quatre principales pathologies liées à des défauts d’empreinte parentale sont : le syndrome de Prader-Willi, le syndrome d’Angelman, le syndrome de Beckwith-Wiedemann et le SSR. Le SSR est une maladie liée à l’empreinte génomique dont l’étiologie est multiple. Plusieurs anomalies épigénétiques ou génétiques, que nous définirons dans la partie suivante, peuvent conduire au phénotype du SSR.

1.3.2. Un syndrome génétiquement hétérogène

Si les signes cliniques du SSR ont été décrits dès les années 50 (Russell, 1954 ; Silver et al., 1953), il faudra attendre 1995 puis 2005 pour que les deux principales étiologies du SSR soient identifiées (Gicquel et al., 2005 ; Kotzot et al., 1995).

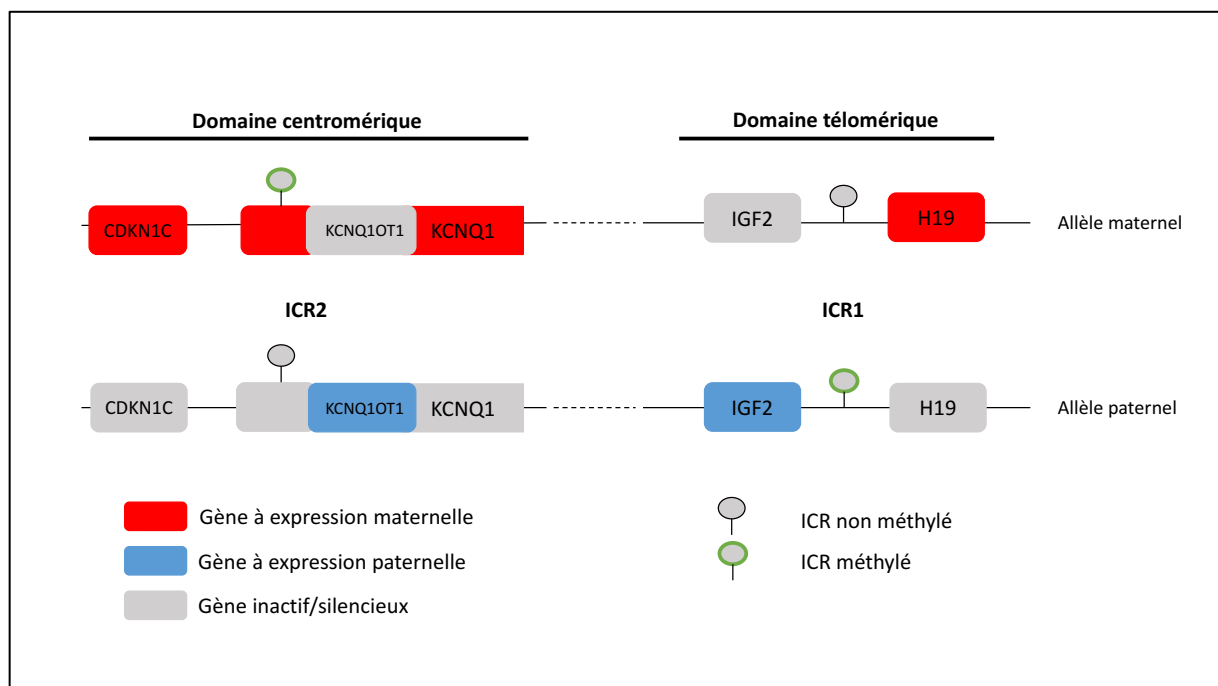
Disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 (mUPD7). En 1995, Kotzot et ses collaborateurs ont découvert la première et l’une des principales anomalies responsables du SSR : une mUPD7. Cette anomalie structurale s’observe chez environ 5 à 10% des personnes ayant un SSR (Kotzot et al., 1995 ; Netchine et al., 2007). Une disomie uniparentale se caractérise par la présence, de tout ou une partie (un segment), de deux chromosomes issus d’un seul et même parent. Lors d’une mUPD7, les deux copies du chromosome 7 proviennent de la mère. Il n’y a donc pas de contribution paternelle du chromosome 7. Le phénotype du SSR résulterait ainsi d’un déséquilibre ou de l’expression altérée d’un ou plusieurs gènes soumis à

empreinte (Wakeling et al., 2017). Actuellement, deux gènes soumis à empreinte sont pressentis pour être impliqués dans le SSR : le gène *GRB10* localisé dans la région 7p12 et le gène *MEST* situé dans la région 7q32 (K. Eggermann et al., 2016). Des recherches actives sont actuellement réalisées sur ces deux gènes pour comprendre leurs potentielles implications dans ce syndrome.

Anomalies (épi)génétiques de la région 11p15. Le SSR est également lié à plusieurs anomalies moléculaires localisées sur le chromosome 11 et plus spécifiquement dans la région p15.5 (11p15) (Wakeling et al., 2017). Cette région soumise à empreinte parentale comprend plusieurs gènes soumis à empreinte impliqués dans le contrôle de la croissance fœtale et dans le développement (DeChiara et al., 1990). La figure 1.2 illustre de façon schématique la région 11p15 et l'expression de ses gènes soumis à empreinte sur l'allèle maternel et paternel en situation normale.

Figure 1.2.

Illustration schématique de la région 11p15



Note. ICR = centre d'empreinte ; ICR1 = centre d'empreinte pour le domaine télomérique qui comporte les gènes *H19* et *IGF2* ; ICR2 = centre d'empreinte pour le domaine centromérique qui comporte les gènes *CDKN1C*, *KCNQ1*, et *KCNQ1OT1*.

La région 11p15 se compose de deux domaines d’empreinte contrôlés par un centre d’empreinte : « *H19/IGF2* : IG DMR »¹, également appelé ICR1 pour le domaine télomérique et « *KCNQ1COT1* : TSS DMR »² également appelé ICR2, pour le domaine centromérique. Chaque ICR régule respectivement les gènes *IGF2/H19* et les gènes *CDKN1C/KCNQ1COT1*. Les gènes *IGF2* et *KCNQ1COT1* sont des gènes à expression paternelle tandis que les gènes *H19* et *CDKN1C* sont des gènes à expression maternelle. Sur l’allèle maternel, ICR2 est méthylé tandis que ICR1 n’est pas méthylé. La méthylation d’ICR2 entraîne l’expression de *CDKN1C* et l’inhibition de *KCNQ1COT1* (gène inactif/silencieux). Sur le domaine télomérique, ICR1 n’est pas méthylé entraînant l’expression de *H19* et l’inhibition du gène *IGF2*. À l’inverse de l’allèle maternel, ICR2 n’est pas méthylé et ICR1 est méthylé sur l’allèle paternel. La méthylation d’ICR1 conduit à l’expression du gène *IGF2* et l’inhibition de *H19*. Le gène *IGF2* est un facteur de croissance fœtal considérable. ICR2 n’étant pas méthylé, cela induit l’expression de *KCNQ1COT1* et l’inhibition de *CDKN1C*.

La région 11p15 ainsi que ces groupes de gènes soumis à empreinte sont bien connus, car ils sont impliqués dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann. Classiquement, le syndrome de Beckwith-Wiedemann se caractérise par une croissance excessive, une macroglossie (une langue anormalement volumineuse), des défauts de la paroi abdominale, et un risque accru de tumeurs embryonnaires (Brioude et al., 2018). Le syndrome de Beckwith-Wiedemann résulte de troubles génétiques ou épigénétiques affectant la région 11p15. Parmi les troubles épigénétiques, on retrouve une perte fonctionnelle de la méthylation (hypométhylation) du centre d’empreinte maternel ICR2 dans 50% des cas et une hyperméthylation (gain de méthylation) du centre d’empreinte maternel ICR1 dans 5 à 10% des cas (K. Eggermann et al., 2016). Cette dernière anomalie entraîne la surexpression du gène *IGF2* (et donc une expression biallélique) et la diminution d’expression du gène *H19*.

En 2005, Gicquel et ses collaborateurs ont découvert que le SSR correspondait au syndrome miroir du syndrome de Beckwith-Wiedemann tant au niveau clinique (retard de croissance vs croissance excessive) que moléculaire. En effet, dans environ 40 à 60% des cas, le SSR résulte d’une perte fonctionnelle de méthylation du centre d’empreinte ICR1 sur le chromosome 11p15 (Gicquel et al., 2005 ; Netchine et al., 2007). L’hypométhylation d’ICR1

¹ *H19/IGF2* : IG DMR = *H19/IGF2* : InterGenic Differentially Methylated Region (IG-DMR).

² *KCNQ1COT1* : TSS DMR = *KCNQ1COT1* : Transcriptional Start Site (TSS) Differentially Methylated Region (DMR).

entraîne l'inhibition du gène *IGF2* et la surexpression du gène *H19*. Cette épimutation postzygotique surviendrait au cours du développement de l'organisme (T. Eggermann, 2005) et s'exprimerait en mosaïque. Autrement dit, cette anomalie de méthylation de la région 11p15 pourrait être présente dans certains tissus tels que les leucocytes ou fibroblastes cutanés et pas dans d'autres tissus (Pham et al., 2008).

D'autres altérations de la région 11p15 (e.g., mutation de *CDKN1C*, mutation d'*IGF2*, mUPD11, duplication maternelle des domaines ICR1 et ICR2, duplication/délétion touchant ICR1 ou ICR2) ont également été rapportées dans quelques cas (pour des revues, voir K. Eggermann et al., 2016 ; Wakeling et al., 2017). Dernièrement, Abi Habib et ses collaborateurs (2018) ont montré que dans quelques rares cas le SSR pouvait être causé par des mutations des gènes contrôlant l'expression de *IGF2*, tels que *HMGA2* situé sur le chromosome 12q14 et *PLAG1* localisé sur le chromosome 8q12. La perturbation de la voie HMGA2-PLAG1-IGF2 entraînerait une diminution de l'expression d'IGF2 et conduirait ainsi à un phénotype de SSR. Ce phénotype serait semblable à celui des individus porteurs d'un défaut épigénétique 11p15.

Autres anomalies. Des anomalies du chromosome 14q32, des disomies uniparentales maternelles du chromosome 16 (mUPD16) et des disomies uniparentales maternelles du chromosome 20 (mUPD20) sont associées à des phénotypes semblables à celui du SSR (Õunap, 2016). À titre d'exemple, le SSR partage des similitudes avec le syndrome de Temple. En effet, ces deux syndromes présentent plusieurs caractéristiques cliniques communes tels qu'un retard de croissance intra-utérin et post-natal, une puberté précoce et des difficultés d'alimentation pendant la petite enfance. Le syndrome de Temple est secondaire à des anomalies de la région 14q32.2. Cette région soumise à empreinte parentale est constituée du domaine MEG3/DLK1 : IG-DMR qui est méthylé sur l'allèle paternel et non-méthylé sur l'allèle maternel. La méthylation de ce domaine entraîne l'expression des gènes *DLK1*, *RTL1* et *DIO3* tandis que les gènes *MEG3* et *MEG8* sont exprimés seulement lorsque le domaine n'est pas méthylé. Ce syndrome peut ainsi résulter d'une disomie uniparentale maternelle du chromosome 14, d'une délétion paternelle du domaine MEG3/DLK1 : IG-DMR ou d'une perte de méthylation de ce domaine sur l'allèle paternel. L'hypométhylation du domaine MEG3/DLK1 paternel va affecter l'expression des gènes de la région 14q32.2, mais également des gènes situés sur d'autres locus. En effet, une récente étude a démontré que cette hypométhylation pouvait perturber de façon indirecte l'expression de plusieurs gènes, dont des gènes impliqués dans la croissance tels que

IGF2 (Abi Habib et al., 2019). Le SSR et le syndrome de Temple partageraient ainsi l'expression diminuée du gène *IGF2* qui pourrait expliquer le chevauchement clinique observé entre ces deux syndromes. Certains auteurs considèrent que les anomalies du chromosome 14q32 pourraient, peut-être un jour, être estimées comme une des causes possibles de SSR (Geoffron et al., 2018).

Toutefois, malgré les nombreux progrès réalisés dans les domaines de la génétique, l'épigénétique et la génomique, la cause du SSR demeure encore inconnue dans environ 30 à 40% des cas. Le diagnostic du SSR repose donc avant tout sur des signes cliniques.

1.4. Sémiologie clinique

1.4.1. Critères diagnostiques

Le diagnostic clinique du SSR, possible dès les premières années de vie (Wakeling et al., 2017), repose sur l'association de plusieurs caractéristiques. Depuis les premières descriptions du syndrome par Silver et ses collègues (1953) et Russell (1954), plusieurs systèmes de notation ont été proposés pour faciliter le diagnostic clinique du SSR (Bartholdi et al., 2009 ; Dias et al., 2013 ; Lai et al., 1994 ; Netchine et al., 2007 ; Price et al., 1999). Le tableau 1.2 présente les critères communs à ces systèmes de notation clinique.

Tableau 1.2.

Critères cliniques utilisés par les différents systèmes de notation pour établir le diagnostic clinique de SSR (tableau adapté de Öunap, 2016)

| Critères cliniques | Systèmes de notation clinique |
|---|--------------------------------------|
| Petit pour l'âge gestationnel (taille et/ou poids de naissance ≤ -2 écarts-types par rapport à la moyenne) | 1, 2, 3, 4, 5 |
| Retard de croissance post-natal (taille ≤ -2 écarts-types par rapport à la moyenne ou ≤ -2 écarts-types après l'âge de 2 ans) | 1, 2, 3, 4, 5 |
| Macrocéphalie relative à la naissance | 2, 3, 4, 5 |
| Phénotype facial classique (comprenant différentes caractéristiques ou un front proéminent seulement) | 1, 2, 3, 4 |
| Asymétrie (du corps, de la face et/ou des membres) | 1, 2, 3, 4, 5 |
| Clinodactylie | 1, 4 |
| Anomalies génitales (e.g., cryptorchidie, hypospadias) | 4 |
| Difficultés d'alimentation | 3 |
| Développement cognitif normal | 4 |
| Autres (brachydactylie, une syndactylie des orteils, une hernie inguinale, tâches café-au-lait) | 4 |

Note. Cinq systèmes de notation clinique du SSR sont présentés : 1 = Lai et al., 1994 ; 2 = Price et al., 1999 ; 3 = Netchine et al., 2007 ; 4 = Bartholdi et al., 2009 ; 5 = Dias et al., 2013.

En 2015, Azzi et ses collaborateurs ont proposé un nouveau score clinique de diagnostic appelé « *the Netchine-Harbison clinical scoring system* » (NH-CSS). Ce score clinique, établi à partir de données prospectives, comprend six critères : naître PAG ; présenter un retard de croissance post-natal ; une macrocéphalie relative à la naissance ; un front proéminent pendant la petite enfance ; une asymétrie corporelle ; et des difficultés d'alimentation et/ou un faible indice de masse corporelle. La définition de ces critères est développée dans le tableau 1.3.

Tableau 1.3.*Définition des critères cliniques du NH-CSS (Wakeling et al., 2017)*

| Critères cliniques | Définition |
|--|--|
| Petit pour l'âge gestationnel | Taille et/ou poids de naissance $\leq - 2$ écarts-types pour l'âge gestationnel |
| Retard de croissance post-natal | Taille à 24 mois (+/- 1 mois) $\leq - 2$ écarts-types ou taille $\leq - 2$ écarts-types par rapport à la taille cible calculée en fonction de la taille des parents |
| Macrocéphalie relative à la naissance | Périmètre crânien à la naissance $\geq 1,5$ écart-type au-dessus de la taille et/ou du poids en écart-type |
| Front proéminent | Front saillant en avant du massif facial vu de profil (entre 1 et 3 ans) |
| Asymétrie corporelle | Asymétrie de longueur des jambes $\geq 0,5$ cm ou des bras, ou asymétrie de longueur des jambes $< 0,5$ cm avec au moins deux autres parties du corps asymétriques |
| Difficultés d'alimentation et/ou un faible IMC | IMC $\leq - 2$ écarts-types à 24 mois et/ou difficultés d'alimentation nécessitant l'utilisation d'une nutrition entérale ou de cyproheptadine pour stimuler l'appétit |

Note. NH-CSS = the Netchine-Harbison clinical scoring system ; IMC = Indice de masse corporelle.

Ce score clinique a l'avantage de présenter une bonne sensibilité et valeur prédictive négative. En effet, comparé au système de Netchine et ses collègues (2007) et au « *Birmingham SRS screening score* » (Dias et al., 2013), la sensibilité du NH-CSS est de 98% contre 91,5% pour le score clinique de Netchine et ses collègues (2007) et 84% pour le « *Birmingham SRS screening score* ». Autrement dit, lorsque la personne a un SSR, il y a 98% de chance que le score clinique NH-CSS soit positif (présence d'au moins quatre critères sur six). De même, la valeur prédictive négative du NH-CSS est de 89% contre 71% pour le score clinique de Netchine et ses collègues (2007) et 56% pour le « *Birmingham SRS screening score* ». Il y a 89% de chance qu'une personne n'ait pas le SSR, si le score clinique du NH-CSS est négatif (présence de trois critères ou moins sur six). Les trois scores ont une valeur prédictive positive similaire (comprise entre 76,6% et 78%). Pour le NH-CSS, il y a 76,7% de chance que la

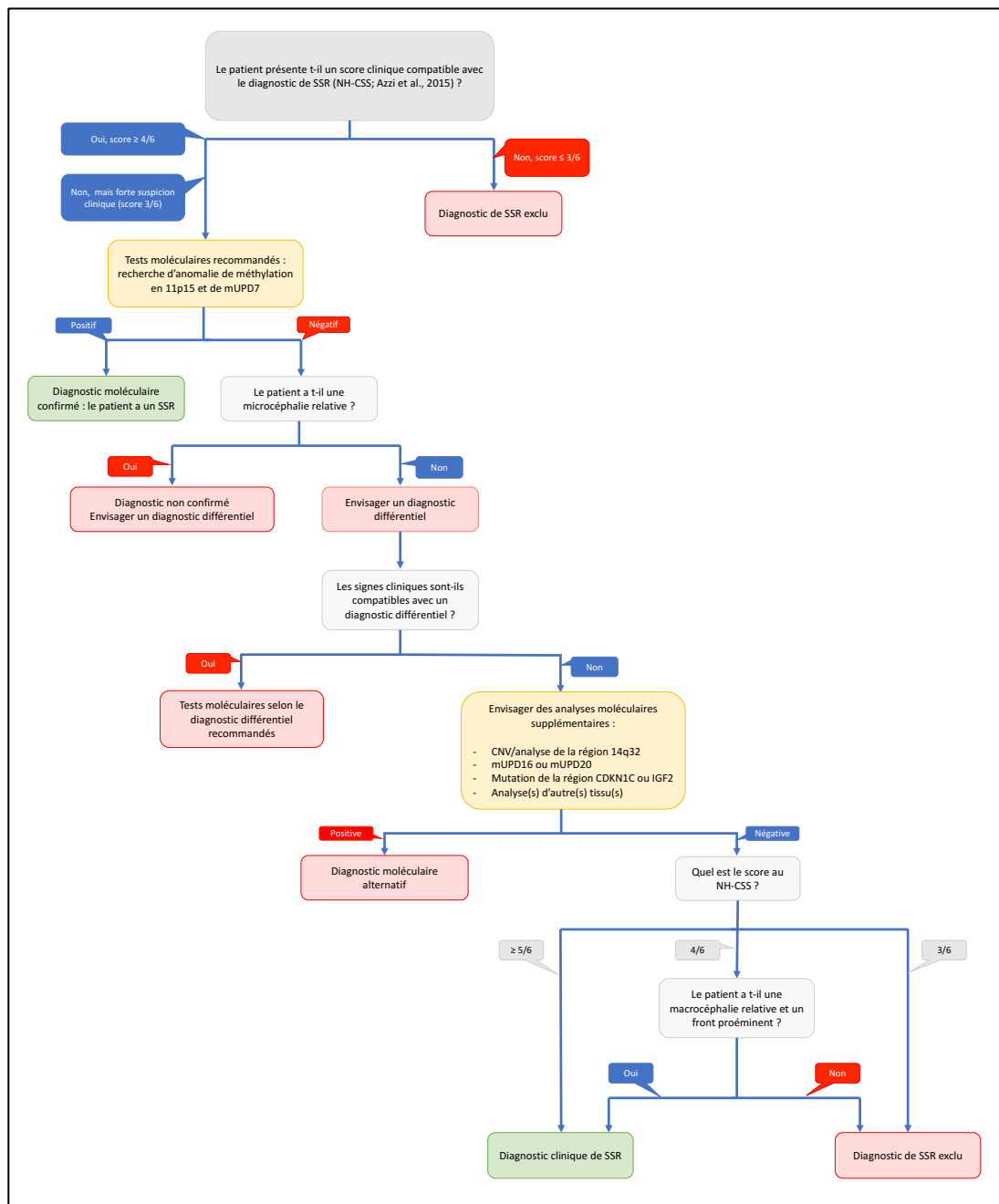
personne présente réellement un SSR si le score clinique est positif. En revanche, le score du NH-CSS présente une plus faible spécificité (36%) par rapport à ces deux autres systèmes (45,5% pour le Netchine et ses collègues (2007) et 45% pour le « *Birmingham SRS screening score* »). Cette faible spécificité signifie qu'il y a un risque de faux positif lorsque le diagnostic de SSR est basé uniquement sur ce score clinique. Il est donc nécessaire de confirmer ce diagnostic clinique par des tests moléculaires.

Lorsque les résultats des tests moléculaires sont négatifs, le diagnostic clinique de SSR est objectivé chez les individus présentant au moins quatre critères parmi les six, dont le front proéminent et la macrocéphalie relative à la naissance (Wakeling et al., 2017). Ces deux caractéristiques semblent notamment distinguer les personnes porteuses d'un SSR des individus nés PAG sans SSR (Netchine et al., 2007). Le diagnostic clinique de SSR n'est également retenu que lorsque les diagnostics différentiels ont été écartés tels qu'un déficit en hormone de croissance, un syndrome de Bloom, un syndrome 3M (pour une revue, voir Saal et al., 2019). La figure 1.3 présente la démarche du diagnostic de SSR.

En 2017, 36 professionnels internationaux experts du SSR ainsi que six représentants de patients se sont réunis afin d'échanger sur le diagnostic clinique, le diagnostic moléculaire et la prise en charge thérapeutique des personnes ayant un SSR. Au terme de ces échanges, le premier consensus international sur le diagnostic et la prise en charge du SSR a été publié (Wakeling et al., 2017). Parmi les 71 recommandations adoptées dans ce consensus, les spécialistes du SSR recommandent d'utiliser le NH-CSS pour établir le diagnostic clinique de SSR. Depuis la publication du consensus, le NH-CSS a amplement été utilisé dans les recherches cliniques comme critère d'inclusion/d'exclusion des participants (e.g., Binder et al., 2017 ; Giabicani et al., 2019 ; Goedegebuure et al., 2018). Une récente étude a toutefois démontré que certains des critères diagnostiques du NH-CSS typiques de l'enfance (tels que la macrocéphalie relative, les difficultés d'alimentation et le front proéminent) n'étaient plus des critères distinctifs du SSR à l'âge adulte (Lokulo-Sodipe et al., 2020). Par exemple, les caractéristiques faciales s'atténuent avec l'âge et sont ainsi moins caractéristiques chez l'adulte. Pour poser le diagnostic clinique de SSR à l'âge adulte, il est donc nécessaire, dans la mesure du possible, d'accéder aux paramètres de croissance à la naissance et au cours des deux premières années, et d'obtenir des photographies du visage du patient à l'âge de 1 à 3 ans. Toutefois, ces informations étant difficiles à retrouver, une confirmation moléculaire peut être nécessaire.

Figure 1.3.

Arbre décisionnel diagnostique (traduit en français de Wakeling et al., 2017)



Note. SSR = Syndrome de Silver-Russell ; NH-CSS = the Netchine-Haribson clinical scoring system ; mUPD7 = Disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 ; CNV = Copy Number Variants³ ; mUPD16 = Disomie uniparentale maternelle du chromosome 16 ; mUPD20 = Disomie uniparentale maternelle du chromosome 20.

³ Ce sont des micro-remaniements chromosomiques correspondant à des délétions ou duplication du génome. Les CNVs représentent une part importante de la variabilité génétique chez l'Homme et les animaux. En effet, à cause des CNVs, le nombre de copies de certains segments d'ADN ou gènes varie dans le génome.

1.4.2. Caractéristiques cliniques

Le SSR associe un ensemble de caractéristiques cliniques typiques inhérentes aux critères diagnostiques du NH-CSS (Azzi et al., 2015), mais également d'autres signes cliniques additionnels. Ces particularités semblent plus fréquentes chez les individus ayant un SSR par rapport aux personnes nées PAG sans SSR (pour une revue, voir Wakeling et al., 2017).

1.4.2.1. Caractéristiques physiques

Un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Un RCIU⁴ se définit par un poids fœtal estimé sous le seuil du 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2019). Cet arrêt ou ralentissement de la croissance doit être objectivé par plusieurs mesures échographiques réalisées à plusieurs semaines d'intervalles. Si un RCIU peut déjà être repéré au cours du second trimestre, le diagnostic de RCIU est généralement posé lors du troisième trimestre de grossesse (T. Eggermann et al., 2016). La détection d'un RCIU entraîne une surveillance renforcée de la grossesse, car un RCIU est associé à une morbi-mortalité péri et post-natale augmentée (Salomon & Malan, 2014).

Dans la majorité des cas de SSR, un retard de croissance intra-utérin (RCIU) est détecté au cours de la grossesse. À partir des données recueillies auprès des mères, des chercheurs ont retrouvé qu'un RCIU était suspecté dans environ 89% des cas de SSR avec épimutation de la région 11p15 et dans 70% des cas de SSR avec mUDP7 (Wakeling et al., 2010). En général, le RCIU était détecté vers 23 semaines d'aménorrhée. Bien souvent, seules deux caractéristiques du SSR, le RCIU et une macrocéphalie relative, sont détectées lors des échographies fœtales (T. Eggermann et al., 2016). En général, en cas de RCIU, des examens supplémentaires sont réalisés pour chercher le ou les facteurs à l'origine de ce défaut de croissance : des facteurs maternels (e.g., le tabagisme), des facteurs liés au placenta ou au cordon ombilical, ou des facteurs fœtaux tels que des anomalies chromosomiques par amniocentèse (Salomon & Malan, 2014). Cependant, dans le cas du SSR, le diagnostic prénatal reste complexe et difficile (T. Eggermann et al., 2016).

⁴ Actuellement, il n'existe pas de définition consensuelle du RCIU. Dans cette thèse, nous avons fait le choix de nous référer à la définition proposée par le collège américain de gynécologie-obstétrique (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2019) comme Wakeling et ses collaborateurs (2017).

Petit pour l'âge gestationnel (PAG). Un nourrisson ayant un RCIU présente dans la plupart des cas un PAG à la naissance. Un PAG se définit par une taille et/ou un poids inférieur d'au moins 2 écarts-types pour l'âge gestationnel à la naissance (Clayton et al., 2007). Le dépistage est basé sur une anthropométrie précise du poids, de la taille et du périmètre crânien à la naissance et des données de la population de référence. La majorité des personnes avec un SSR naît SGA (Wakeling et al., 2017). Dans une étude réalisée par Azzi et al. (2015), 93% des personnes ayant un SSR présentaient un PAG à la naissance (100% des cas d'anomalie de méthylation de la région 11p15 et 72,7% des cas de mUPD7). Dans cette étude, le poids moyen de naissance des individus ayant un SSR dû à une hypométhylation de la région 11p15 était de $-3,16$ écarts-types et $-2,28$ écarts-types pour ceux ayant une mUPD7. La taille moyenne à la naissance était également inférieure à -2 écarts-types pour les deux étiologies : $-4,51$ écarts-types pour les individus ayant une perte de méthylation de la région 11p15 et $-2,55$ écarts-types pour ceux ayant une mUPD7.

Retard de croissance post-natal. Un retard de croissance ou « une petite taille » se définit par une taille se situant à -2 écarts-types de la taille moyenne pour un âge, un sexe et une population de référence (Édouard & Tauber, 2012). L'interprétation de cette donnée prend en compte la taille cible, autrement dit le potentiel statural génétique de l'enfant, qui est calculée à partir de la taille des parents biologiques. Dans la majorité des cas, les enfants nés PAG vont spontanément rattraper leur retard de croissance dans les premières années de vie (Clayton et al., 2007). Par contre, les enfants ayant un SSR ne vont pas présenter de rattrapage de la croissance. Même si leur vélocité de croissance est normale (Saal et al., 2019), les enfants ayant un SSR vont rester de petite taille par rapport aux autres enfants. À titre d'exemple, Azzi et al. (2015) ont relevé qu'à 24 mois de vie, les enfants ayant un SSR présentaient en moyenne une taille inférieure à -3 écarts-types. À l'âge adulte, leur taille reste relativement réduite par rapport aux autres adultes PAG. Dans la première cohorte historique du syndrome, Wollmann et al. (1995) ont rapporté une taille moyenne spontanée⁵ de 139,9 cm (-9 écarts-types) pour les femmes et 151,2 cm ($-7,8$ écarts-types) pour les hommes présentant un phénotype de SSR.

Le consensus international sur la prise en charge thérapeutique du SSR recommande la prescription d'un traitement par hormone de croissance chez les personnes ayant un SSR, et ce

⁵ Dans cette étude, les patients n'avaient pas bénéficié de traitements médicaux pour améliorer leur taille et le SSR reposait sur un diagnostic clinique.

dès le plus jeune âge (Wakeling et al., 2017). En France, l'hormone de croissance (en anglais GH pour « *Growth Hormone* ») est principalement prescrite à des enfants qui présentent un déficit en GH. Elle peut également être indiquée pour les enfants non déficitaires, nés PAG et n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus (D'Andon et al., 2011). Cette indication est également appliquée dans plusieurs pays dont les États-Unis, l'Allemagne, l'Italie et le Royaume-Uni. La majorité des personnes ayant un SSR bénéficie ainsi d'un traitement par GH pour cette indication PAG. Le traitement par GH va permettre d'améliorer la croissance chez la plupart des enfants ayant un SSR. Des chercheurs ont notamment relevé un gain de taille de 1,30 écart-type chez des personnes ayant bénéficié d'un traitement par GH (Smeets et al., 2016b). Au Royaume-Uni, Ballard et al. (2019) ont rapporté une taille finale moyenne de 152,90 cm (- 1,81 écart-type) chez des femmes et 160,25 cm (- 2,63 écarts-types) chez des hommes porteurs d'un SSR et ayant été traités par GH pendant l'enfance. Cependant, l'âge du début du traitement et la durée du traitement par GH n'étaient pas précisés dans l'étude.

Caractéristiques cranio-faciales. À la naissance, les nouveau-nés porteurs d'un SSR présentent une tête volumineuse par rapport au reste de leur corps. En effet, à la différence de leur petite taille et de leur faible poids, leur périmètre crânien est relativement « normal ». On parle alors de macrocéphalie relative à la naissance. Celle-ci se définit plus précisément par un périmètre crânien supérieur ou égal à 1,5 écart-type au-dessus de la taille et/ou du poids en écart-type (Wakeling et al., 2017). Le périmètre crânien à la naissance est préservé dans 70 à 100% des cas (Bruce et al., 2009 ; Fuke et al., 2013 ; Netchine et al., 2007 ; Wakeling et al., 2010). À titre d'exemple, dans l'étude d'Azzi et al. (2015), le périmètre crânien moyen à la naissance était de - 0,68 écart-type pour les enfants porteurs d'une anomalie de méthylation de la région 11p15 et de - 0,46 écart-type pour ceux ayant une mUPD7.

En plus de la macrocéphalie relative, les enfants porteurs d'un SSR présentent des caractéristiques faciales. Comme décrit par Russell (1954), ces enfants ont un petit visage triangulaire et un front proéminent pendant la petite enfance. Un front large et bombé est notamment retrouvé chez environ 90% des enfants porteurs d'un SSR (Azzi et al., 2015 ; Fuke et al., 2013). Cette caractéristique est particulièrement visible entre l'âge d'un an et trois ans, puis s'atténue avec l'âge. Ces enfants présentent généralement une large bouche aux coins tombants et aux lèvres minces, des oreilles implantées plus bas et en rotation postérieure (Wakeling et al., 2017).

Des anomalies maxillo-faciales sont également fréquentes dans ce syndrome. En effet, les enfants ayant un SSR ont souvent un petit menton pointu qui peut être associé à une micrognathie, une rétrognathie⁶, une supraclusion⁷ ou un chevauchement des dents (Bergman et al., 2003 ; Hodge et al., 2015). Dernièrement, Giabicani et al. (2019) ont identifié des troubles respiratoires du sommeil, et plus particulièrement des apnées obstructives et centrales du sommeil chez 74% de leurs participants. Ces troubles respiratoires du sommeil pourraient être occasionnés par une hypotonie et un rétrécissement des voies respiratoires supérieures causées par les anomalies maxillo-faciales présentes dans le SSR. Un traitement orthodontique, voire une intervention chirurgicale, peut permettre de traiter certaines de ces particularités maxillo-faciales (Vo Quang et al., 2019).

Anomalies orthopédiques. Dès les premières descriptions du syndrome, plusieurs anomalies orthopédiques ont été signalées. Silver et ses collègues (1953) avaient notamment rapporté une asymétrie corporelle chez deux enfants. Depuis, plusieurs études ont montré qu'une asymétrie corporelle est fréquente dans le SSR (Azzi et al., 2015 ; Fuke et al., 2013). Celle-ci semble plus fréquente chez les personnes ayant une hypométhylation de la région 11p15 (77,4%) que chez celles qui ont une mUPD7 (29%) (Wakeling et al., 2017). Une asymétrie corporelle se définit par une différence de longueurs ($\geq 0,5$ cm) entre les deux membres inférieurs ou les deux membres supérieurs, ou par une légère asymétrie de longueur des jambes ($< 0,5$ cm) associée à au moins deux autres parties du corps asymétriques (Wakeling et al., 2017). Généralement, l'asymétrie de longueur des membres est secondaire à une hémihypertrophie corporelle. Lorsque l'asymétrie des membres est importante, une chirurgie d'allongement des membres peut être proposée à la fin de la croissance (Goldman et al., 2013). Les adultes ainsi que les enfants ayant un SSR peuvent également présenter des déformations de la colonne vertébrale telles qu'une scoliose et/ou une cyphose (21,5%) (Yamaguchi et al., 2015). Des anomalies des mains et des pieds ont également été rapportées dans le SSR : une clinodactylie et/ou une brachydactylie⁸ du cinquième doigt (74,6%), une syndactylie des orteils⁹ (29,9%) et un talon proéminent (44,3%) (Wakeling et al., 2017).

⁶ Une micrognathie correspond à une mâchoire inférieure de petite taille. Lorsque la mâchoire inférieure est également en retrait par rapport à la mâchoire supérieure, on parle de rétrognathie.

⁷ Une supraclusion signifie que les incisives supérieures masquent les incisives inférieures.

⁸ Une brachydactylie du doigt correspond à un doigt qui est disproportionnellement court.

⁹ Une syndactylie des orteils correspond à la fusion partielle ou complète de deux orteils ou plus.

1.4.2.2. Difficultés alimentaires et troubles gastro-intestinaux

À la naissance, les nouveau-nés ayant un SSR présentent un retard staturo-pondéral important qui peut être majoré par une malnutrition/dénutrition. La majorité des individus ayant un SSR manifeste des difficultés d'alimentation sévères pendant la petite enfance (Marsaud et al., 2015). Lors des premiers mois de vie, les mères décrivent notamment des nouveau-nés qui n'ont pas faim, ne réclament pas à manger, prennent des petites quantités de lait, et ce, de façon fractionnée. Plus tard, les difficultés d'alimentation se manifestent par un manque d'appétit, des troubles de l'oralité (e.g., aversion pour certains aliments, textures, odeurs) et une dysfonction oro-motrice (i.e., des difficultés à utiliser les lèvres, la langue et/ou la mâchoire) (Blissett et al., 2001 ; Marsaud et al., 2015). Ces différents éléments peuvent occasionner un apport énergétique insuffisant chez ces enfants. Dernièrement, Giabiconi et al. (2019) suggèrent que des perturbations hypothalamiques pourraient être responsables des difficultés d'alimentation observées dans le SSR. En parallèle de ces difficultés d'alimentation, les enfants ayant un SSR souffrent fréquemment de troubles gastro-intestinaux qui peuvent également influencer la prise alimentaire : des troubles de la vidange gastrique entraînant des vomissements et des reflux gastro-œsophagiens sévères ou une malrotation gastro-intestinale (Anderson et al., 2002 ; Blissett et al., 2001 ; Marsaud et al., 2015).

L'association des difficultés d'alimentation et des troubles gastro-intestinaux peut conduire à un état de malnutrition/dénutrition chez les enfants ayant un SSR. Cette dénutrition peut compromettre le potentiel de croissance de ces enfants, mais aussi entraîner des hypoglycémies plus ou moins sévères. En effet, de par leur petite corpulence et leur faible masse musculaire, les enfants porteurs d'un SSR sont plus à risque de faire des hypoglycémies en cas de jeûne (Wakeling et al., 2017). Des mesures nutritionnelles (e.g., enrichissement nutritionnel, fractionnement des repas avec des collations régulières) et la prise en charge des troubles gastro-intestinaux permettent d'améliorer l'état nutritionnel des enfants et ainsi de prévenir les malaises hypoglycémiques (Wakeling et al., 2017). L'utilisation de certains traitements médicaux peut également avoir des effets bénéfiques : la cyproheptadine (Périactine®) et un traitement par GH peuvent permettre d'améliorer le poids et la taille des jeunes en stimulant leur appétit (Lemoine et al., 2018 ; Wakeling et al., 2017). Le traitement par GH permet également d'améliorer l'état nutritionnel et de prévenir les hypoglycémies en augmentant la masse musculaire des personnes (Schweizer et al., 2008). Néanmoins, en cas de difficultés d'alimentation sévères, une nutrition entérale par sonde naso-gastrique, gastrostomie, ou sonde

gastro-jéjunale peut-être nécessaire et utilisée de façon transitoire pour prévenir la survenue d'une dénutrition et/ou d'hypoglycémie (Wakeling et al., 2017).

1.4.2.3. Troubles génitaux et pubertaires

Plusieurs anomalies génitales ont été rapportées chez les nouveau-nés ayant un SSR, en particulier chez ceux porteurs d'une hypométhylation de la région 11p15. Chez les garçons, des cryptorchidies (un ou les deux testicules ne sont pas descendues dans le scrotum) et des hypospadias (malformation de l'urètre) sont fréquents. À titre d'exemple, Azzi et al. (2015) rapportaient des anomalies des organes génitaux chez 14 des 29 garçons de leur étude (12 garçons présentaient une perte de méthylation de la région 11p15). Les anomalies génitales sont plus rares chez les filles, mais quelques cas de syndrome de Mayer-Rokitanski-Küster-Hauser ont été observés (Bellver-Pradas et al., 2001 ; Bruce et al., 2009). Ces jeunes filles présentaient notamment une aplasie ou hypoplasie congénitale de l'utérus et des malformations du vagin, signes caractéristiques d'un syndrome de Mayer-Rokitanski-Küster-Hauser (Morcel et al., 2007).

Un adrénarce précoce et accéléré est également fréquent dans le SSR, et plus particulièrement chez les enfants ayant une anomalie de méthylation de la région 11p15 (Binder et al., 2017). Ces enfants peuvent notamment développer de façon précoce des signes de pré-puberté tels que la sécrétion d'androgènes et l'apparition de la pilosité. Ils peuvent également débiter leur puberté centrale assez tôt (Wakeling et al., 2017). Lors du développement pubertaire normal, les jeunes filles commencent leur puberté entre 8 et 13 ans, et les garçons entre 9 et 14 ans. Dans une récente étude, l'âge moyen du début de la puberté centrale était de 9 ans pour les filles et 10 ans pour les garçons ayant un SSR (Canton et al., 2016). Les enfants porteurs d'un SSR qui présentent un adrénarce précoce ont tendance à commencer leur puberté plus tôt (Wakeling et al., 2017). Cette puberté avancée peut accélérer l'avancement de l'âge osseux et ainsi réduire la période de croissance et la poussée de croissance habituellement observée lors de la puberté. Par conséquent, le potentiel de croissance de l'enfant est réduit ainsi que le gain de taille espéré lors du traitement par GH (Wakeling et al., 2017). Dans certains cas, la puberté peut être retardée ou freinée grâce à l'utilisation d'un traitement par analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (en anglais GnRHa pour « *Gonadotropin-Releasing Hormone analogue* »).

1.4.2.4. Troubles métaboliques à l'âge adulte

Selon la « Barker hypothesis » également nommée « fetal origins of adult disease » (Barker, 2004), des perturbations survenues au début du développement, en particulier au cours du développement fœtal, pourraient entraîner des changements physiologiques et métaboliques au long terme (Calkins & Devaskar, 2011). Ces changements entraîneraient une augmentation du risque de maladie à l'âge adulte. Il semblerait notamment qu'un faible poids à la naissance augmente le risque de voir apparaître à l'âge adulte des troubles métaboliques tels qu'une hypertension, un diabète de type 2, des maladies coronariennes, une hypercholestérolémie (taux élevés de cholestérol dans le sang), ou une obésité.

Pour le SSR, peu d'études ont été publiées sur le devenir à l'âge adulte des personnes ayant un SSR. Toutefois, les quelques rares études existantes ont rapporté des troubles métaboliques chez des adultes : des pré-diabètes ou des diabètes, des hypercholestérolémies, et des cas d'obésité (Patti et al., 2018 ; Plotts & Livermore, 2007 ; Price et al., 1999 ; Searle & Johnson, 2016 ; Takenouchi et al., 2015). Quelques cas de diabète de type 2 ont également été rapportés chez des adolescents âgés de 15 et 17 ans (Bellver-Pradas et al., 2001 ; Mosbah et al., 2017). Chez les adultes, d'autres anomalies sont également observées comme des hyperuricémies (taux élevés d'acide urique dans le sang), des microalbuminuries (taux anormal d'albumine dans les urines), ou des déficiences en testostérone (Searle & Johnson, 2016 ; Takenouchi et al., 2015).

1.4.3. Corrélation génotype-phénotype

Le SSR est un syndrome cliniquement et génétiquement hétérogène. Si les caractéristiques cliniques du SSR sont communes à l'ensemble de ses génotypes, plusieurs d'entre elles semblent toutefois plus fréquentes dans certaines étiologies.

Dès 2001, Hannula et ses collègues (2001) observaient que les individus porteurs d'une mUPD7 présentaient de façon moins fréquente certaines caractéristiques du SSR. Par exemple, ils ne présentaient pas ou peu de caractéristiques cranio-faciales (un léger visage triangulaire et pas de micrognathie). Plus tard, des études portant sur les corrélations génotype-phénotype ont confirmé ces observations (Azzi et al., 2015 ; Bartholdi et al., 2009 ; Binder et al., 2008 ; Bruce et al., 2009 ; Fuke et al., 2013 ; Netchine et al., 2007 ; Wakeling et al., 2010). Les individus ayant une hypométhylation de la région 11p15 ont tendance à avoir une taille et un poids

inférieurs à la naissance, une asymétrie corporelle, et des anomalies congénitales plus fréquentes que les personnes ayant une mUPD7 (Wakeling et al., 2017). Bruce et ses collègues (2009) suggèrent que la sévérité du phénotype clinique pourrait être corrélée au degré de perte de la méthylation de la région 11p15 et donc de *H19*. À l'inverse, les personnes ayant une mUPD7 présentaient plus fréquemment des troubles neurocognitifs et comportementaux (Azzi et al., 2015 ; Bruce et al., 2009 ; Fuke et al., 2013 ; Wakeling et al., 2010). Néanmoins, les individus porteurs d'hypométhylation de la région 11p15 ne semblent pas exempts de ces troubles.

Afin d'apporter un éclairage plus complet sur ce point, le prochain chapitre sera consacré à la présentation des connaissances existantes sur les particularités cognitives, psychologiques et comportementales des personnes ayant un SSR.

Synthèse : Le syndrome de Silver-Russell

Historiquement, le syndrome de Silver-Russell a été décrit pour la première fois, et ce de façon indépendante, par deux pédiatres, Henry K. Silver (1953) et Alexander Russell (1954). Plus tard, les deux tableaux cliniques décrits par ces médecins ont été reconnus comme étant des variations cliniques d'un même syndrome : le syndrome de Silver-Russell (SSR).

Le SSR est une maladie rare qui se caractérise par l'association d'un retard de croissance intra-utérin et post-natal sévère, un périmètre crânien relativement préservé à la naissance, un front proéminent pendant l'enfance, une asymétrie corporelle et des difficultés d'alimentation (Wakeling et al., 2017). Le diagnostic clinique du SSR repose sur la présence d'au moins quatre de ces six critères du score clinique de Netchine et Harbison (NH-CSS ; Azzi et al., 2015). Outre une croissance limitée, les personnes ayant un SSR peuvent présenter des caractéristiques cranio-faciales, des anomalies orthopédiques, des difficultés d'alimentation, des troubles gastro-intestinaux, des troubles génitaux et pubertaires (Wakeling et al., 2017). Ces personnes semblent également courir un plus grand risque de développer des maladies chroniques comme un diabète ou des maladies cardiovasculaires à l'âge adulte (Takenouchi et al., 2015). Ces caractéristiques et troubles peuvent se manifester de manière variable d'une personne à l'autre.

Le SSR est un trouble de l'empreinte causé par des anomalies génétiques ou épigénétiques sur des régions contenant des gènes soumis à empreinte. Les principales anomalies identifiées à ce jour sont une disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 (mUPD7) dans 5 à 10% des cas et un défaut de méthylation au locus *IGF2/H19* dans la région 11p15.5 sur le chromosome 11 dans 40 à 60% des cas (Gicquel et al., 2005 ; Kotzot et al., 1995 ; Netchine et al., 2007).

Le SSR est ainsi un syndrome cliniquement et génétiquement hétérogène. Les personnes ayant ce syndrome présentent des signes cliniques variables, y compris au sein de la même étiologie. Certaines caractéristiques semblent néanmoins plus fréquentes en fonction de la cause épigénétique/génétique sous-jacente au SSR. Les individus porteurs d'une hypométhylation de la région 11p15 ont tendance à présenter un plus grand nombre de caractéristiques cliniques du SSR par rapport à ceux ayant une mUPD7 (Wakeling et al., 2010).

Chapitre 2 : Aspects cognitifs, psychologiques et comportementaux

Au cours de ces dernières années, des avancées considérables ont été réalisées dans la connaissance des mécanismes moléculaires mis en jeu, des manifestations cliniques et des corrélations génotype-phénotype dans le SSR. Malgré ces progrès importants dans la compréhension médicale du syndrome, le devenir cognitif, affectif et social des personnes ayant un SSR reste mal connu. Pourtant, Saal et ses collaborateurs (2019) soulignent que le neurodéveloppement des enfants est une préoccupation importante pour les familles, et notamment leur devenir à l'âge adulte. Quelques publications médicales ont rapporté un retard de développement, à la fois moteur et cognitif, et des troubles des apprentissages dans le SSR (e.g., Bruce et al., 2009 ; Fuke et al., 2013 ; Netchine et al., 2007 ; Price et al., 1999 ; Wakeling et al., 2010). Cependant, l'objectif de ces études étant généralement de caractériser les relations entre le phénotype et les génotypes du SSR, ces études ne précisaient pas les manifestations et la sévérité de ces difficultés, ni les tests utilisés pour les évaluer. Jusqu'à aujourd'hui, les études portant sur les aspects cognitifs, psychologiques et comportementaux associés au SSR se sont centrées sur des cohortes pédiatriques. Par conséquent, il existe un manque important quant aux connaissances relatives à ces aspects à l'âge adulte.

Dans ce chapitre, nous présenterons les données relatives à l'efficacité intellectuelle et aux troubles cognitifs des personnes porteuses d'un SSR. Puis, nous nous intéresserons plus spécifiquement au profil neurocognitif des adultes avant de nous focaliser sur les données de la littérature relatives aux aspects psychologiques et comportementaux des individus ayant un SSR.

2.1. Efficacité intellectuelle globale

2.1.1. Un fonctionnement intellectuel hétérogène

L'efficacité intellectuelle a longtemps été considérée comme normale dans le SSR (Patton, 1988). Cependant, plusieurs études ont observé des capacités intellectuelles variables avec un risque accru de déficience intellectuelle modérée chez les personnes ayant un SSR clinique (Lai et al., 1994 ; Noeker & Wollmann, 2004 ; Sieńko et al., 2010).

Lai et ses collaborateurs (1994) ont été les premiers chercheurs à étudier spécifiquement les capacités cognitives d'enfants ayant un SSR. Vingt-cinq enfants, âgés de 6 à 12 ans ($M = 8,8$ ans ; $ET = 1,8$) ont été inclus dans leur étude. Les causes moléculaires de ce syndrome n'ayant pas été identifiées à cette période, l'inclusion reposait uniquement sur la base d'un diagnostic clinique de SSR. Celui-ci était établi sur la présence d'au moins trois des cinq critères cliniques suivants : un faible poids de naissance (inférieur ou égal à -2 écarts-types par rapport à la moyenne) ; une petite taille au moment du diagnostic (inférieure ou égale à -2 écarts-types par rapport à la moyenne) ; des caractéristiques cranio-faciales typiques comme celles décrites par Russell (1954) ; une asymétrie des membres, du corps ou de la face ; une clinodactylie. Les capacités cognitives des enfants étaient évaluées à partir de la troisième édition de l'échelle d'intelligence de Wechsler (WISC-III ; Wechsler, 1991). Les résultats montraient que le Quotient Intellectuel (QI) moyen des participants se situait dans la moyenne ($M = 85,9$, $ET = 23,7$), mais qu'il était significativement plus faible que celui obtenu par une population de référence du même âge chronologique (QI ; $M = 100$, $ET = 15$). Le QI verbal moyen (QIV ; $M = 89,3$, $ET = 22,6$) et le QI Performance moyen (QIP ; $M = 84,3$, $ET = 23,5$) étaient aussi significativement plus faibles. Lai et ses collaborateurs observaient également une grande variabilité des capacités intellectuelles dans ce groupe d'enfants, allant de la déficience intellectuelle modérée à des capacités intellectuelles supérieures à la moyenne. Plus précisément, huit enfants (32%) présentaient un QI inférieur à 70, cinq enfants (20%) avaient des capacités intellectuelles inférieures à la moyenne (QI entre 70 et 84), neuf enfants (36%) présentaient des résultats dans la moyenne (QI entre 85 et 115), et trois enfants (12%) avaient des capacités intellectuelles supérieures à la moyenne (QI entre 116 et 130).

Dans la continuité de ces travaux, Noeker et Wollmann (2004) ont étudié les capacités intellectuelles de 36 enfants ayant un SSR, âgés de 3 à 12 ans ($M = 7,6$ ans, $ET = 2,8$). À nouveau, les causes moléculaires du SSR n'ayant pas toutes été identifiées à cette période, le diagnostic de SSR reposait essentiellement sur l'association d'éléments cliniques. Les critères d'inclusion relatifs au SSR étaient les suivants : un RCIU sévère ; un retard de croissance post-natal ; des caractéristiques cliniques telles qu'un visage triangulaire, une asymétrie corporelle, ou une clinodactylie. Parmi les 36 enfants, une mUPD7 a toutefois été identifiée chez deux enfants. Dans cette étude, Noeker et Wollmann ont évalué les capacités cognitives des enfants à partir de l'édition allemande (Melchers & Preuss, 1991) de la Kaufman-Assessment Battery for Children (K-ABC ; Kaufman & Kaufman, 1983). Les résultats montraient que le QI total moyen des enfants ayant un SSR se situait dans la moyenne ($M = 95,72$, $ET = 10,63$), mais

encore une fois qu'il était significativement plus faible par rapport aux données normatives ($M = 100, ET = 15$). Les capacités intellectuelles au sein du groupe étaient également variables : 31 enfants (86%) présentaient des résultats dans la moyenne, trois enfants (8%) avaient des capacités intellectuelles inférieures à la moyenne, un enfant (3%) avait un QI inférieur à 70 correspondant à une déficience intellectuelle légère, et un autre enfant (3%) présentait des capacités intellectuelles supérieures à la moyenne. Dans cette étude, les résultats d'un sous-groupe d'enfants ayant un SSR ($n = 25$) ont également été analysés et comparés à ceux d'un groupe contrôle constitué de leurs frères et sœurs. L'objectif de cette comparaison était de limiter l'effet de plusieurs facteurs tels que les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux (e.g., niveau socioculturel et socio-économique, pratiques éducatives familiales) sur les résultats cognitifs (Noeker et Wollmann, 2004). Les résultats montraient que les enfants ayant un SSR avaient un QI significativement inférieur de 8,1 points à celui du groupe contrôle ($M = 104,20, ET = 12,32$). Si les différents résultats de cette étude confirment les conclusions de Lai et ses collaborateurs (1994), les différences observées sont toutefois plus faibles que précédemment.

Quelques années plus tard, Sieńko et ses collaborateurs (2010) ont observé des résultats similaires à Lai et al. (1994). Ces chercheurs ont évalué l'efficacité intellectuelle de 28 enfants ayant un SSR, âgés de 6 à 17 ans ($M = 10,1$ ans, $ET = 3,2$). L'inclusion des enfants était réalisée à partir des critères de diagnostic de Wollmann et al. (1995) : les enfants inclus devaient présenter un RCIU, un retard de croissance post-natal, et des caractéristiques faciales typiques (e.g., front proéminent, un petit visage triangulaire). Le diagnostic clinique n'était pas confirmé dans cette étude par un diagnostic moléculaire. Les chercheurs ont utilisé la seconde édition de l'échelle de Wechsler pour enfants (WISC-R ; Matczak et al., 1997 ; Wechsler, 1974) pour évaluer les capacités cognitives des enfants. Les résultats obtenus à ce test montraient un QI total moyen ($M = 88,14, ET = 23,94$) qui se situait dans la moyenne, mais qui était statistiquement plus faible par rapport à une population de référence appariée selon l'âge. Le QIV ($M = 88,25, ET = 21,05$) et le QIP ($M = 89,71, ET = 25,88$) étaient dans la moyenne. Globalement, la distribution du QI observée dans ce groupe d'enfants ayant un SSR semblait similaire à celle observée dans les données normatives. Cependant, la proportion d'enfants ayant un SSR qui avaient un QI inférieur à 70 était plus importante : 21,4% dans ce groupe contre 2,2% dans la population de référence. Lai et ses collaborateurs (1994) observaient également une différence similaire dans leur groupe (32% contre 2,2%).

Globalement, ces différentes études ont mis en évidence une efficacité intellectuelle normale chez les enfants ayant un SSR (Lai et al., 1994 ; Noeker & Wollmann, 2004 ; Sieńko et al., 2010). Celle-ci était néanmoins significativement plus faible par rapport à des enfants du même âge ou à leur fratrie. L'efficacité intellectuelle était cependant très hétérogène d'un enfant à l'autre, allant d'une déficience intellectuelle à un niveau intellectuel élevé. Ces enfants semblaient aussi avoir un risque plus important de présenter une déficience intellectuelle (Lai et al., 1994 ; Sieńko et al., 2010). Si ces études nous fournissent de précieuses informations concernant les capacités intellectuelles des enfants ayant un SSR, elles sont toutefois à interpréter avec précaution. En effet, dans ces études, le SSR était diagnostiqué selon des critères cliniques non standardisés, dont certains ne figurent actuellement pas dans la définition consensuelle du SSR (Wakeling et al., 2017). Il est donc difficile d'être certain que tous les participants de ces études avaient bien un SSR. Seuls Noeker et Wollmann (2004) ont identifié deux enfants ayant un SSR dû à une mUPD7 dans leur étude. Ces enfants présentaient des résultats inférieurs à la moyenne avec respectivement un QI de 81 et 84. Ces résultats venaient questionner les relations entre le génotype et le phénotype cognitif des individus ayant un SSR.

2.1.2. Relation entre efficacité intellectuelle et génotype

Dernièrement, des chercheurs se sont intéressés aux capacités cognitives associées aux deux principales causes moléculaires du SSR (Lane et al., 2020 ; Patti et al., 2020).

Au Royaume-Uni, Lane et ses collaboratrices (2020) ont évalué et comparé les capacités intellectuelles de 33 individus ayant un SSR confirmé sur des bases moléculaires. Deux sous-groupes ont été formés en fonction des deux sous-types moléculaires principaux du SSR. Le premier sous-groupe était composé de 18 participants ayant une hypométhylation de la région 11p15, âgés de 4 à 15 ans ($M = 8,63$, $ET = 3,44$). Le deuxième sous-groupe était constitué de 15 participants ayant une mUPD7, âgés de 8 à 28 ans ($M = 14,27$, $ET = 6,37$). Les capacités intellectuelles étaient évaluées à l'aide de la troisième édition de la British Ability Scale (BAS3 ; Elliot & Smith, 2011). Cette batterie permet d'établir un score de capacité conceptuelle générale (en anglais GCA pour « *General Conceptual Ability* ») équivalent au score du QI, avec une moyenne de 100 et un écart-type de 15. Les résultats montraient que les capacités intellectuelles n'étaient pas altérées dans le groupe de participants ayant une anomalie de méthylation de la région 11p15 ($M = 98,56$, $ET = 19,23$). Cependant, Lane et ses collaboratrices (2020) observaient une grande variabilité dans ce groupe : les capacités intellectuelles des

participants allaient de la déficience intellectuelle légère à des capacités très supérieures à la moyenne (Min = 62, Max = 140). Dans le second groupe, les participants ayant une mUPD7 présentaient un QI total moyen inférieur à la moyenne ($M = 79,86$, $ET = 8,72$), avec des capacités intellectuelles allant de la déficience intellectuelle légère à la moyenne (Min = 57, Max = 91). Cependant, la majorité des personnes ayant une mUPD7 avaient des capacités intellectuelles inférieures à la moyenne. Les résultats montraient également que le groupe avec une mUPD7 avait des résultats statistiquement plus faibles que le groupe ayant une hypométhylation de la région 11p15.

En Italie, les travaux de Patti et ses collaborateurs (2020) ont également confirmé ces observations. Dans leur étude, les capacités cognitives de 30 personnes ayant un SSR, soit dû à une mUPD7 ($n = 15$) soit à une perte de méthylation de la région 11p15, ont été analysées et comparées. Les participants étaient âgés de 2 à 48 ans. L'évaluation du fonctionnement intellectuel a été réalisée à l'aide des versions italiennes des échelles de Wechsler en fonction de l'âge des participants : la WPPSI-III pour les 2-5 ans (Fancello & Cianchetti, 2008), la WISC-IV pour les 6-16 ans (Orsini et al., 2012) et la WAIS-IV pour les 17-48 ans (Orsini & Pezzuti, 2013). L'évaluation montrait que l'efficacité intellectuelle était significativement plus élevée dans le groupe de participants avec une hypométhylation de la région 11p15 que dans le groupe avec une mUPD7, pour la catégorie d'âge 6-16 ans. Ce groupe de participants, âgés de 6 à 16 ans et ayant une mUPD7, présentait également un QI significativement inférieur à celui d'un groupe contrôle constitué de 33 enfants d'âge scolaire.

Les résultats de ces deux études viendraient conforter les observations de Noeker et Wollmann (2004) en mettant en évidence une hétérogénéité des capacités intellectuelles en fonction de l'anomalie moléculaire responsable du SSR. En effet, si les personnes ayant une hypométhylation de la région 11p15 manifestent un plus grand nombre de caractéristiques cliniques du SSR (e.g., une plus petite poids et taille à la naissance, une asymétrie) que celles ayant une mUPD7, ils semblent présenter un fonctionnement intellectuel préservé. À l'inverse, les individus ayant une mUPD7 présentent de façon moins fréquente les caractéristiques du SSR, mais semblent avoir des capacités intellectuelles plus altérées. Ils seraient notamment plus susceptibles d'avoir des difficultés d'apprentissage que leurs pairs.

2.1.3. Dissociation dans le profil intellectuel ?

Plusieurs études ont mis en évidence des différences au sein du profil intellectuel des enfants ayant un SSR. Deux études ont notamment observé que les enfants étaient plus performants sur les tâches impliquant les aptitudes verbales que celles impliquant les aptitudes non-verbales (Lai et al., 1994 ; Patti et al., 2016). Dans la première étude, les enfants ayant un phénotype clinique de SSR présentaient un QIV moyen de 89,3 ($ET = 22,6$) et un QIP moyen de 84,3 ($ET = 23,5$). Dans la seconde étude, les enfants semblaient présenter un score d'indice compréhension verbale ($M = 101,1$) plus élevé par rapport aux autres indices (indice raisonnement perceptif, $M = 93,4$; indice mémoire de travail, $M = 93,9$; indice vitesse de traitement, $M = 92,9$)¹⁰. Dans cette étude, tous les enfants avaient un SSR confirmé sur des bases moléculaires. Les enfants ayant une hypométhylation de la région 11p15 semblaient présenter de meilleures performances à l'indice de compréhension verbale que les enfants ayant une mUPD7. Cependant, ces observations ne sont pas constantes dans la littérature (Lane et al., 2020 ; Patti et al., 2020 ; Sieńko et al., 2010).

2.2. Retard de développement et troubles cognitifs spécifiques

Des retards de développement moteur et langagier, ainsi que des troubles cognitifs ont été fréquemment rapportés chez les enfants ayant un SSR.

2.2.1. Difficultés motrices et langagières

Dans les premières années de vie, un retard de développement moteur est fréquent chez les enfants ayant un SSR (e.g., Bliet et al., 2006 ; Bruce et al., 2009 ; Lokulo-Sodipe et al., 2020 ; Wakeling et al., 2010). Ce retard peut affecter la motricité globale, avec notamment un retard dans l'acquisition de la marche, et la motricité fine (Noeker & Wollmann, 2004 ; Wakeling et al., 2010). Ce retard moteur semble principalement résulter de la faible masse musculaire et de la macrocéphalie relative observées chez ces enfants (Wakeling et al., 2017). L'association de ces deux éléments peut rendre difficile le contrôle précoce de la tête, qui est disproportionnée par rapport au reste du corps, et peut également rendre difficile la marche.

¹⁰ Les écart-types n'étaient pas précisés dans la présentation de cette étude.

Chez certaines personnes, les difficultés motrices pourraient également résulter de l'association d'un SSR et d'un syndrome de dystonie myoclonique. La dystonie myoclonique est une maladie rare caractérisée par l'association de mouvements musculaires anormaux, de myoclonies et de dystonies, qui sont dus à un mauvais contrôle des mouvements par le cerveau (Raymond et al., 2019). La myoclonie correspond à des contractions musculaires brèves et soudaines qui surviennent généralement lors d'une tâche motrice complexe comme l'écriture. C'est généralement le symptôme principal tandis que la dystonie, souvent légère, correspond à des postures anormales de certaines parties du corps. Ces mouvements anormaux peuvent occasionner des difficultés dans la réalisation des gestes de la vie quotidienne. Ce syndrome résulte généralement d'une mutation ou d'une délétion du gène epsilon-sarcoglycane (*SGCE*) localisé sur le chromosome 7 dans la région 7q21.3 (Kinugawa et al., 2009). Ce gène est un gène soumis à empreinte maternelle, c'est-à-dire qu'il est exprimé uniquement sur l'allèle paternel (le gène *SGCE* est inactif sur l'allèle maternel). Des phénotypes de dystonie myoclonique, sans variant pathogène de *SGCE*, ont été rapportés chez des enfants et adultes ayant un SSR dû à une mUPD7 (Augustine et al., 2013 ; Guettard et al., 2008 ; Sheridan et al., 2013 ; Stark et al., 2010 ; Wakeling et al., 2010). En cas de mUPD7, la dystonie myoclonique pourrait résulter du manque d'expression du gène *SGCE*.

Des retards et/ou difficultés de la parole et de langage sont fréquents chez les enfants ayant un SSR et nécessitent une prise en charge orthophonique (Lai et al., 1994 ; Lokulo-Sodipe et al., 2020 ; Price et al., 1999). Ces difficultés sont présentes dans les deux sous-types moléculaires du SSR, mais elles semblent néanmoins plus récurrentes chez les enfants ayant une mUPD7 (voir tableau 2.1). Malgré leur fréquence, les informations concernant ces difficultés sont limitées : des difficultés d'articulation et de langage expressif ont été rapportées chez des enfants présentant un phénotype clinique de SSR (Kotilainen et al., 1995 ; Saal et al., 1985) et chez des enfants ayant une mUPD7 (Hannula et al., 2001).

Tableau 2.1.

Pourcentage des difficultés langagières observées dans le SSR en fonction du sous-type moléculaire

| | Épimutation 11p15 | mUPD7 | Groupe total |
|-------------------------------|--------------------------|--------------|---------------------|
| Bruce et al. (2009) | 27% (7/26) | 100% (7/7) | 42% (14/33) |
| Wakeling et al. (2010) | 39% (17/44) | 50% (10/20) | 42% (27/64) |
| Fuke et al. (2013) | 26% (8/31) | 67% (6/9) | 35% (14/40) |

Note. mUPD7 = Disomie uniparentale maternelle du chromosome 7.

Une des pistes explicatives proposées pour expliquer ce retard de langage repose sur la présence d'otites pendant l'enfance. En effet, les jeunes enfants ayant un SSR semblent développer fréquemment des otites (Wakeling et al., 2017). Les otites moyennes et les otites séreuses peuvent occasionner une surdité de transmission transitoire ou durable. Cette baisse d'audition pourrait expliquer un retard de langage chez certains de ces enfants, indépendamment de l'étiologie.

Dans d'autres cas, les difficultés langagières pourraient être liées à l'absence de l'allèle paternel du gène *FOXP2* (forkhead box P2), localisé sur le chromosome 7 dans la région 7q31 (Wakeling et al., 2017). Le gène *FOXP2* est impliqué dans le développement de la parole et du langage et des anomalies de ce gène ont été associées à des cas de dyspraxie verbale développementale (Bacon & Rappold, 2012). La dyspraxie verbale développementale est un trouble de la planification et de la programmation des mouvements nécessaires à la réalisation des sons de la parole et la production des séquences verbales (American Speech-Hearing Association, 2007). Quelques cas de dyspraxie verbale ont été observés chez des personnes présentant un SSR dû à une mUPD7 (Feuk et al., 2006). Le phénotype de dyspraxie verbale était modéré, les personnes manifestaient un retard de la parole et des difficultés de langage expressif associées à des difficultés d'articulation, un vocabulaire limité et un manque du mot.

2.2.2. Fonctions exécutives et attentionnelles

À ce jour, les fonctions exécutives et attentionnelles ont été peu investiguées dans le SSR. Pourtant, dès les premières descriptions du syndrome, Russell (1954) a rapporté des cas d'enfants présentant des signes d'hyperactivité. Par la suite, des difficultés d'attention/concentration et d'impulsivité (Garcia et al., 2012), d'hyperactivité (Wakeling et al., 2010) et de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H ; Brown et al., 2014 ; Karher & Banda, 2017 ; Schönherr et al., 2007) ont été observés chez quelques enfants ayant un SSR.

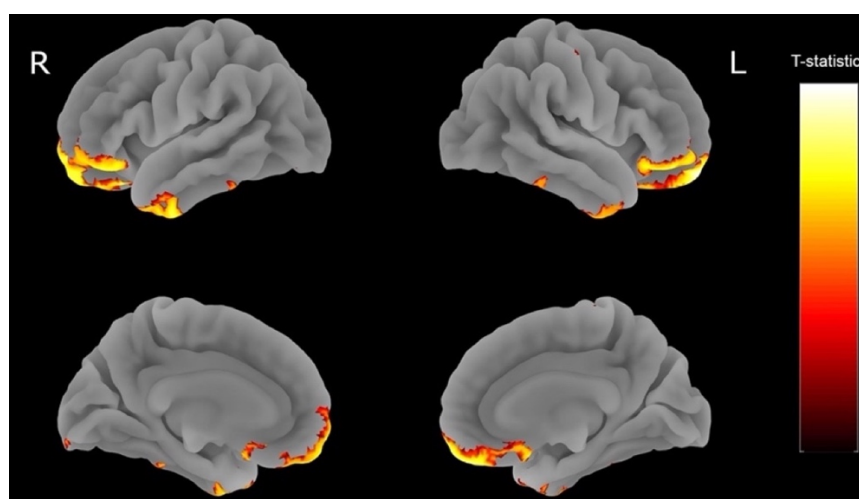
Le TDA/H est un trouble neurodéveloppemental d'origine multifactorielle qui se caractérise par la persistance d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité. Ces symptômes, présents depuis l'enfance, interfèrent avec le fonctionnement ou le développement de l'individu et ont des répercussions négatives sur le fonctionnement social, scolaire ou professionnel (Crocq et al., 2015). Plusieurs auteurs ont fait l'hypothèse d'altérations des fonctions exécutives dans le TDA/H (e.g., Barkley, 1997 ; Mattes, 1980). À notre connaissance, une seule recherche

a étudié l'incidence du TDA/H dans le SSR (Bogdanow et al., 1995). Dans cette étude, 16 enfants présentant les caractéristiques physiques typiques du SSR ont été inclus. Parmi ces enfants, huit enfants (50%) avaient un TDA/H associé à un trouble des apprentissages, six enfants (37,5%) avaient un trouble des apprentissages (généralement dans la sphère langagière), et deux enfants (12,5%) présentaient un TDA/H. Cette étude n'ayant été publiée que sous un format résumé, les informations concernant sa méthodologie et ses résultats sont très limitées. Elles suggèrent néanmoins une potentielle comorbidité entre le TDA/H, les troubles des apprentissages et le SSR.

Dernièrement, Patti et ses collaborateurs (2020) ont montré que le volume cérébral total était inchangé chez les individus ayant un SSR par rapport à un groupe contrôle. Les résultats de cette étude montrent qu'il n'y a pas d'anomalie morphologique majeure chez les personnes ayant un SSR. Cependant, le volume de matière grise dans les lobes frontaux et temporaux, et les globus pallidus était diminué chez ces participants, aussi bien chez ceux ayant une mUPD7 que chez ceux ayant une anomalie de la région 11p15 (voir Figure 2.1). Ces caractéristiques cérébrales structurelles pourraient être associées à des particularités cognitives spécifiques, notamment au niveau des fonctions exécutives, chez les personnes ayant un SSR et ce même en l'absence d'une efficacité intellectuelle globale altérée.

Figure 2.1.

Comparaison du volume de matière grise entre le groupe ayant un SSR et le groupe contrôle dans l'étude de Patti et al. (2020)



Note. La couleur représente la différence de volume entre les deux groupes (groupe contrôle > groupe ayant un SSR). Six clusters ont été identifiés : dans les pôles frontaux et temporaux, et au niveau du globi pallidi et ce de manière bilatérale (Patti et al., 2020).

2.2.3. Difficultés d'apprentissage

Plusieurs chercheurs ont observé des difficultés d'apprentissage chez les enfants ayant un SSR (Barbosa et al., 2006 ; Bogdanow et al., 1995 ; Garcia et al., 2012 ; Lai et al., 1994). Il semblerait qu'ils soient plus à risque de développer des difficultés d'apprentissage, voire des troubles des apprentissages (Saal et al., 2019). Des difficultés en lecture, écriture et mathématiques ont notamment été décrites chez plusieurs enfants (Barbosa et al., 2006 ; Garcia et al., 2012 ; Lai et al., 1994). Certains enfants présentent des besoins éducatifs particuliers (Lai et al., 1994 ; Price et al., 1999) qui peuvent nécessiter des aménagements et adaptations pédagogiques, et d'un accompagnement par un AVS/AESH¹¹. D'autres études sont cependant nécessaires afin de caractériser ces difficultés/troubles des apprentissages et leur fréquence dans le SSR.

2.3. Connaissances chez l'adulte

Très peu d'études ont été publiées sur le profil neuropsychologique des adultes ayant un SSR. Concernant l'efficacité intellectuelle globale, deux études ont dernièrement inclus des adultes dans leur cohorte (Lane et al., 2020 ; Patti et al., 2020). Dans l'étude de Patti et ses collaborateurs (2020), sept adultes âgés de 17 et 48 ans, quatre adultes ayant une anomalie de méthylation de la région 11p15 et trois autres ayant une mUDP7 ont réalisé une WAIS-IV. Les résultats montraient que ces adultes présentaient un QI dans la moyenne avec un QI total moyen de 92,2 ($ET = 27,8$) pour les adultes ayant une hypométhylation de la région 11p15 et un QI total moyen de 90 ($ET = 20$) pour les adultes ayant une mUPD7. Lane et ses collaboratrices (2020) ont également inclus quatre adultes ayant une mUPD7, âgés de 18 à 28 ans dans leur étude. Cependant, leurs performances à la British Ability Scales 3 n'étaient pas précisées et ce test n'est normalement pas destiné aux adultes. Il s'adresse à des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans.

Concernant les troubles cognitifs spécifiques, une seule étude a rapporté le profil neuropsychologique d'un jeune adulte ayant un SSR sans confirmation moléculaire (Plotts & Livermore, 2007). Le jeune homme décrit, âgé de 20 ans présentait un phénotype clinique de SSR et avait des difficultés cognitives, académiques et socio-affectives. Le profil intellectuel,

¹¹ AVS : Auxiliaire de Vie Scolaire / AESH : Accompagnant des Élèves en Situation de Handicap.

évalué à l'aide de la WAIS-III (Wechsler, 1992), montrait une grande hétérogénéité des indices en faveur de l'indice de compréhension verbale. Cet indice se situait à un niveau très élevé, au-dessus du 98^{ème} rang percentile, tandis que l'indice d'organisation perceptive et l'indice de mémoire de travail se situaient dans la moyenne (respectivement au 53^{ème} et 47^{ème} rang percentile), et l'indice de vitesse de traitement se situait dans la zone limite, au 8^{ème} rang percentile. L'évaluation neuropsychologique mettait en évidence des capacités motrices, sensorielles et de mémoire visuo-spatiale relativement faibles. Cet homme présentait des difficultés d'attention, mais ne semblait pas présenter de difficultés exécutives (scores dans la moyenne au Wisconsin Card Sorting Test ; Heaton, 1993). Des difficultés socio-émotionnelles étaient également rapportées par le jeune homme et sa famille (e.g., difficultés à nouer des relations amicales, rumination de situations problématiques). Pour Plotts et Livermore (2007), l'ensemble de ces caractéristiques correspondait au tableau clinique d'un syndrome de dysfonctions non verbales (SDNV). Ce syndrome se caractérise par des perturbations spécifiques au niveau des capacités visuo-perceptives et visuo-spatiales, de la coordination motrice et de la motricité fine, de l'attention et de la mémoire visuelle, et des compétences socio-émotionnelles (Mammarella & Cornoldi, 2014 ; Rourke, 1995). Les fonctions exécutives sont aussi déficitaires et des difficultés d'apprentissages, notamment en mathématiques, sont également observées (Lussier et al., 2017). Cependant, plusieurs chercheurs et cliniciens ont exprimé leur scepticisme à l'égard de ce concept et estiment que la symptomatologie du SDNV correspondrait davantage à un autre trouble des apprentissages ou à un syndrome d'Asperger (e.g., Fine et al., 2013 ; Spreen, 2011). En fonction de l'existence accordée au SDNV, le tableau neuropsychologique du patient décrit par Plotts et Livermore (2007) pourrait correspondre à d'autres syndromes comme un syndrome d'Asperger. Des symptômes décrits dans les troubles du spectre de l'autisme (TSA) ont été observés dans d'autres cas de SSR, et plus particulièrement chez des personnes ayant une mUPD7 (Azzi et al, 2015 ; Lane et al., 2020).

Concernant les difficultés d'apprentissage, un seul cas de trouble dyslexique a été signalé dans une cohorte d'adultes sans plus de précision (Hodges, 2020). Lokulo-Sodipe et ses collaborateurs (2020) ont pris en compte dernièrement le niveau d'éducation de 33 adolescents et adultes britanniques ayant un SSR. Dans cette cohorte, la majorité des participants (92,6%) ayant 16 ans ou plus ($n = 27$) avait obtenu le General Certificate of Secondary Education ou un équivalent¹² et environ la moitié des participants (56%) âgés de 18 ans ou plus ($n = 25$) avait

¹² L'équivalent du General Certificate of Secondary Education en France est le Brevet des collèges.

également obtenu le General Certificates of Education Advanced levels (A-levels)¹³. De nombreux adultes (40%) avaient poursuivi des études supérieures après le A-levels. Si ces données sont encourageantes quant au devenir des personnes ayant un SSR, elles ne précisent pas si la scolarité de ces individus a été perturbée par des difficultés d'apprentissage, si elles étaient persistantes ni si des aménagements et adaptations pédagogiques ont été nécessaires.

2.4. Au niveau psychologique et comportemental

Peu d'études ont rapporté les difficultés psychologiques et comportementales des personnes ayant un SSR. Pourtant, les familles expriment plusieurs inquiétudes quant à la vie future de leur enfant, de leurs relations sociales, des discriminations dont ils pourraient être victimes et de leur développement psychologique (Weng et al., 2012). Les familles craignent notamment que l'apparence physique de leur enfant ait un effet négatif sur leur développement psychologique tel qu'une faible estime de soi. En effet, une image corporelle¹⁴ négative peut être liée à une faible estime de soi, à de l'anxiété, voire à une dépression (Vilhjalmsson et al., 2012).

Dans une récente étude portant sur les caractéristiques phénotypiques du SSR, Lokulo-Sodipe et ses collaborateurs (2020) se sont intéressés à la satisfaction de vie, la qualité de vie et au bien-être de 33 adolescents et adultes porteurs d'un SSR confirmé sur des bases moléculaires. Ces différents domaines étaient évalués respectivement à l'aide de l'échelle d'invalidité de Sheenan (Sheehan, 1983), du « *Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting* » (SEIQoL-DW ; O'Boyle et al., 1995) et de l'échelle de Cantril (Cantril, 1967). Le score de satisfaction de vie des participants ayant un SSR était supérieur à celui obtenu par la population générale, témoignant ainsi d'une bonne satisfaction de vie générale. Aucune différence n'était retrouvée entre les scores de satisfaction de vie des participants ayant reçu un traitement par GH et ceux qui n'en avaient pas bénéficié. À l'échelle d'invalidité de Sheenan, 67% des participants ont rapporté que leurs symptômes perturbaient au moins un des trois domaines de fonctionnement (social, familial, scolaire/professionnel). Parmi ces 67%, 30% des participants exprimaient avoir des perturbations dans les trois

¹³ En France, l'équivalent du General Certificates of Education Advanced levels est le Baccalauréat général.

¹⁴ L'image corporelle correspond aux perceptions et aux idées que l'on se fait de sa propre apparence physique.

domaines. À l'inverse, 33% des participants ont rapporté qu'ils ne présentaient aucun dysfonctionnement dans ces derniers. Enfin, le score moyen de la qualité de vie des participants porteurs d'un SSR était similaire à celui d'adultes en bonne santé. Aucune corrélation significative n'était constatée entre le score du SEIQoL-DW et la taille des participants, mais une corrélation négative était trouvée entre ce score et l'IMC. Le score de qualité de vie diminuait avec l'augmentation de l'IMC. Si globalement les scores obtenus à l'échelle de satisfaction de vie et de la qualité de vie semblent similaires à ceux de la population générale, d'autres études, qualitatives, ont mis en lumière des difficultés psychosociales rencontrées par les personnes ayant un SSR.

En effet, Ballard et ses collègues (2021) ont rapporté dernièrement les difficultés psychosociales auxquelles huit adolescents porteurs d'un SSR pouvaient être confrontés. Les adolescents ont rapporté éprouver, dès l'âge de 10 ans, des difficultés psychosociales liées principalement au fait de se sentir et de paraître différents des autres. Ces difficultés sont similaires à celles exprimées lors d'interviews par 15 adultes dans une autre étude (Ballard et al., 2019). Ces adultes ont notamment rapporté avoir été victimes de brimades et de comportements désagréables de personnes inconnues (e.g., regards fixant, commentaires négatifs) et éprouvé des difficultés pour développer des relations amoureuses à l'adolescence. Ces difficultés ainsi que les inquiétudes concernant l'apparence ont pu conduire, pour certains, à une anxiété et une dépression à l'adolescence qui ont parfois persisté jusqu'à l'âge adulte, et même au-delà. Le passage de l'adolescence à l'âge adulte est notamment une période de transition dans le milieu médical : le passage d'une prise en charge pédiatrique aux services adultes. Les difficultés observées ont notamment pu s'accroître lors de cette période de changement, voir même lors de l'arrêt de la prise en charge médicale. Cet arrêt intervient généralement suite à l'arrêt du traitement par GH. Par ailleurs, si la taille semble être une préoccupation importante pour les familles, l'étude de Ballard et ses collègues (2019) montre que pour les adultes ayant un SSR, les préoccupations liées à l'apparence vont au-delà de la taille. Par exemple, la petite taille seule semblait avoir un effet moins négatif qu'une petite taille associée à une asymétrie corporelle.

Des cas d'anxiété et/ou de dépression ont également été rapportés dans la littérature chez des enfants, adolescents et adultes ayant un SSR (Garcia et al., 2012 ; Mosbah et al., 2017 ; Patti et al., 2020 ; Plotts & Livermore, 2007 ; Puri & Badillo, 2014 ; Shpiner et al., 2019). Cependant, dans la plupart de ces cas, les personnes avaient d'autres troubles (e.g., TDA/H, TSA, SDNV, syndrome de dystonie myoclonique), pouvant faire partie du SSR ou s'y associer.

Dans ces cas particuliers, il était difficile de déterminer si les difficultés psychologiques résultaient du SSR et/ou des troubles associés. De même, les difficultés comportementales observées dans le SSR sont généralement liées aux troubles neurodéveloppementaux (TDA/H et le TSA) associés à ce syndrome (Smeets et al., 2016 ; Wakeling et al., 2010). À notre connaissance, seule une étude de cas a rapporté des problèmes comportementaux chez deux personnes ayant un SSR (Karher & Banda, 2017). Ces derniers présentaient des comportements d'opposition et d'agressivité aussi bien verbale que physique.

Si de récents travaux apportent un éclairage concernant les difficultés psychosociales rencontrées par les adolescents et adultes porteurs d'un SSR (e.g., Ballard et al., 2019 ; Ballard et al., 2021), de nombreux travaux restent encore à mener afin d'étayer ces conclusions. Des investigations supplémentaires sont également nécessaires sur les difficultés comportementales observées et potentiellement associées au SSR.

Synthèse : Aspects cognitifs, psychologiques et comportementaux

Le profil neuropsychologique des individus ayant un SSR se caractérise par une efficacité intellectuelle se situant globalement dans la zone moyenne à normale faible. Le QI est significativement affaibli lorsqu'il est comparé à des sujets contrôles ou des témoins issus de la fratrie (Noeker & Wollmann, 2004 ; Patti et al., 2020). La fréquence d'une déficience intellectuelle dans le SSR semble également supérieure à celle obtenue dans la population générale (environ 3% ; Lai et al., 1994 ; Sieńko et al., 2010), mais cela reste à confirmer. Au niveau génotypique, le QI des individus porteurs d'une mUPD7 est significativement plus faible que ceux ayant une hypométhylation de la région 11p15 (Lane et al., 2020 ; Patti et al., 2020).

Des retards de développement et des difficultés cognitives ont été rapportés dans plusieurs cas de SSR. Ces derniers pouvaient varier d'un léger retard moteur ou langagier à des difficultés plus persistantes et sévères (e.g., Price et al., 1999 ; Wakeling et al., 2020). Les enfants ayant un SSR, et plus particulièrement ceux ayant une mUPD7, peuvent présenter des difficultés d'apprentissage, notamment en lecture, écriture et mathématiques (e.g., Garcia et al., 2012 ; Lai et al., 1994). Les enfants porteurs d'une mUPD7 seraient également plus à risque de développer un trouble du spectre de l'autisme (Azzi et al., 2015 ; Lane et al., 2020), une dyspraxie verbale (Feuk et al., 2006) ou une dystonie myoclonique (e.g., Augustine et al., 2013). Une potentielle comorbidité entre les troubles des apprentissages, le TDA/H et le SSR a également été suggérée dans une étude (Bogdanow et al., 1995).

La satisfaction et la qualité de vie des personnes ayant un SSR ne semblent pas altérées par rapport à la population générale (Lokulo-Sodipe et al., 2020). Cependant, d'autres études ont mis en évidence une faible estime de soi, de l'anxiété voire une dépression chez certains individus porteurs d'un SSR (e.g., Ballard et al., 2019 ; Mosbah et al., 2017 ; Plotts & Livermore, 2007). Les difficultés comportementales observées seraient généralement liées aux troubles neurodéveloppementaux associés au SSR tels que le TDA/H ou le TSA (Smeets et al., 2016a ; Wakeling et al., 2010), mais globalement les difficultés comportementales dans le SSR ont peu été explorées.

Si des difficultés cognitives, psychologiques et comportementales ont été signalées dans ce syndrome, celles-ci ont rarement fait l'objet d'une investigation spécifique et approfondie. Le profil neuropsychologique et psychosocial reste actuellement à déterminer dans le SSR.

Chapitre 3 : Problématique et méthodologie générale

3.1. Problématique

L'investigation du profil cognitif et psychosocial a longtemps été négligée dans le SSR. Pourtant, l'une des premières et principales questions que se posent les familles est de savoir quelles seront les conséquences du syndrome sur le développement cognitif, affectif et social de leur enfant (Saal et al., 2019 ; Weng et al., 2012). Si quelques études ont tenté de répondre à cette question (e.g., Ballard et al., 2019 ; Ballard et al., 2021 ; Garcia et al., 2012 ; Lai et al., 1994 ; Plotts & Livermore, 2007 ; Wakeling et al., 2010), celles-ci restent rares et souvent partielles. Les données disponibles portent essentiellement sur les capacités intellectuelles des enfants et des adolescents (Lai et al., 1994 ; Noeker & Wollmann, 2004 ; Sieńko et al., 2010), mais peu sur celles des adultes (Lane et al., 2020 ; Patti et al., 2020). De même, si des difficultés cognitives, psychologiques et comportementales ont été observées, aucune investigation approfondie du profil neuropsychologique et psychosocial n'a été menée dans le SSR, au-delà d'études de cas (e.g., Garcia et al., 2012 ; Plotts & Livermore, 2007). La nature et la sévérité de ces difficultés restent encore à déterminer, ainsi que leur fréquence dans ce syndrome. Le consensus international sur le diagnostic et la prise en charge du SSR en a d'ailleurs fait une des principales orientations pour les recherches futures (Wakeling et al., 2017).

D'autre part, les recherches existantes présentent parfois des critères méthodologiques discutables, notamment au niveau de l'inclusion des participants et du diagnostic de SSR qui n'est pas toujours précisé. Par exemple, les principales données relatives au fonctionnement intellectuel portent principalement sur des enfants ayant été diagnostiqués selon des critères cliniques non standardisés et non confirmés sur une base moléculaire¹⁵ (e.g., Lai et al., 1994 ; Noeker & Wollmann, 2004 ; Sieńko et al., 2010). Les résultats de ces études sont donc à considérer avec prudence, car nous ne pouvons pas être certains que tous les enfants étaient véritablement porteurs d'un SSR. Les dernières études publiées sont plus rigoureuses sur ce point (Lane et al., 2020 ; Patti et al., 2020). Cependant, leurs résultats nécessitent d'être confirmés par d'autres études pour déterminer s'ils sont représentatifs de l'ensemble de la population porteuse du SSR, et ce dans différents pays. Actuellement, aucune étude sur le fonctionnement intellectuel des personnes ayant un SSR n'a été publiée auprès d'une

¹⁵ Lors de la réalisation de certaines de ces études, les différentes étiologies du SSR n'étaient pas encore connues.

population française. En l'état actuel des connaissances, il est donc difficile de décrire clairement les difficultés cognitives ou psychosociales associées au SSR et de savoir si ces difficultés sont des caractéristiques spécifiques à ce syndrome.

Dans ce contexte, la problématique à laquelle cette thèse se propose de contribuer est la suivante : existe-t-il un profil cognitif et psychosocial spécifique au SSR ?

Plus précisément, les individus ayant un SSR présentent-ils des troubles cognitifs spécifiques, indépendamment de l'efficacité intellectuelle fréquemment affaiblie dans ce syndrome ? Et si des troubles spécifiques existent, quelles sont leurs répercussions dans la vie quotidienne ? Plusieurs études médicales et psychologiques ont également observé des corrélations génotype-phénotype dans le SSR (e.g., Lane et al., 2020 ; Wakeling et al., 2010). On peut donc s'interroger sur l'existence d'un profil cognitif ou psychosocial différencié en fonction de l'étiologie du SSR. Enfin, l'effet des différentes variables médicales telles que la sévérité du phénotype clinique, la prise d'un traitement médical, associées au SSR et des variables sociodémographiques reste peu connu. Quel est l'effet de ces variables sur le phénotype cognitif et psychosocial du SSR ?

3.2. Objectifs et hypothèses

L'objectif principal de cette thèse est de mieux comprendre le phénotype cognitif et psychosocial des adolescents et adultes ayant un SSR. Dans une approche exploratoire, il s'agit donc **d'étudier les particularités cognitives, psychologiques et comportementales des adolescents et des adultes ayant un SSR.**

Fonctionnement intellectuel. Actuellement, il n'existe pas de données disponibles en France concernant le fonctionnement intellectuel des personnes ayant un SSR. Les données existantes dans la littérature internationale font état d'une efficacité intellectuelle normale, mais significativement affaiblie par rapport à la population générale ou à la fratrie (Lai et al., 1994 ; Noeker & Wollmann, 2004 ; Patti et al., 2020 ; Sieńko et al., 2010). L'affaiblissement du QI chez les personnes ayant une mUDP7 semblait également plus important. En général, ils avaient une efficacité intellectuelle significativement plus faible que les personnes ayant une hypométhylation de la région 11p15 (Lane et al., 2020 ; Patti et al., 2020). Il s'agira donc dans un premier temps de vérifier que les résultats de notre cohorte aux échelles de Wechsler corroborent les données existantes dans la littérature. De manière générale, nous nous attendons

à ce que les adolescents et les adultes ayant un SSR présentent un fonctionnement intellectuel dans la moyenne. Nos hypothèses opérationnelles sont les suivantes :

- Le QI total se situera dans la zone moyenne à moyenne faible chez les adolescents et adultes français ayant un SSR et sera significativement plus faible par rapport à celui d'un groupe contrôle ou des normes du test ($M = 100$; $ET = 15$).
- Les adolescents et adultes présenteront un profil intellectuel hétérogène (au niveau inter-indice) en raison de particularités cognitives.
- Une différence entre les moyennes du QI total des participants porteurs d'une mUDP7 et de ceux ayant une hypométhylation de la région 11p15 sera observée. Cette différence devrait être en défaveur des participants ayant une mUPD7.

Profil neuropsychologique. Les données relatives au profil neuropsychologique des personnes ayant un SSR restent rares et partielles. Des retards de développement, des difficultés cognitives et des difficultés d'apprentissage ont été rapportés dans plusieurs cas de SSR (e.g., Garcia et al., 2012 ; Lai et al., 1994 ; Price et al., 1999 ; Wakeling et al., 2010), mais ils ont rarement fait l'objet d'une investigation approfondie. Le fonctionnement exécutif n'a par exemple jamais été investigué dans le SSR. Pourtant, les fonctions exécutives sont au cœur du développement psychologique et participent à la mise en place des apprentissages (Diamond, 2013). Les dernières observations de Patti et ses collaboratrices (2020) peuvent laisser penser que des particularités exécutives pourraient exister dans le SSR. Il s'agira donc dans un second temps d'investiguer le profil neuropsychologique des adolescents et adultes ayant un SSR, et plus spécifiquement d'explorer les fonctions exécutives. Les fonctions exécutives seront évaluées à partir de tâches de performances et d'un questionnaire mesurant les perturbations comportementales relevées dans la vie quotidienne. Le premier objectif sera de déterminer si les adolescents et adultes ayant un SSR présentent des dysfonctionnements exécutifs et d'en évaluer les répercussions au quotidien. Nous faisons l'hypothèse générale que les adolescents et adultes présentant des troubles exécutifs au quotidien. Nos hypothèses opérationnelles sont les suivantes :

- Les performances aux tâches exécutives s'écarteront de la norme : elles seront plus faibles par rapport à celles obtenues par un groupe contrôle.
- Les plaintes recueillies à l'aide d'un questionnaire (BRIEF/BRIEF-A) seront plus importantes dans le groupe ayant un SSR que dans le groupe contrôle, témoignant de plus de difficultés au quotidien.

Au niveau du profil neuropsychologique, le second objectif sera de déterminer si notre cohorte de participants ayant un SSR présente des particularités dans d'autres fonctions cognitives telles que le langage, la mémoire, ou les capacités visuo-spatiales. Nous nous attendons à ce que notre population clinique présente des performances plus faibles aux épreuves évaluant ces fonctions cognitives par rapport à un groupe contrôle.

Profil psychosocial. Encore une fois, les données concernant le profil psychosocial dans le SSR sont peu nombreuses. Le SSR semble être associé à une faible estime de soi et de l'anxiété chez certains individus (e.g., Ballard et al., 2019, 2021 ; Mosbah et al., 2017 ; Plotts & Livermore, 2007). Les difficultés comportementales ont globalement été peu explorées. Dans un troisième temps, il s'agira donc d'évaluer les caractéristiques psychologiques, et plus particulièrement l'estime de soi, l'anxiété et les difficultés comportementales des adolescents et adultes porteurs d'un SSR. De manière générale, nous faisons l'hypothèse que le profil psychologique et comportemental des adolescents et adultes ayant un SSR présentera des particularités. Nous nous attendons à obtenir les résultats suivants :

- Les scores obtenus aux questionnaires d'estime de soi et d'anxiété s'écarteront de la norme par rapport à ceux d'un groupe contrôle. Les participants ayant un SSR auront des scores plus faibles à l'inventaire d'estime de soi que les participants contrôles, témoignant d'une plus faible estime de soi. À l'inverse, ils auront des scores plus élevés à l'inventaire d'anxiété état-trait que leurs pairs, témoignant d'une plus forte anxiété.
- Certains participants présenteront des difficultés comportementales attestées par les scores plus élevés obtenus aux inventaires de comportements.

Le second objectif de cette thèse est **d'étudier l'effet des facteurs pathologiques et sociodémographiques sur le profil cognitif et psychosocial des adolescents et adultes ayant un SSR**. Il s'agit donc de rechercher l'existence d'une association entre les facteurs pathologiques, sociodémographiques et les profils observés.

Effet des facteurs sociodémographiques. Plusieurs facteurs sociodémographiques peuvent influencer le développement cognitif et psychosocial des individus. Dans cette thèse, nous vérifierons l'influence de l'âge et du niveau d'éducation sur les profils de nos participants porteurs d'un SSR. Nous cherchons par exemple à observer s'il existe une évolution du profil neuropsychologique en fonction de l'âge des participants. Les difficultés cognitives rencontrées

dans le SSR pourraient : 1) être une composante stable de ce syndrome ; 2) être spécifiques à certaines périodes développementales telles que l'âge adulte ; 3) s'inscrire dans un contexte de retard pendant l'enfance et l'adolescence qui pourrait s'estomper avec le temps. Nous faisons l'hypothèse que si des difficultés exécutives et des difficultés d'apprentissage existent, elles devraient se retrouver à tous les âges, chez les adolescents et adultes ayant un SSR. La persistance des difficultés observées à tout âge permettra notamment de contester l'hypothèse de retards provisoires dans le SSR. Pour étudier d'éventuelles particularités développementales, nous avons réalisé une étude comparative des trajectoires développementales des participants porteurs de SSR et des participants contrôles pour certaines fonctions cognitives selon la méthodologie de Thomas et ses collaborateurs (Cross-sectional developmental trajectories analyses ; Thomas et al., 2009).

Lien avec le phénotype clinique et le génotype. Nous avons choisi dans cette thèse d'inclure des adolescents et adultes ayant un diagnostic clinique de SSR confirmé sur des bases moléculaires. Nous nous attendons donc à retrouver les différentes caractéristiques cliniques du SSR dans notre cohorte. Conformément à la littérature, nous nous attendons à avoir une cohorte constituée majoritairement d'individus ayant une hypométhylation de la région 11p15. Par ailleurs, plusieurs études ont montré des corrélations génotype-phénotype dans le SSR (e.g., Bruce et al., 2009 ; Fuke et al., 2013 ; Wakeling et al., 2010). Un nombre plus important de caractéristiques cliniques associées au SSR chez les participants ayant une perte de méthylation de la région 11p15 et des difficultés cognitives plus fréquentes chez ceux ayant une mUPD7 devraient être observées dans nos groupes. Enfin, nous chercherons à déterminer l'effet de la présence et de la sévérité de certaines caractéristiques physiques et éléments médicaux (e.g., petite taille, traitements) sur le profil cognitif et psychosocial des participants.

3.3. Apports de ce travail

Ce travail de recherche s'inscrit dans la volonté des trois PNMR de développer les recherches en SHS autour des maladies rares (e.g., action 5.3 du 3^{ème} PNMR 2018-2022). De ce fait, ce travail interdisciplinaire devrait permettre de faire avancer les connaissances sur les maladies rares et plus particulièrement sur le syndrome de Silver-Russell.

Plus spécifiquement au niveau du SSR, l'apport de ce travail de thèse est double :

1) Ce travail de thèse permettra d'explorer le développement des processus cognitifs, psychologiques et comportementaux dans un contexte de SSR et les liens potentiels entre ces processus et des facteurs pathologiques ou sociodémographiques. L'évaluation des processus cognitifs, psychologiques et comportementaux permettra de développer les connaissances relatives au phénotype du SSR et d'apporter une meilleure compréhension de ce syndrome. L'exploration des facteurs pathologiques et sociodémographiques devrait permettre de mieux comprendre les variabilités interindividuelles observées dans le SSR.

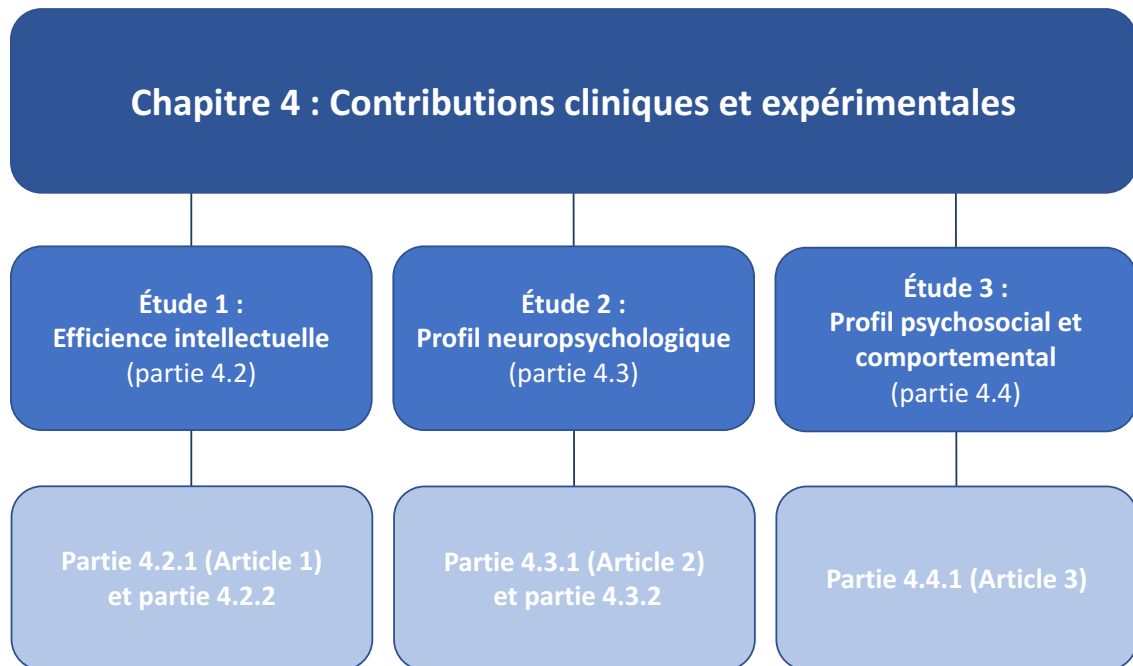
2) Au niveau clinique, l'investigation du profil cognitif et psychosocial des personnes ayant un SSR permettra de mieux comprendre les difficultés potentielles des participants et comment celles-ci s'expriment au quotidien. Ces connaissances pourront permettre de mieux spécifier la prise en charge du SSR avec notamment l'élaboration d'approches thérapeutiques et rééducatives adaptées au profil des personnes ayant un SSR, et de favoriser la considération des difficultés associées au SSR dans le parcours de soin, le parcours scolaire et professionnel et de façon plus large dans la vie quotidienne.

3.4. Présentation de la recherche

Ce travail de thèse s'inscrit principalement dans une approche exploratoire visant à améliorer les connaissances sur le SSR et ainsi mieux spécifier l'accompagnement des personnes porteuses de ce syndrome. Pour répondre à nos objectifs de recherche, nous avons mené une recherche sur le terrain. Celle-ci est décomposée dans cette thèse en trois études distinctes. La participation des adolescents et adultes ayant un SSR à chaque étude est précisée en annexe (voir Annexe 2). Ces études sont, en partie, présentées sous le format d'articles scientifiques publiés ou soumis dans des revues à comité de lecture. La figure 3.1 présente de façon synthétique la structure de la partie clinique et expérimentale de cette thèse.

Figure 3.1.

Représentation synthétique de la partie expérimentale de la thèse



3.5. Méthode

Les études expérimentales et cliniques de ce travail de thèse sont présentées en partie sous format d'articles scientifiques dans le Chapitre 4. La méthodologie employée est donc explicitée dans chacun des différents articles. Néanmoins, nous allons revenir ici sur quelques principes généraux de cette méthode.

3.5.1. Population

Le recrutement des adolescents et des adultes porteurs d'un SSR a été réalisé entre 2016 et 2018 sur toute la France via un appel à participation à l'étude. Cet appel a été relayé aux patients et à leur famille par :

1) le Centre de Référence des Maladies Endocriniennes de la Croissance et du développement (CRMERC) incluant le SSR ;

2) des généticiens et des endocrinologues français de différents centres hospitaliers et des centres de référence Anomalies du développement de la filière AnDDI-rares ;

3) les associations de patients, l'Association Française des Familles touchées par le Syndrome de Silver-Russell et des personnes nées Petites pour l'Âge Gestationnel et leurs amis (AFIF SSR PAG) et l'association Grandir.

La participation à cette recherche, volontaire et bénévole, a été proposée aux adolescents et adultes respectant les critères d'inclusion suivants : les participants devaient être âgés de 13 ans et plus, et avoir un SSR confirmé sur des bases moléculaires (une mUPD7 ou une épimutation de la région 11p15). Suite à l'appel à participation, nous avons pu échanger avec 28 potentiels participants : 6 personnes ont finalement refusé de participer et 22 personnes ont accepté de prendre part à cette recherche. Cependant, nos critères nous ont amenées à exclure 3 personnes compte tenu des bases moléculaires incertaines de leur SSR. Cette recherche a donc porté sur 19 personnes au total.

Nous avons également recruté un groupe contrôle composé d'adolescents et adultes sans SSR afin de pallier les normes partielles ou anciennes de certaines épreuves de notre protocole et contrôler l'effet du niveau socioculturel sur les performances. Les participants contrôles étaient donc recrutés en fonction de leur âge, sexe et niveau d'étude. Les critères d'exclusion comprenaient : être porteur d'un SSR, présenter des troubles psychiatriques, neurodéveloppementaux ou neurologiques reconnus, une déficience intellectuelle ($QI > 70$) ou un haut potentiel intellectuel ($QI > 130$). Ils ne devaient également pas avoir eu un traitement par GH ou GnRHa au cours de leur vie. Ces participants ont été recrutés par des annonces au sein de l'université, sur les réseaux sociaux et par le réseau professionnel.

Un formulaire d'information et de consentement libre et éclairé concernant cette recherche était remis à chaque participant : à chaque adulte, aux représentants légaux et à chaque adolescent (dans une version adaptée pour les adolescents). Après un temps de réflexion de plusieurs jours, chaque participant (et ses représentants légaux) était invité à signer le formulaire (pour un exemple, voir Annexe 3). Le projet de recherche, ainsi que l'ensemble des formulaires d'information et de consentement ont été approuvés le 29 décembre 2015 par le comité d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes (Avis n°15.123, voir Annexe 1).

3.5.2. Données recueillies et matériel utilisé

Dans le cadre de cette thèse, plusieurs données ont été recueillies à l'aide de différents outils (voir tableau 3.1 pour une synthèse) :

1) Pour les données sociodémographiques : l'âge, le sexe, le niveau d'étude, les caractéristiques familiales, le niveau d'éducation parentale, la reconnaissance de la situation de handicap par la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), l'âge de la marche autonome, les difficultés passées et actuelles perçues, les prises en charge et les rééducations passées et actuelles, la scolarité (e.g., redoublement, accompagnement par un AVS/AESH). Ces données ont été recueillies à partir d'un entretien semi-directif avec l'examineur. Un questionnaire général a également été complété par chaque participant (et sa famille) pour collecter ces informations.

2) Pour les données cliniques et médicales : les périmètres néonataux (poids, taille et périmètre crânien à la naissance), le mode d'accouchement, le terme à la naissance, le diagnostic clinique selon le NH-CSS, le diagnostic moléculaire, les traitements passés et actuels, les différents signes cliniques (e.g., présence d'une clinodactylie, d'anomalies génitales), le poids actuel et la taille actuelle. Ces données ont été collectées à l'aide du dossier médical du participant et lors d'un examen clinique réalisé par un endocrinologue ou un généticien. Pendant cet examen, un questionnaire médical a été complété par le professionnel de santé (voir Annexe 4).

3) Pour les données cognitives, psychologiques et comportementales¹⁶ : les performances au d2-R (Brickenkamp et al., 2015), aux échelles de Wechsler (la WISC-IV ou WISC-V pour les adolescents ; Wechsler, 2005, 2016 ; la WAIS-IV pour les adultes ; Wechsler, 2011), à la Figure complexe de Rey (Osterrieth, 1944 ; Rey, 1959), au Trail Making Test (Reitan, 1958 ; Godefroy & GREFEX, 2008), au test de Stroop (Stroop, 1935 ; Godefroy & GREFEX, 2008), aux Fluences verbales (Cardebat et al., 1990 ; Godefroy & GREFEX, 2008), à l'Alouette-R (test d'analyse de la lecture et de la dyslexie ; Lefavrais, 2005), au BHK ADO (échelle d'évaluation rapide de l'écriture version adolescent ; Soppelsa & Albaret, 2013) et au Modified Card-Sorting Test (MCST; adapté de Nelson, 1976). Ces différentes tâches ont été

¹⁶ L'ensemble des tests et questionnaires utilisés dans cette thèse sont présentés plus en détail dans les différents articles du chapitre 4.

administrées par l'examineur afin d'évaluer les capacités cognitives des adolescents et adultes ayant un SSR.

Chaque participant a également complété des questionnaires évaluant la qualité de vie (WHOQOL-BREF ; WHOQOL Group, 1998), les comportements exécutifs dans la vie quotidienne (la BRIEF pour les adolescents ; Gioia et al., 2000 ; Roy et al., 2013 ; la BRIEF-A pour les adultes ; Roth et al., 2005 ; A. Roy et al., 2015) et les difficultés psychologiques et comportementales avec l'inventaire d'estime de soi (SEI ; Coopersmith, 1984), l'inventaire d'anxiété état-trait (STAI-Y ; Spielberger et al., 1993), et l'inventaire des comportements de l'enfant (CBCL ; Achenbach & Rescorla, 2001) ou de l'adulte (ABCL ; Achenbach, 2003).

Tableau 3.1.

Synthèse des données recueillies et des outils utilisés dans cette thèse

| Données sociodémographiques | Données cliniques et médicales | Données cognitives, psychologiques et comportementales |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Âge | Poids à la naissance | d2-R |
| Sexe | Taille à la naissance | Échelles de Wechsler |
| Niveau d'étude | Périmètre crânien à la naissance | Figure complexe de Rey |
| Niveau d'éducation parentale | Mode d'accouchement | Trail-Making Test |
| Caractéristiques familiales | Terme à la naissance | Stroop |
| Reconnaissance du handicap | Critères cliniques du NH-CSS | Fluences verbales |
| Âge de la marche autonome | Diagnostic moléculaire | Alouette-R |
| Difficultés passées/actuelles perçues | Traitements passés/actuels | BHK ADO |
| Prises en charge passées/actuelles | Signes cliniques | Modified Card-Sorting Test |
| Scolarité | Poids actuel | WHOQOL-BREF |
| | Taille actuelle | SEI |
| | | STAI-Y |
| | | BRIEF/BRIEF-A |
| | | CBCL/ABCL |

Note. NH-CSS = « *the Netchine-Harbison clinical scoring system* » ; d2-R = Test d'attention concentrée révisé ; Alouette-R = Test d'analyse de la lecture et de la dyslexie, révisé ; BHK ADO = Échelle d'évaluation rapide de l'écriture chez l'adolescent ; WHOQOL-BREF = version abrégée du questionnaire de qualité de vie de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ; SEI = Inventaire d'estime de soi ; STAI-Y = Inventaire d'anxiété État-Trait, version Y ; BRIEF = Inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives chez les enfants et adolescents ; BRIEF-A = Inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives, version adulte ; CBCL = Inventaire des comportements de l'enfant ; ABCL = Inventaire des comportements de l'adulte.

3.5.3. Procédure

Les participants porteurs d'un SSR ont été rencontrés à leur domicile sur une journée ou deux demi-journées réalisées à 15 jours maximum d'intervalle. Chaque rencontre a débuté par la signature des formulaires d'information et de consentement, un entretien clinique puis l'administration du protocole de recherche. Lors de cet entretien, des éléments d'anamnèse ont été recueillis et des questionnaires ont été remis aux participants (et à leurs familles). Une fois complétés, les questionnaires devaient être remis par courrier à l'examineur dans un délai maximum d'un à deux mois. L'ordre de passation des épreuves était identique pour tous les participants : le d2-R, l'échelle de Wechsler, la Figure de Rey, le TMT, le Stroop, l'Alouette-R, les Fluences verbales, le BHK ADO et le MCST. Lorsque la rencontre était réalisée sur une journée, l'administration du protocole se déroulait en deux temps séparés par une pause-déjeuner. Plusieurs pauses ont également été réalisées au cours de chaque passation. Les participants contrôles ont réalisé le même protocole que les participants ayant un SSR sur une demi-journée. Ces derniers ont été rencontrés à leur domicile ou à l'université.

Les examens médicaux étaient réalisés uniquement chez les personnes ayant un SSR. Dans la mesure du possible, les examens médicaux étaient réalisés par un médecin endocrinologue du CRMERC, ou un médecin endocrinologue/généticien qui assure le suivi au long cours de la personne. Les adultes n'ayant plus de suivi médical ont soit rencontré un médecin endocrinologue du CRMERC, soit un médecin endocrinologue/généticien d'un centre hospitalier proche de leur domicile. Au cours de cet examen, des données médicales ont été recueillies et transmises à l'examineur de l'étude.

Chapitre 4 : Contributions cliniques et expérimentales

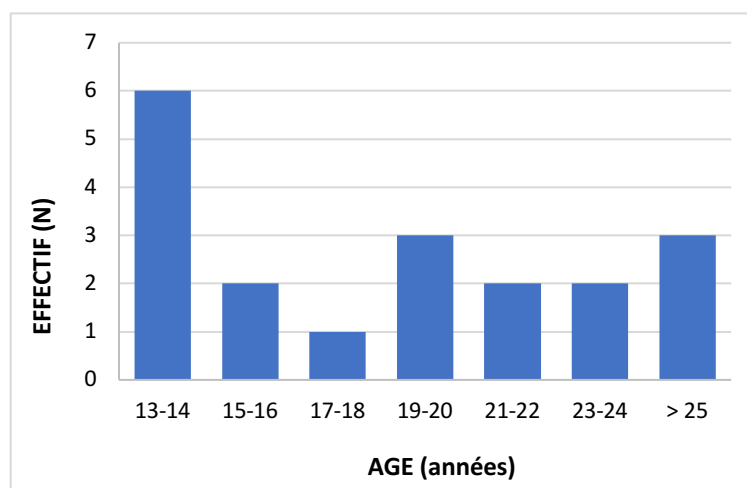
Pour rappel, nous avons mené une seule recherche sur le terrain afin de tester nos hypothèses. La première partie de ce chapitre sera donc consacrée à la description de la population clinique, notamment de ses caractéristiques démographiques, médicales et sociales. Certains de ces éléments d'intérêt seront également présentés brièvement dans les différents articles qui suivront. Les résultats de notre recherche seront ensuite exposés dans trois parties/études distinctes. Ces études exposeront respectivement les résultats liés à l'évaluation du fonctionnement intellectuel, des particularités cognitives, et des aspects psychologiques et comportementaux des participants ayant un SSR.

4.1. Description des participants ayant un SSR

Dix-neuf adolescents et adultes âgés de 13 ans à 39 ans (âge moyen = 20,05 ans, $ET = 7,21$) porteurs d'un SSR ont participé à cette recherche. La répartition des âges de la population d'étude est représentée dans la figure 4.1. Notre groupe total de participants était constitué de 8 adolescents (âge moyen = 14,13 ans, $ET = 1,25$) et de 11 adultes (âge moyen = 24,36 ans, $ET = 6,64$). Le groupe total comprenait 10 hommes (53%) et 9 femmes (47%). La répartition hommes/femmes des deux sous-groupes d'âge était équivalente, Test exact de Fisher, $p = 0,370$.

Figure 4.1.

Répartition de l'âge de notre groupe ayant un SSR



4.1.1. Données médicales et cliniques

Les participants de notre recherche sont nés entre 31 et 41 semaines d'aménorrhée ($M = 37,47$, $ET = 2,5$). Quatre participants sont nés prématurément : trois participants sont nés entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée (prématurité moyenne) et un participant est né à 31 semaines d'aménorrhée (grande prématurité). Pour trois de ces participants, la prématurité est survenue dans un contexte de grossesse gémellaire. Aucune différence significative n'était observée pour l'âge gestationnel (en semaines d'aménorrhée), $t(17) = 0,22$, $p = 0,829$, entre les adolescents ayant un SSR ($M = 37,36$, $ET = 2,73$) et les adultes porteurs d'un SSR ($M = 37,63$, $ET = 2,33$). La majorité des participants était née par césarienne (63%). Concernant les paramètres néonataux, les participants présentaient en moyenne une taille de 39,82 cm ($ET = 3,86$), un poids de 1695 grammes ($ET = 440,55$) et un périmètre crânien de 32,33 cm ($ET = 2,01$) à la naissance (voir tableau 4.1). Ces paramètres néonataux étaient équivalents chez les adolescents et adultes ayant un SSR.

Tableau 4.1.

Caractéristiques néonatales des participants ayant un SSR

| | Adolescents (n = 8) | Adultes (n = 11) | Groupe total (N = 19) |
|---------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Césarienne, % | 6 (75%) | 6 (55%) | 12 (63%) |
| Prématurité, % | 1 (13%) | 3 (27%) | 4 (21%) |
| Paramètres néonataux, M (ET) : | | | |
| Âge gestationnel (SA) | 37,63 (2,33) | 37,36 (2,73) | 37,47 (2,50) |
| Taille (centimètres) | 41,38 (3,91) | 38,68 (3,58) | 39,82 (3,86) |
| Poids (grammes) | 1867,50 (506,98) | 1570,91 (358,73) | 1695,79 (440,55) |
| Périmètre crânien (centimètres) | 32,44 (1,90) | 32,25 (2,19) | 32,33 (2,01) |

Note. M = Moyenne ; ET = Écart-Type ; SA = semaines d'aménorrhée.

Les données liées au diagnostic clinique et moléculaire des participants porteurs d'un SSR sont présentées dans le tableau 4.2. Conformément à la littérature, notre groupe total était constitué majoritairement de participants ayant une épimutation de la région 11p15, anomalie moléculaire la plus fréquente dans ce syndrome (Wakeling et al., 2017). La répartition de l'étiologie mUPD7/épimutation de la région 11p15 était à la limite de la significativité, Test

exact de Fisher, $p = 0,058$. En effet, contrairement au groupe des adolescents, aucun adulte ne présentait un SSR dû à une mUPD7.

Au niveau du diagnostic clinique, les adolescents et les adultes avaient des scores cliniques similaires au NH-CSS, $U = 42$, $p = 0,890$. Ils avaient respectivement une médiane de 5,5 (écart-interquartile [EI] = 5-6) et de 6 (EI = 5-6). Cependant, il est nécessaire de préciser que plusieurs critères du score clinique de NH-CSS n'étaient pas évaluables chez les adultes, car des données propres à la petite enfance étaient manquantes chez plusieurs participants (e.g., présence d'un front proéminent entre 1 et 3 ans). Dans le groupe des adolescents, une différence à la limite de la significativité était observée entre le score clinique médian au NH-CSS des adolescents ayant une mUPD7 ($Mdn = 5$, $EI = 4,5-5$) et celui des adolescents ayant une épimutation de la région 11p15 ($Mdn = 6$; $EI = 6-6$), $U = 1$, $p = 0,050$, $r_{rb} = 0,87$. Cette différence semble conforme aux données de la littérature (Azzi et al., 2015). Ces données cliniques tendent à confirmer une corrélation génotype-phénotype dans le SSR : les personnes ayant une épimutation de la région 11p15 semblent présenter davantage de caractéristiques cliniques du SSR que ceux ayant une mUPD7.

Tableau 4.2.

Diagnostic clinique et moléculaire des participants ayant un SSR

| | <i>n</i> | Adolescents | <i>n</i> | Adultes | N | Groupe total |
|---|----------|--------------------|-----------------|----------------|----------|---------------------|
| Diagnostic moléculaire, <i>n</i> (%) | 8 | | 11 | | 19 | |
| mUPD7 | | 3 (37%) | | 0 (0%) | | 3 (16%) |
| Épimutation 11p15 | | 5 (63%) | | 11 (100%) | | 16 (84%) |
| Score clinique du NH-CSS, <i>n</i> (%) | | | | | | |
| Être né PAG | 8 | 8 (100%) | 11 | 11 (100%) | 19 | 19 (100%) |
| Retard de croissance postnatal | 8 | 7 (88%) | 10 ^a | 9 (90%) | 18 | 16 (89%) |
| Macrocéphalie relative à la naissance | 8 | 7 (88%) | 10 | 10 (100%) | 18 | 17 (94%) |
| Front proéminent | 8 | 8 (100%) | 9 ^a | 9 (100%) | 17 | 17 (100%) |
| Asymétrie corporelle | 8 | 5 (63%) | 10 ^a | 10 (100%) | 18 | 15 (83%) |
| Difficultés alimentaires et/ou IMC faible | 8 | 8 (100%) | 11 | 11 (100%) | 19 | 19 (100%) |

Note. *M* = Moyenne ; *ET* = Écart-Type ; NH-CSS = the Netchine-Harbisson Clinical Scoring System ; mUPD7 = disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 ; Épimutation 11p15 = épimutation de la région 11p15 ; PAG = Petit pour l'Âge Gestationnel ; IMC = Indice de Masse corporelle. ^aPlusieurs critères du NH-CSS n'étaient pas évaluables chez certains adultes, car les données étaient manquantes.

Nos participants présentaient également d'autres caractéristiques cliniques fréquemment observées dans le SSR (voir tableau 4.3). Certains de ces signes cliniques étaient majoritairement présents chez nos participants comme un visage triangulaire ou une clinodactylie du 5^{ème} doigt.

Les difficultés alimentaires caractéristiques du SSR ont occasionné des épisodes d'hypoglycémies, notamment lors de période de jeûne, chez six participants dans l'enfance et l'adolescence. Cependant, cette variable reposait principalement sur les déclarations des patients et des familles : les épisodes d'hypoglycémie ont donc pu être sur ou sous-estimés dans cette étude. Une nutrition entérale, généralement par gastrostomie, a été utilisée chez plusieurs participants (37%) pour prévenir l'hypoglycémie et/ou la malnutrition occasionnées par les difficultés alimentaires.

La majorité de notre groupe de participants (89%) présentait également des anomalies orthodontiques nécessitant une prise en charge allant de l'extraction de dents à une intervention chirurgicale maxillo-faciale (e.g., une distraction mandibulaire).

Des anomalies génitales étaient aussi présentes chez les adolescents et les adultes ayant un SSR : des cryptorchidies ou hypospadias chez les garçons/hommes (60%) et un syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser chez une femme.

L'ensemble de ces données sont cohérentes avec celles décrites dans la littérature (Wakeling et al., 2010, 2017). Sur le plan ophtalmologique, 68% des participants portaient des lunettes pour corriger un à plusieurs troubles de la vision tels qu'une myopie, un astigmatisme, ou un strabisme.

Tableau 4.3.*Autres caractéristiques cliniques du groupe ayant un SSR*

| | Adolescents (<i>n</i> = 8) | Adultes (<i>n</i> = 11) | Groupe total (<i>N</i> = 19) |
|--|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Signes cliniques^a, % : | | | |
| Visage triangulaire | 75 | 86 (<i>n</i> = 7) ^c | 80 (<i>n</i> = 15) ^c |
| Clinodactylie du 5 ^{ème} doigt | 50 | 100 (<i>n</i> = 9) ^c | 76 (<i>n</i> = 17) ^c |
| Tâches café-au-lait | 25 | 43 (<i>n</i> = 7) ^c | 33 (<i>n</i> = 15) ^c |
| Reflux gastro-œsophagien | 75 | 60 (<i>n</i> = 10) ^c | 67 (<i>n</i> = 18) ^c |
| Constipation | 25 | 20 (<i>n</i> = 10) ^c | 22 (<i>n</i> = 18) ^c |
| Épisodes d'hypoglycémie | 38 | 30 (<i>n</i> = 10) ^c | 33 (<i>n</i> = 18) ^c |
| Transpiration excessive | 75 | 20 (<i>n</i> = 10) ^c | 44 (<i>n</i> = 18) ^c |
| Scoliose | 13 | 45 | 32 |
| Anomalies orthodontiques | 88 | 91 | 89 |
| Anomalies de l'appareil génital | 13 | 45 | 37 |
| Nutrition entérale^b, % : | 50 | 18 | 37 |
| Trouble de la vision, % : | | | |
| Myopie | 63 | 36 | 47 |
| Hypermétropie | 13 | 18 | 16 |
| Astigmatisme | 25 | 27 | 26 |
| Strabisme | 13 | 9 | 11 |

Note. ^a Signes cliniques présents au moment de l'évaluation ou pendant l'enfance. Les données relatives aux reflux gastro-oesophagiens, constipation, épisodes d'hypoglycémie, transpiration excessive étaient basées sur les déclarations du patient ou de sa famille, ou sur les traitements associés (ex. : présence d'un traitement contre les reflux gastro-oesophagiens dans le carnet de santé) ; ^b Nutrition entérale passée ou actuelle ; ^c Plusieurs données étaient manquantes chez les adultes.

Au moment de l'évaluation, les adolescents mesuraient 149,44 cm (*ET* = 12,59) et pesaient 36,28 kg (*ET* = 9,27) en moyenne (voir tableau 4.4). Plus précisément, les filles et les garçons mesuraient respectivement en moyenne 142,34 cm (*ET* = 6,20) et 161,27 cm (*ET* = 11,93), et pesaient 32,78 kg (*ET* = 6,39) et 42,10 kg (*ET* = 11,73). Les adolescentes étaient significativement plus petites que les adolescents, $t(6) = 3,03$, $p = 0,023$, $d = 2,21$.

Les adultes avaient une taille moyenne de 154,55 cm (*ET* = 8,09) et un poids moyen de 49,3 kg (*ET* = 11,49). Les femmes et les hommes mesuraient en moyenne 145,68 cm (*ET* = 3,59) et 159,61 cm (*ET* = 4,49), et pesaient en moyenne 43,13 kg (*ET* = 14,62) et 53,64 kg (*ET* = 7,02) respectivement. Une différence significative était également trouvée pour la taille : les femmes présentaient une plus petite taille que les hommes, $t(9) = 5,28$, $p < 0,001$, $d = 3,31$.

La majorité des participants a bénéficié ou bénéficiait actuellement d'un traitement par GH (74%) afin d'améliorer leur taille finale, mais aussi d'augmenter leur appétit et développer

leur masse maigre. La plupart des participants ont reçu ou recevaient, encore au moment de l'évaluation, un traitement par GnRHa (74%) pour freiner leur puberté centrale précoce et préserver leur potentiel de croissance. Cependant, les adultes étaient moins nombreux à avoir bénéficié d'un traitement par GnRHa par rapport aux adolescents, Test exact de Fisher, $p = 0,045$.

Tableau 4.4.

Paramètres de croissance des participants ayant un SSR

| | Adolescents ($n = 8$) | Adultes ($n = 11$) |
|---|---|--|
| Paramètres de croissance au moment de l'évaluation, M (ET) : | | |
| Taille (centimètres) | 149,44 (12,59) | 154,55 (8,09) |
| Poids (kilogrammes) | 36,28 (9,27) | 49,82 (11,04) |
| Traitements actuels ou passés, n (%) : | | |
| Hormone de croissance | 7 (88%) | 7 (64%) |
| Analogue de la GnRH | 8 (100%) | 6 (55%) |

Note. M = Moyenne ; ET = Écart-Type.

4.1.2. Âge d'acquisition de la marche

Les participants de notre recherche ont commencé à marcher vers l'âge de 17-18 mois (voir tableau 4.5). Cinq participants ont commencé à marcher après 20 mois et présentaient ainsi un retard d'acquisition de la marche par rapport à la population générale. Pour rappel, un enfant commence à marcher entre 9 et 20 mois selon les repères développementaux donnés dans le carnet de santé des enfants (Ministère des Solidarité et de la Santé, 2021). La dispersion des âges d'acquisition de la marche était importante dans notre groupe : 12 mois pour l'acquisition la plus précoce et 26 mois pour la plus tardive. Ces résultats diffèrent quelque peu de ceux obtenus par Wakeling et al. (2010) qui observaient un âge moyen de 20 mois dans ces deux groupes de patients (un groupe ayant une épimutation de la région 11p15 et un groupe ayant une mUPD7). Dans notre recherche, les adolescents ayant une épimutation de la région 11p15 ($\hat{\text{Age}} \text{ moyen} = 18,2$ mois, $ET = 4,92$) ont commencé à marcher plus tardivement que les adolescents ayant une mUPD7 ($\hat{\text{Age}} \text{ moyen} = 14,33$ mois, $ET = 1,15$), cette différence n'était cependant pas significative, $t(6) = 1,3$, $p = 0,241$.

Tableau 4.5.*Âge d'acquisition de la marche des participants ayant un SSR*

| | Adolescents (n = 8) | Adultes (n = 10) | Groupe total (N = 18) |
|---|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Âge de la marche en mois^a : | | | |
| Moyenne (Écart-Type) | 16,75 (4,27) | 18,80 (4,29) | 17,89 (4,28) |
| Médiane | 15 | 17,5 | 16,5 |
| Min-Max | 12-24 | 13-26 | 12-26 |

Note. Âge d'acquisition de la marche en mois rapporté par les familles des participants.

4.1.3. Prises en charge

Plusieurs adolescents et adultes ont bénéficié de prises en charge face aux difficultés rencontrées avec le SSR (voir tableau 4.6). Douze participants (63%) ont reçu une rééducation orthophonique pour des difficultés d'élocution, des troubles de l'oralité ou des troubles dyslexiques. Des séances de kinésithérapie ont également été nécessaires chez 11 participants (58%) pour, par exemple, des douleurs dorsales et cervicales ou de la rééducation liée à une intervention chirurgicale pour corriger l'asymétrie de longueur des membres inférieurs.

La majorité des participants (53%) a eu besoin d'un suivi psychologique au cours de l'enfance, l'adolescence, mais aussi à l'âge adulte. Au moins deux adultes, n'ayant pas bénéficié d'une prise en charge psychologique, ont également manifesté le besoin de bénéficier d'un soutien psychologique dans un futur proche. Enfin, dans une moindre mesure, les participants porteurs d'un SSR ont bénéficié de séances de psychomotricité (32%), d'ergothérapie (5%), et d'orthoptie (26%).

Tableau 4.6.*Répartition des prises en charges passées ou actuelles des participants ayant un SSR*

| <i>n</i> (%) | Adolescents (<i>n</i> = 8) | Adultes (<i>n</i> = 11) | Groupe total (<i>N</i> = 19) |
|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Orthophonie | 4 (50%) | 8 (73%) | 12 (63%) |
| Psychomotricité | 2 (25%) | 4 (36%) | 6 (32%) |
| Kinésithérapie | 5 (63%) | 6 (55%) | 11 (58%) |
| Ergothérapie | 1 (13%) | 0 (0%) | 1 (5%) |
| Orthoptie | 2 (25%) | 3 (27%) | 5 (26%) |
| Suivi psychologique | 5 (63%) | 5 (45%) | 10 (53%) |

4.1.4. Reconnaissance d'une situation de handicap

Sept participants (37%) présentaient une situation de handicap reconnue par la MDPH de leur département. La reconnaissance d'une situation de handicap par la MDPH est évaluée par des équipes pluridisciplinaires. Celles-ci peuvent attribuer un taux d'incapacité déterminé à partir de l'évaluation des difficultés éprouvées, des retentissements et des besoins au quotidien de la personne en situation de handicap. Le taux d'incapacité attribué à nos participants porteurs d'un SSR variait d'un taux compris entre 50 et 79% à un taux de 80% et plus. Par ailleurs, deux adultes en emploi avaient une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH).

4.1.5. Scolarisation

Dans cette recherche, tous les participants porteurs d'un SSR sont ou ont été scolarisés en milieu ordinaire. Les adolescents étaient notamment scolarisés au collège ou au lycée (niveau d'éducation moyen = 8,5 années, $ET = 1,07$). Aucun des adolescents n'avait redoublé de classe au cours de sa scolarité. Chez les adultes, la majorité des participants (91%) avait obtenu un baccalauréat général ou professionnel. Sept d'entre eux avaient également poursuivi des études supérieures (Brevet de Technicien Supérieur, Licence, Master). Le niveau d'éducation moyen des adultes était de 13,27 années ($ET = 2,15$). Cinq adultes (45%) avaient redoublé une ou deux classes dans l'enseignement primaire ou secondaire. Les classes les plus fréquemment redoublées étaient le CP, le CE1 et la 5^{ème}.

Au cours de leur scolarité, un adolescent et deux adultes ont bénéficié d'aménagements et/ou de l'aide d'un AVS/AESH compte tenu de troubles spécifiques des apprentissages ou de difficultés d'apprentissage (dyslexie, dysorthographe, trouble de l'attention).

4.1.6. Caractéristiques familiales

Les caractéristiques familiales de nos participants sont présentées dans le tableau 4.7. La taille de la fratrie était comparable dans le groupe des adolescents ($M = 2,75$, $ET = 0,89$) et dans le groupe des adultes ($M = 2,36$, $ET = 0,67$), $U = 28$, $p = 0,158$. La répartition du rang dans la fratrie des participants ayant un SSR était équivalente dans les deux groupes, Test exact de Fisher, $p = 0,900$.

Tableau 4.7.

Caractéristiques familiales des participants ayant un SSR

| | Adolescents (n = 8) | Adultes (n = 11) | Groupe total (N = 19) |
|--------------------------------------|------------------------|---------------------|--------------------------|
| Situation familiale, n (%) : | | | |
| Parents en couple | 8 (100%) | 5 (45%) | 13 (69%) |
| Parents divorcés | 0 (0%) | 5 (45%) | 5 (26%) |
| Famille monoparentale | 0 (0%) | 1 (10%) | 1 (5%) |
| Taille de la fratrie : | | | |
| Moyenne (Écart-Type) | 2,75 (0,89) | 2,36 (0,67) | 2,53 (0,77) |
| Médiane | 3 | 2 | 3 |
| Min-Max | 1-4 | 1-3 | 1-4 |
| Rang dans la fratrie, n (%) : | | | |
| Ainé(e) | 3 (38%) | 6 (55%) | 9 (47%) |
| Cadet(te) | 1 (12%) | 2 (18%) | 3 (16%) |
| Benjamin(e) | 3 (38%) | 2 (18%) | 5 (26%) |
| Enfant unique | 1 (12%) | 1 (9%) | 2 (11%) |

Note. Min = Minimum ; Max = Maximum ; M = Moyenne ; ET = Écart-Type.

Dans le groupe des adolescents porteurs d'un SSR, 69% des parents avaient un niveau d'éducation supérieur au Baccalauréat (e.g., Licence, Maitrise, Master, Diplôme d'ingénieur, Brevet de technicien supérieur). Seuls 19% des parents des adolescents avaient un niveau inférieur au Baccalauréat (e.g., Certificat d'aptitude professionnelle, Brevet des collèges, Brevet d'études professionnelles) et 13% avaient un Baccalauréat. À contrario, la majorité des parents des participants adultes (62%) avait un niveau inférieur au Baccalauréat. La répartition du niveau d'éducation parentale des deux sous-groupes était différente, Test exact de Fisher, $p = 0,020$. Les parents des adultes porteurs d'un SSR présentaient un niveau d'éducation plus faible que celui des parents des adolescents ayant un SSR (voir tableau 4.8).

Tableau 4.8.

Niveau d'éducation parentale des participants ayant un SSR

| | Parents des adolescents (N = 16) | Parents des adultes (N = 21) |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|
| Niveau d'éducation parentale, n (%) : | | |
| Inférieur au Baccalauréat | 3 (19%) | 13 (62%) |
| Baccalauréat | 2 (13%) | 2 (9%) |
| Supérieur au Baccalauréat | 11 (69%) | 6 (29%) |

4.1.7. Inquiétudes rapportées par les familles

Les parents des adolescents et adultes porteurs d'un SSR ont été invités à répondre à la question ouverte suivante à propos de leur enfant dans le CBCL/ABCL : « Qu'est-ce qui vous préoccupe à son sujet ? ». Plusieurs parents n'ont pas répondu à cette question (un parent du groupe des adolescents et deux parents du groupe des adultes porteurs d'un SSR).

Les préoccupations les plus fréquentes se rapportaient à la confiance en soi (25%), l'avenir professionnel (25%), aux relations sociales et amoureuses (31%) de leur enfant, et le vécu de la petite taille (25%). Des inquiétudes étaient également formulées à propos de l'autonomie au quotidien (19%) et des potentiels problèmes de santé futurs de leur enfant (6% ; voir tableau 4.9). Enfin, trois parents du groupe des adultes (19%) n'avaient pas d'inquiétude particulière concernant leur enfant.

Tableau 4.9.*Répartition des préoccupations exprimées par les parents des participants ayant un SSR*

| | Adolescents (n = 7) | Adultes (n = 9) | Groupe total (N = 16) |
|---|--------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Préoccupations concernant, n (%) : | | | |
| Confiance en soi | 1 (14%) | 3 (33%) | 4 (25%) |
| Avenir professionnel | 1 (14%) | 3 (33%) | 4 (25%) |
| Relations sociales et amoureuses | 1 (14%) | 4 (44%) | 5 (31%) |
| Vécu de la petite taille | 3 (43%) | 1 (11%) | 4 (25%) |
| Autonomie au quotidien | 3 (43%) | 0 (0%) | 3 (19%) |
| Potentiels problèmes de santé futurs | 1 (14%) | 2 (22%) | 3 (19%) |
| Suivi médical à l'âge adulte | 1 (14%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Alimentation | 1 (14%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Douleurs physiques | 1 (14%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| Pas de préoccupation | 0 (0%) | 3 (33%) | 3 (19%) |

4.1.8. Difficultés perçues au quotidien

Lors de l'entretien clinique, les participants ont été questionnés sur les difficultés qu'ils rencontraient au quotidien. Les parents des adolescents et des adultes, lorsqu'ils étaient présents, ont également été questionnés sur les difficultés rencontrées au quotidien par leur enfant. Les difficultés perçues les plus récurrentes sont des difficultés d'attention (47%), une grande fatigabilité (37%) et un manque de confiance en soi (42%). Chez deux participants, un adolescent et un adulte, les difficultés d'attention ont été objectivées par une évaluation neuropsychologique pendant l'enfance/l'adolescence et se manifestaient dans un contexte de TDA/H. Un traitement par méthylphénidate était en place chez un des deux participants. Les difficultés liées à la confiance en soi semblaient plus présentes chez les adultes (63%) que chez les adolescents (13%). D'autres difficultés, en graphisme (26%), langage (21%), et mémoire (21%) ont également été rapportés par quelques participants (voir tableau 4.10).

Tableau 4.10.*Difficultés perçues par les participants ayant un SSR et leur famille*

| | Adolescents (n = 8) | Adultes (n = 11) | Groupe total (N = 19) |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Difficultés perçues, n (%) : | | | |
| Attention/concentration | 3 (38%) | 6 (55%) | 9 (47%) |
| Mémoire | 2 (25%) | 2 (18%) | 4 (21%) |
| Langage | 1 (13%) | 3 (27%) | 4 (21%) |
| Graphisme | 2 (25%) | 3 (27%) | 5 (26%) |
| Fatigabilité | 3 (38%) | 4 (36%) | 7 (37%) |
| Confiance en soi | 1 (13%) | 7 (63%) | 8 (42%) |

Plusieurs participants ont ainsi exprimé rencontrer des difficultés au quotidien. Une évaluation cognitive, psychologique et comportementale semble donc pertinente pour objectiver ces plaintes et mettre en évidence la présence d'éventuels troubles chez nos participants. Par ailleurs, les participants ayant une mUPD7 et ceux ayant une épimutation de la région 11p15 présentaient des phénotypes cliniques relativement différenciés. Une analyse distincte des phénotypes cognitifs de ces deux groupes semble donc intéressante afin d'étudier les liens entre le génotype et le phénotype (aspects cognitifs, psychologiques, et comportementaux).

4.2. Étude 1 : Efficience intellectuelle dans le SSR

Pour rappel, cette première étude a pour objectif de confirmer les données de la littérature existante sur le fonctionnement intellectuel des adolescents et adultes porteurs d'un SSR. De manière générale, nous faisons l'hypothèse que l'efficience intellectuelle des adolescents et adultes ayant un SSR, évaluée par les échelles de Wechsler, se situera dans la zone moyenne à moyenne faible (entre 80 et 109). D'autre part, nous nous attendons à ce que l'efficience intellectuelle soit significativement plus faible par rapport à celle de la population générale ($M = 100$, $ET = 15$). Nous prévoyons également que les adolescents et adultes présenteront un profil intellectuel dissocié au niveau inter-indice, en raison de particularités cognitives propres au syndrome. Enfin, nous nous attendons à observer des différences entre le profil intellectuel des individus porteurs d'une mUDP7 et de ceux ayant une anomalie de la région 11p15.

Pour tester nos hypothèses, nous avons donc analysé l'efficience intellectuelle des adultes puis des adolescents porteurs d'un SSR par rapport aux données normatives des échelles de Wechsler. Les données concernant le profil intellectuel des adultes et des adolescents seront dissociées et présentées de manière successive.

4.2.1. Profil intellectuel des adultes (Article 1)

Article 1 :

Burgevin, M., Lacroix, A., Brown, G., Mikaty, M., Coutinho, V., Netchine, I., & Odent, S. (2021). Intellectual Functioning in Silver-Russell Syndrome: First Study in Adults. *Applied Neuropsychology: Adult*, 28(4), 391-402. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1644643>

Ce texte est la reproduction d'un article publié dans la revue Applied Neuropsychology: Adult (Epub le 8 août 2019).

Résumé en français :

Le syndrome de Silver-Russell (SSR) est une maladie génétique rare dont l'incidence est estimée entre 1/30 000 et 100 000 nouveaux cas. Jusqu'à présent, seules quelques études se sont intéressées au profil intellectuel et cognitif des personnes porteuses d'un SSR. Ces études menées il y a plus de 10 ans se sont concentrées sur des cohortes pédiatriques et les participants inclus étaient diagnostiqués à l'aide de différents systèmes de diagnostic clinique. Actuellement, aucune recherche n'a été conduite sur le fonctionnement intellectuel des adultes porteurs d'un SSR.

Cette étude visait à établir le profil intellectuel, les forces et fragilités, des adultes atteints d'un SSR par rapport à des données normatives. Dix personnes âgées de 18 à 39 ans ont complété l'échelle de Wechsler pour adultes, 4^{ème} édition (WAIS-IV). Tous les individus inclus présentaient une anomalie du locus *IGF2/H19*. Les mesures réalisées comprenaient le quotient intellectuel total (QIT) des participants et portaient sur quatre domaines cognitifs : la compréhension verbale, le raisonnement perceptif, la mémoire de travail, et la vitesse de traitement. Des statistiques descriptives et les écarts entre les scores (*t* de Student, ANOVA) ont été réalisés. Des corrélations linéaires ont également été utilisées pour étudier les facteurs associés aux résultats du QIT. Des informations cliniques et médicales telles que les rééducations passées et en cours, les difficultés quotidiennes perçues, ont également été collectées à partir d'entretiens et de questionnaires.

Les résultats ont montré que le QIT moyen se situait dans la moyenne ($M = 95,40$, $ET = 18,55$). Les patients avaient de meilleures performances en compréhension verbale par rapport aux autres domaines, constituant ainsi un véritable point fort dans leur profil cognitif. Les patients et/ou leurs familles ont rapporté des difficultés quotidiennes fréquentes : des difficultés d'apprentissage et une faible estime de soi étaient perçues chez 60% des adultes. Cette première étude documente le fonctionnement intellectuel des adultes ayant un SSR dû à une anomalie du locus *IGF2/H19*. Une prise en charge précoce et multidisciplinaire de l'enfance à l'âge adulte semble importante dans ce syndrome pour traiter les problèmes médicaux, cognitifs et psychosociaux potentiels.

Intellectual Functioning in Silver-Russell Syndrome: First Study in Adults

Mélissa Burgevin^{a*}, Agnès Lacroix^a, Genavee Brown^a, Myriam Mikaty^b, Virginie Coutinho^{c,d},
Irène Netchine^e, & Sylvie Odent^{b,f}.

^aUniv Rennes, LP3C (Laboratoire de Psychologie, Cognition, Comportement et Communication) – EA 1285, Rennes, France

^bCHU de Rennes, Service de génétique clinique, Centre de référence Maladies Rares CLAD-Ouest, Rennes, France

^cHôpital Armand Trousseau, Service de Neuropédiatrie, Paris, France

^dCentre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, Inserm U1018, Villejuif, France

^eSorbonne Université, Centre de Recherches Saint Antoine, Inserm, Hôpital Armand Trousseau, Explorations Fonctionnelles Endocriniennes, Paris, France

^fUniv Rennes, CNRS UMR 6290, Rennes, France

1. Introduction

Silver-Russell syndrome (SRS, OMIM #180860) is a rare genetic disorder with an estimated incidence of between 1 in 30,000 and 1 in 100,000 live births worldwide (Wakeling et al., 2017). In Estonia, a retrospective study found the birth prevalence of SRS with known molecular abnormalities to be 1 in 54,537 (Yakoreva et al., 2015). The exact frequency of this syndrome is currently unknown. Furthermore, it is clinically and genetically heterogeneous. Concerning the genetics, two main molecular mechanisms have been identified in SRS: a maternal uniparental disomy of chromosome 7 (mUPD7), which is usually identified in about 5-10% of cases (Kotzot et al., 1995; Netchine et al., 2007), and methylation abnormalities of the 11p15.5 region in about 40-50% of cases (Gicquel et al., 2005; Netchine et al., 2007). The cause currently remains unknown in many patients. On the other hand, a broad spectrum of phenotypes has been described: these vary from one individual to another according to etiology and severity. SRS is characterized by severe intrauterine and postnatal growth retardation, with relative macrocephaly at birth, typical dysmorphic features, and feeding difficulties (Wakeling et al., 2017). There may be additional clinical features, such as fifth finger clinodactyly, micrognathia, hypoglycemia, café-au-lait spots, genital anomalies, and premature adrenarache. SRS is currently diagnosed according to the clinical criteria of the Netchine-Harbison clinical scoring system (NH-CSS; Azzi et al., 2015). Recently, the NH-CSS was adopted as clinical

definition of this syndrome by the first international consensus meeting on the diagnosis and management of SRS (Wakeling et al., 2017). Indeed, compared to other clinical scoring systems (Dias et al., 2013; Netchine et al., 2007), the NH-CSS is more sensitive (98%), it had the highest negative predictive value (89%) (Azzi et al., 2015; Wakeling et al., 2017) and the six criteria are clearly defined.

So far, research has focused mainly on the genetic and medical aspects of the syndrome, and rarely on patients' cognitive profile. Traditionally, intellectual functioning and cognitive profile are often considered to be normal (Bartholdi et al., 2009; Patton, 1988). However, the parents of children with SRS often express considerable concern about their cognitive development with regard to education, schooling and autonomy. Indeed, cognitive weaknesses or impairments have a negative impact on the daily, academic/occupational, social lives, and more generally the quality of life in other genetic syndromes or neurodevelopmental disorders (Fuermaier et al., 2018; Grieco et al., 2015; Holst & Thorell, 2019; Udwin et al., 1998). Better knowledge of the strengths and weaknesses of the cognitive profile of other disorders has helped optimize appropriate care and intervention across lifespan (Mervis & John, 2010; Conners et al., 2008).

Several studies have documented the development of children with SRS, relying mainly on data yielded by clinical interviews with the children and their parents or else on their medical records. These studies found that some patients presented a cognitive developmental delay, encompassing mild motor delay, learning difficulties, and delayed speech (Azzi et al., 2015; Bruce et al., 2009; Fuke et al., 2013; Netchine et al., 2007; Smeets et al., 2016a; Wakeling et al., 2010). Some behavioral problems (e.g., attention-deficit problems or attention-deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorder) were also reported, but were uncommon (Azzi et al., 2015; Wakeling et al., 2010). Although these studies inform us about the difficulties encountered in this syndrome, we have no information concerning their severity or how they were assessed or diagnosed.

To our knowledge, only five studies and three case reports have specifically documented the intellectual and cognitive profile of children and adults with SRS. However, in most of these studies, patients were diagnosed according to non-standardized clinical criteria and not confirmed on molecular basis (Lai et al., 1994; Noeker & Wollmann, 2004; Plotts & Livermore, 2007; Schlegel et al., 2000; Sienko et al., 2010). Indeed, their patients were diagnosed using various clinical criteria, some of which are currently not in the definition of the SRS (e.g., the

presence of clinodactyly). In Karher and Banda' study (2017), the diagnostic criteria were not specified. Therefore, we cannot be certain that all the patients in these studies did have SRS. Thus, the results should be interpreted with caution. Only studies by Patti et al. (2016, 2018) have presented patients with SRS confirmed by molecular diagnosis. Although we should be cautious in interpreting these studies, they do provide some evidence for certain strengths and weaknesses in the intellectual profile of people with SRS.

First, these studies indicate that for most people with SRS their intelligence falls within a normal range, but it is slightly below average. Lai et al. (1994) were the first to investigate cognitive functioning in children with SRS. They assessed intellectual functioning and reading abilities. Results were compared with normative data and showed that, on average, the children's Full-Scale Intelligence Quotient (FSIQ) was significantly lower ($M = 85.9$, $SD = 23.7$, $p < 0.01$) than that of the general population ($M = 100$, $SD = 15$). The results of Noeker and Wollmann (2004) supported the findings of Lai et al. (1994), but the observed differences were significantly smaller than previously observed. The children with SRS had an FSIQ score still significantly lower (-4.3 points, $p < 0.05$) than that of the age-matched reference norms and their sibling (-8.08 points, $p < 0.05$). A recent study in Poland also found similar results (Sieńko et al., 2010). Children's results showed that their mean IQ was significantly lower (11.8 points, $p < 0.001$) than that of the general population (normative data), but with a similar range of values. Patti et al. (2016)'s recent study involved the cognitive assessment of 30 children with SRS (some with 11p15 epimutation, some with mUPD7). Results showed that their mean IQ was 6.6 points lower (range = 52-118) than that of the general population. The mean FSIQ of the 11p15 epimutation group was 3.9 points higher than that of the mUPD7 group. There are few studies showing the intellectual development of individuals with SRS in adulthood. The reported cases showed that the intellectual functioning was heterogeneous: a young man had upper average intelligence (Plotts & Livermore, 2007), a young woman had a delayed mental development (Karher & Banda, 2017), another man displayed a mild cognitive delay and six had normal intelligence (Patti et al., 2018). These case studies provide some insight into the intellectual profile of adults with SRS, but this profile needs to be confirmed by studies with larger samples of adults with SRS.

On the whole, the majority of individuals with SRS had normal intelligence, but a heterogeneous intellectual profile in favor of verbal skills. Indeed, verbal abilities were higher than nonverbal abilities in many studies (Lai et al., 1994; Patti et al., 2016; Plotts & Livermore, 2007). However, several difficulties have also been observed in patients with SRS. It would

seem to be more at risk of developing learning and even cognitive disabilities. In Lai et al. (1994)'s study, several children had impaired arithmetic and reading abilities. A most of children had needed speech therapy (Lai et al., 1994), especially those with mUPD7 in the Patti et al. (2016) study. When Schlegel et al. (2000) explored the neuropsychological functioning of an 8-years-old boy with SRS, they found that he presented a diffuse pattern of deficits, including language and motor deficits. The young man described by Plotts and Livermore (2007) presented a mild nonverbal learning disability syndrome (NLDs). NLDs is characterized by basic neuropsychological deficits in visuospatial processing, psychomotor coordination, social-emotional functioning, and impairments in academic abilities (especially mathematics), while some individuals also display attention deficits (Fine et al., 2013). Furthermore, some patients presented attention or concentration difficulties (Karher & Banda, 2017; Plotts & Livermore, 2007).

If these studies in children and adults provide knowledge about intellectual profile, they must be confirmed with a largest sample and patients with SRS diagnosed according to clinical diagnosis confirmed by molecular diagnosis. Furthermore, in some genetic syndromes such as Down syndrome (Grieco et al., 2015) or 22q11.2 deletion syndrome (Swillen & McDonald-McGinn, 2015), neurocognitive and neurobehavioral profiles emerge within specific developmental periods. It is therefore important to evaluate the intellectual functioning and cognitive abilities of individuals with SRS across lifespan, not just in childhood. To our knowledge, no published studies have yet assessed the intellectual profile in adults. This was the main aim of this exploratory study. In order to do this, we collected information on intelligence and strengths/weaknesses of the intellectual profile of adults with SRS. Guided by the literature in children and adults, it was hypothesized here that individuals with SRS would have normal intelligence, but with a specific intellectual profile. We predict that verbal abilities will be better than nonverbal abilities and adults will experience difficulty in processing speed in light of reported attention difficulties. Thus, we analyzed the WAIS-IV scores of 10 adults with SRS to determine whether a specific profile emerged in comparison with normative scores on the WAIS-IV.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

Ten adults with SRS (six men and four women), aged 18-39 years ($M = 23.7$, $SD = 6.6$ years) were included in this study between July 2016 and February 2018. All participants had SRS due to epimutation in the 11p15 region. Participants were recruited all over France from one of four sources: The Referral Center at Trousseau Children's Hospital in Paris, the genetics departments of university hospitals in France, and two French patient associations ("Association Française des Familles touchées par le Syndrome de Silver-Russell et des personnes nées Petites pour l'Âge Gestationnel" et leur amis and "Association Grandir"). Letters were sent to patients inviting them to participate on a voluntary basis. Inclusion criteria were 1) clinical diagnosis of SRS (Wakeling et al., 2017) confirmed by a molecular diagnosis, 2) over 18 years old, 3) French speaking. According to the NH-CSS, the clinical diagnosis is made when patients meet at least four of the following six clinical criteria: born small for gestational age (birth weight and/or birth length, ≤ -2 SDs below mean weight for gestational age); postnatal growth retardation (height at 24 months ≤ -2 SDs below mid-parental target height); relative macrocephaly at birth; prominent forehead at the ages 1-3 years; body asymmetry; feeding difficulties and/or low body mass index (BMI; ≤ -2 SDs below mean BMI at 24 months) during early childhood (Azzi et al., 2015; Wakeling et al., 2017). Patients with SRS syndrome without diagnosis confirmed on molecular basis have been excluded, because although the NH-CSS assist the diagnosis, the accuracy of clinical diagnosis could be influenced by the experience of the clinical investigator (Eggermann, Begemann, Binder, & Spengler, 2010). Informed consent was obtained from all patients before the intellectual assessment. The study was approved by the ethics committee of Rennes University Hospital, France (No. 15.123, 29/12/15), and the data were collected in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2. Clinical and medical data

For each participant, the intellectual assessment was conducted in the individual's family home and therefore in their daily environment. Before the intellectual assessment, we conducted a semi-structured interview to collect:

- *Demographic characteristics*: patient sex, age, academic achievement and educational pathway.
- *Medical data*: Patients were asked questions concerning: 1) NH-CSS criteria; 2) past treatments (GH and gonadotropin-releasing hormone analog (GnRHa) therapy); clinical and medical features such as the presence or absence of genital anomalies, a fifth finger clinodactyly, café-au-lait spots, orthodontic problems, scoliosis, diabetes, episodes of hypoglycemia, a delayed speech and a motor delay during childhood; 3) current and past rehabilitation (e.g., language therapy). Medical data were also taken from patients' medical records with the consent of the patient.
- *Daily difficulties and parental concerns*: Patients were asked questions concerning daily difficulties during the semi-structured interview (e.g., fatigability). Two questionnaires were also completed one to two months later, they were returned by mail: one by patients and one by their parents. The questionnaire for patients included one question: "Do you currently have any difficulties or concerns about your functioning in any of these areas of your daily life: (a) attention/concentration, (b) memory, (c) learning difficulties, (d) social development, (e) language, (f) motor function, (g) self-esteem, (h) autonomy. Only the areas in which difficulties were noted by patients were reported in this study. The questionnaire for their parents included one open question: what are your concerns for your child?"

The intellectual assessment and interview were conducted by a psychologist. The presence of patients' parents was not a mandatory criterion, but when their parents were present in the family home, the psychologist took time to have a conversation with them. This allowed us to complete some information that was not given by patients. The whole assessment, including the interview, lasted 3 hours on average.

2.3. Intellectual functioning

We administered the French-language version of the WAIS-IV (Wechsler, 2011) to assess patients' intellectual profile. The WAIS-IV is widely used to examine cognitive profile in genetic (e.g., Lehman et al., 2017), neurodevelopmental (e.g., Bucaille et al., 2016) or psychiatric conditions (e.g., Michel et al., 2013) because it has good psychometric properties (validity and reliability). This scale contains 10 main subtests and five supplemental subtests

(Comprehension, Figure Weights, Letter-Number Sequencing, Picture Completion and Cancellation). The main subtests allow the FSIQ to be calculated, together with four domains of cognitive functioning: verbal comprehension index (VCI), perceptual reasoning index (PRI), working memory index (WMI) and processing speed index (PSI). VCI, which evaluates language skills, is based on three subtests: Similarities, Vocabulary and Information. PRI assesses fluid reasoning in the perceptual domain and again is based on three subtests: Block Design, Matrix Reasoning and Visual Puzzles. WMI measures short-term memory and attention via the Digit Span and Arithmetic subtests. PSI evaluates the ability to process visual information quickly, with concentration and eye-hand coordination, via two subtests: Symbol Search and Code.

We compared the intellectual data of the adults with SRS with those of the French normative sample on the WAIS-IV. The constraints of this study did not allow us to use a control group recruited at the time of this study. However, the normative data of the WAIS-IV has been thoroughly validated in a French population and permitted us to make comparisons with a normative group. Indeed, data has been collected on the WAIS-IV from a large normative sample (876 individuals aged 16 to 79 years and 11 months) which is representative of the French-speaking population and is stratified by age, sex, ethnicity, education level (number of school years completed), and geographical regions (Wechsler, 2011). The normative population mean is 100 ($SD = 15$) for index scores. Furthermore, the same methodology has been used in literature on this syndrome (e.g., Lai et al, 1994; Noeker & Wollmann, 2004) and will allow for comparisons between our study and previous studies.

For each participant, we calculated mean index scores and discrepancies between these indices in accordance with the WAIS-IV test manual, by the appropriate age of the participant and based on the overall sample (Wechsler, 2011). We ran six comparisons of the index scores: VCI/PRI, VCI/WMI, VCI/PSI, PRI/WMI, PRI/PSI and WMI/PSI. The significance level for all comparisons was set at the 0.05 level.

In accordance with the test manual, scores were only classified as *clinically significant* here if they were obtained by no more than 2,5% ($SD \leq 2$) of the normative population. Therefore, in our study, scores below 70 were classified as *clinically significant* (Wechsler, 2011).

2.4. Data analyses

We ran the statistical analyses on SPSS, version 20.0. The significance threshold was set at 0.05, but the trend results will be analyzed when p is between 0.10 and 0.05. We used the Shapiro-Wilk normality test to confirm that the distribution of our variables followed a normal distribution. It was systematically confirmed by an inspection of the Q-Q plot. Thus, we favored the use of parametric statistical tests. We carried out descriptive statistics, a one-sample t -test on the overall score and on each index to establish the intellectual profile of adults with SRS in comparison with the normative data. A Bonferroni correction was utilized for correction of the Type I errors. For the one-sample t -test, the Bonferroni correction was $p < 0.01$ for the overall FSIQ and the four index scores on the subscales. For the profile analysis, the potential difference between the four index scores within our group of Silver-Russell individuals was examined using a repeated-measures ANOVA. Paired samples t -test with the Bonferroni correction were used to examine the discrepancies between the indices within patients in order to study strengths and weaknesses within our group. The effect sizes were summarized using Eta-squared (η^2) and Cohen d_z statistic (Cohen, 1988; this amounts to a Cohen's d for within-subjects design). Finally, unpaired samples t -tests was used to investigate the association between sex, treatments (GH and GnRHa) and the FSIQ score, and a linear correlation (Pearson correlation) was conducted between education level and the FSIQ score.

3. Results

3.1. Clinical and medical data

Table 1 shows the clinical and medical features of adults with SRS in the current study. All the patients had at least five of the six clinical characteristics listed in the NH-CSS (Wakeling et al., 2017), and five patients had all six characteristics. However, some data were lacking such as data on protruding forehead, which must be assessed either in the first 2 years of life or else in adulthood, based on photographs of the individuals aged 1-3 years (Wakeling et al., 2017). Most adults had received growth hormone therapy (GH) during childhood and the mean duration of the GH treatment was 119.33 months ($SD = 60.87$). Four men had genital anomalies (hypospadias, cryptorchidism) and one woman had genital malformations (SRS associated with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome). Two patients had Type 2 diabetes, while three other adults also presented a risk of prediabetes, with insulin resistance or carbohydrate intolerance. Episodes of hypoglycemia had been noted or documented in three

patients during childhood. Delayed motor development was frequently reported during childhood. The mean age at which patients reported taking their first steps was 19 months ($SD = 4.40$).

Table 1.

Clinical and Medical Characteristics in 10 Adults with SRS

| | |
|---|------------|
| <i>Gender</i> | |
| Male | 6/10 |
| Female | 4/10 |
| <i>Mean age in years (SD)</i> | 23.7 (6.6) |
| <i>NH-CSS clinical diagnosis</i> | |
| Small for gestational age | 10/10 |
| Postnatal growth failure | 8/9* |
| Relative macrocephaly at birth | 7/7* |
| Protruding forehead | 9/9* |
| Body asymmetry | 10/10 |
| Feeding difficulties | 10/10 |
| <i>Past treatment:</i> | |
| Growth hormone treatment | 6/10 |
| Gonadotropin-releasing hormone analogue | 5/10 |
| <i>Clinical and medical features:</i> | |
| Genital anomalies | 5/10 |
| Café-au-lait spots | 3/8* |
| Fifth finger clinodactyly | 9/10 |
| Orthodontic problems ^a | 9/10 |
| Scoliosis | 5/10 |
| Diabetes | 2/10 |
| Episodes of hypoglycemia | 3/10 |
| Delayed speech ^b | 4/10 |
| Motor delay ^b | 7/10 |

Note. * Missing data for some variables are due to the absence of these information in the medical record;

^a Orthodontic problems including micrognathia and irregular teeth or crowded teeth; ^b During childhood.

3.2. Education and rehabilitation

All patients had been in mainstream education (Table 2), but two had been assisted in the classroom for a time by a special education needs assistant to cope with learning difficulties. Nine adults had successfully completed high school and obtained the French high-school

diploma (baccalaureate). Some patients (70%) had gone on to higher education. The mean level of education was 12.9 years ($SD = 1.85$). Many patients received rehabilitation in childhood, and some were still receiving it at the time of the study. Many patients underwent language therapy (70%), physiotherapy (50%), psychomotricity therapy (30%), oculomotor therapy (30%) and neuropsychological/psychological therapy (60%).

Table 2.

Other Characteristics and Difficulties/Concerns Reported by Participants and Their Families

| | |
|---|-------------|
| <i>Education:</i> | |
| Mainstream education (%) | 100 |
| Average number of years of education (SD) | 12.9 (1.85) |
| <i>Current and past rehabilitation in %:</i> | |
| Speech therapy | 70 |
| Physiotherapy | 50 |
| Psychomotricity | 30 |
| Oculomotor therapy | 30 |
| Psychological therapy | 60 |
| <i>Reported daily difficulties in %:</i> | |
| Learning difficulties | 60 |
| Attention/concentration | 60 |
| Memory | 10 |
| Language | 30 |
| Writing difficulties | 30 |
| Fatigability | 40 |
| Social development | 30 |
| Self-esteem | 60 |
| <i>Parental concerns in %:</i> | |
| Working life | 30 |
| Emotional life | 70 |

3.3. Reported daily difficulties and parental concerns.

Table 2 also shows the perceived difficulties and concerns reported by participants and their parents. The majority of patients believed they had learning difficulties (60%), especially attention/concentration difficulties (60%). Learning disabilities were identified in two adults when they were children (diagnosis of dyslexia for one and diagnoses of dyslexia and attention

deficit for the other). Perceived difficulties in memory (10%), language (30%) or writing (30%) were less often reported by adults. Some stated that they always feel tired or have the impression of being tired more easily than other people of the same age (40%). Most adults reported experiencing negative feelings associated with low self-esteem (60%). Parental concerns mainly about their children's emotional lives (70%). In this study, most adults with SRS were single and childless.

3.4. Intellectual functioning

3.4.1. Description and comparison with the normative data

The Shapiro-Wilk normality test indicated that the FSIQ, VCI, PRI, WMI and PSI scores were all normally distributed ($p > 0.05$). It was systematically confirmed by an inspection of the Q-Q plot.

The mean FSIQ score was 95.40 ($SD = 18.55$, range = 71-127) (see Table 3). Statistical analysis with one-sample t -test showed that the mean FSIQ score did not differ statistically from the test reference value of 100 ($t(9) = 0.784$, $p = 0.453$). FSIQ was in the average range for 50% of adults with SRS (FSIQ between 90 and 109). In our sample, no individual had an FSIQ score < 70 and therefore no one reached the threshold for clinical significance. However, three adults had a score in the borderline range (FSIQ between 70 and 79). One adult had an above average FSIQ score (FSIQ between 110 and 119), and one adult had an FSIQ score in the superior range (FSIQ between 120 and 129).

Table 3.

Differences in Mean Index Scores between Adults with SRS and Normative Data

| Index | Mean (SD) | Range | p value^a |
|--------------|------------------|--------------|---|
| FSIQ | 95.4 (18.55) | 71-127 | 0.453 |
| VCI | 109.1 (19.09) | 79-133 | 0.166 |
| PRI | 90.6 (16.39) | 74-128 | 0.103 |
| WMI | 90.7 (19.55) | 63-117 | 0.167 |
| PSI | 91.1 (15.01) | 69-111 | 0.094 |

Note. ^a p was significant when $p < 0.01$.

Mean VCI, PRI, WMI and PSI scores did not differ from those of French normative sample on the WAIS-IV. Thus, the patients in our study did not have averages below or above the normative data for verbal comprehension, perceptible reasoning, working memory, or processing speed.

3.4.2. Analysis of strengths and weaknesses within SRS group

The repeated-measures ANOVA examining potential differences between the four index scores was significant ($F(3,27) = 6.536, p = 0.002, \eta^2 = 0.421$). Performance on each of the indices was compared using a paired samples t -test. These analyses indicated that the mean VCI was significantly higher than either the mean PRI ($t(9) = 3.647, p < 0.032, dz = 1.15$), mean WMI ($t(9) = 3.694, p < 0.030, dz = 1.17$), or mean PSI ($t(9) = 3.748, p < 0.027, dz = 1.19$) scores (Table 4). These results show that the verbal comprehension is one of the strengths in the cognitive profile of patients with SRS.

Table 4.

Comparisons Between Index Scores in Adults with SRS

| Index comparison | Score 1 | | Score 2 | | Diff. of means (<i>SD</i>) | <i>p</i> value |
|---------------------------------------|---------|-------|---------|-------|------------------------------|--------------------|
| | Mean | SD | Mean | SD | | |
| VCI ₁ vs. PRI ₂ | 109.10 | 19.09 | 90.60 | 16.39 | 18.50 (16.04) | 0.032 ^a |
| VCI ₁ vs. WMI ₂ | 109.10 | 19.09 | 90.60 | 16.39 | 18.40 (15.75) | 0.030 ^a |
| VCI ₁ vs. PSI ₂ | 109.10 | 19.09 | 90.60 | 16.39 | 18.00 (15.19) | 0.027 ^a |
| PRI ₁ vs. WMI ₂ | 90.60 | 16.39 | 90.70 | 19.55 | -0.10 (18.18) | 0.986 |
| PRI ₁ vs. PSI ₂ | 90.60 | 16.39 | 91.10 | 15.01 | -0.50 (11.39) | 0.893 |
| WMI ₁ vs. PSI ₂ | 90.70 | 19.55 | 91.10 | 15.01 | -0.40 (18.50) | 0.947 |

Note. The left's index corresponds to score 1 and the right's index corresponds to score 2; ^a $p < 0.05$.

Furthermore, this analysis revealed significant discrepancies in individual performances. The majority of patients had VCI scores that were significantly higher than their PRI (50%), WMI (70%), and PSI (50%) scores. Other discrepancies are reported in Table 5.

Table 5.

Significant Discrepancies Between the Index Scores in Adults with SRS

| | % significant discrepancy | % clinically significant^a |
|-----------|----------------------------------|---|
| VCI > PRI | 50 | 20 |
| VCI < PRI | 0 | 0 |
| VCI > WMI | 70 | 20 |
| VCI < WMI | 0 | 0 |
| VCI > PSI | 50 | 10 |
| VCI < PSI | 0 | 0 |
| PRI > WMI | 30 | 0 |
| PRI < WMI | 20 | 10 |
| PRI > PSI | 10 | 0 |
| PRI < PSI | 10 | 0 |
| WMI > PSI | 20 | 0 |
| WMI < PSI | 10 | 0 |

Note. ^a Clinical significance set at level discrepancy less than 2,5% of the normative base rate.

3.5. Associations/Correlations

The FSIQ score did not differ statistically according to sex ($t(8) = 0.880, p = 0.405$), GnRHa treatment ($t(8) = 0.875, p = 0.407$) and GH therapy ($t(8) = 0.689, p = 0.510$). A correlation between the FSIQ score and education level suggested that the two were positively associated. However, this correlation is not significant ($r = 0.586, p = 0.075$).

4. Discussion

The present study was designed to identify the intellectual profile of French adults with SRS. Results showed that our adults with SRS had a mean FSIQ score in the average range. They had better verbal IQ scores than their scores on the other indices. They reported frequent daily difficulties such as learning difficulties and low self-esteem.

Clinical and medical characteristics. The SRS diagnosis had been made in late childhood for some patients, but all clinical diagnoses were confirmed by a molecular diagnosis. Our group consisted exclusively of adults with 11p15 epimutation. All patients had at least five of the six clinical characteristics of the NH-CSS, and several patients had all six, consistent with the literature on patients with 11p15 epimutation (Wakeling et al., 2017). Our results were similar to those reported by Azzi et al. (2015). However, some early growth data were lacking. Most of the adults had received GH therapy and GnRHa treatment during childhood, as GH therapy is recommended for this syndrome. This therapy can improve growth, body development and muscle mass (Smeets, Zandwijken, Renes, & Hokken-Koelega, 2016), and also has potential benefits in terms of psychomotor development and appetite (Wakeling et al., 2017). Premature adrenarche and central precocious puberty are reportedly as frequent in SRS. In some cases, treatment with GnRHa may be used in association with GH treatment to preserve adult height potential (Wakeling et al., 2017). Motor delay was more frequently reported in our group. Mean age at first steps was 19 months ($SD = 4.40$). Patients reported that they had experienced greater difficulties with gross and fine motor skills as children than their peers did. Their motor delay may have been related to reduced muscle bulk associated with a fairly large head size (Wakeling et al., 2010; Wakeling et al., 2017). Some patients had a metabolic complication, more specifically Type 2 diabetes. Several studies have reported cases of adults with SRS who develop a range of other metabolic complications besides diabetes, including testosterone deficiency and hypercholesterolemia (Searle & Johnson, 2016; Takenouchi et al., 2015). Individuals born with a low birth weight, including children with SRS, are at increased risk of developing metabolic complications in adulthood (Baker, 2004; Wakeling et al., 2017). Patients with SRS therefore need to receive medical follow-up in adulthood to prevent or manage metabolic problems.

Reported daily difficulties and parental concerns. Most adults also reported having low self-esteem, and parental concerns essentially focused on their children's emotional lives. A recent study in the United Kingdom that investigated the psychosocial impact of SRS (Ballard

et al., 2019) found similar results. In this study, adults with SRS reported appearance-related concerns (not only related to the height), which can result in psychological distress (e.g., anxiety, depression, low self-esteem) and difficulties in relationships. The prevention and management of psychosocial problems should therefore be a priority across childhood, adolescence and adulthood, in order to reduce the risk of psychological distress and social withdrawal. All patients had been in mainstream education, but two had received special assistance along the way for learning difficulties. Nine adults had earned their high-school diploma and seven had gone on to higher education. Many patients had received early interventions and multidisciplinary care in childhood. Some had undergone language therapy, physiotherapy and psychomotricity therapy for speech and motor delays. Neuropsychological/psychological therapy had been provided for learning difficulties and/or psychosocial difficulties. Most of the patients and their families reported learning difficulties, especially attention/concentration difficulties. Similar difficulties have already been described in some pediatric cohorts (Azzi et al., 2015; Bruce et al., 2009; Fuke et al., 2013; Lai et al., 1994; Wakeling et al., 2010). Some memory difficulties, language problems and writing difficulties were reported, but with a lower frequency.

Intellectual functioning. Overall, our results were in line with our hypotheses. Ten adults with SRS in our study achieved a mean FSIQ score of 95.40 ($SD = 18.55$), which is 4.6 points below the mean for the normative data, but this difference was not significant. This result is similar to those of previous studies in pediatric cohorts. Lai et al. (1994) found a score that was lower by 14.1 points and Sieńko et al. (2010) a score that was lower by 11.8 points, while Noeker and Wollmann (2004) and Patti et al. (2016) reported smaller differences of 4.28 and 6.6 points. Thus, the mean FSIQ score being in the average range confirms that our adults with SRS have a normal intellectual capacity. Although, we expected difficulties in processing speed in light of reported attention difficulties, in our study, no significant difference was found for the processing speed score. This was an unanticipated result considering that most of the patients in our groups reported learning difficulties, especially problems with attention/concentration difficulties. The processing speed score measures the ability to process visual information quickly, with concentration and eye-hand coordination (Wechsler, 2011), but it also probes short-term memory and attention (specifically visual attention). Thus, we expected this index to be influenced by attention disorders in a few patients. It would be interesting to study these attention difficulties in a larger sample and by administering a standardized assessment, such as the d2-R test (Brickenkamp et al., 2015), to have a better

picture of specific attention challenges for adults with SRS. We also observed discrepancies between the index scores of the WAIS-IV tests in our patients with SRS, who had a high mean verbal comprehension score. This result echoes those of Patti (2016)'s and Plotts (2007)'s studies. Patti et al. (2016) further observed that the mean verbal comprehension score was only higher than the other mean index scores in the group with 11p15 epimutation. No such difference was found in the group with mUPD7. We can therefore surmise that this is a specific feature of the intellectual profile of individuals with 11p15 epimutation. Therefore, verbal comprehension is a real strength within intellectual profile of patients with SRS in our group. This strength can be a lever on which to rely to support patients with SRS in learning, but also during interventions such as rehabilitation or remediation.

In our study, neither sex nor GH or GnRHa past treatment were associated with the FSIQ score. However, recent studies suggest possible beneficial effects of GH on cognitive development in patients with GH deficiency and Prader-Willi syndrome (Höybye et al., 2005; Nyberg & Hallberg, 2013; Siemensma et al., 2012). Other studies suggest that it specifically improves attention and memory (Falleti et al., 2006). The effects of GnRHa treatment are more contrasted in the literature. Negative effects were reported especially on verbal episodic memory and working memory (Craig et al., 2007). Other studies concluded that there was no associated cognitive impairment (Wojniusz et al., 2016). A recent study in small for gestational age children showed that combined GH/GnRHa treatment has no long-term negative effects on cognition, compared with GH treatment only (Goedegebuure et al., 2018). The effects of GH and GnRHa require further studies and particular on long-term effects. In addition, some of our patients had Type 2 diabetes. This metabolic disorder can reduce memory, processing speed, and executive function gradually over time (Palta et al., 2014). These cognitive dysfunctions seem to start slowly in the prediabetic stages (Koekkoek et al., 2015). Type 2 diabetes could change the cognitive profile of patients with SRS on the long-term.

In all previous studies apart from Patti et al. (2016), patients were diagnosed solely on clinical criteria and not confirmed on molecular basis. As inclusion was based only non-standardized clinical criteria, false positives may have been included in these groups, thus distorting the results. This would explain the IQ differences across studies and clinical criteria. One of the strengths of the present study is that the patients' diagnosis was based on the NH-CSS (Azzi et al., 2015; Wakeling et al., 2017) and confirmed by molecular diagnosis. Furthermore, our patients formed a homogeneous sample, as their SRS was systematically due

to epimutation in the 11p15 region. Therefore, this study provides evidence for a specific intellectual profile for patients with 11p15 epimutation.

Our results are consistent with data on 11p15 epimutation in the literature. Several studies have shown phenotypic variability according to the etiological causes of SRS (Azzi et al., 2015; Bruce et al., 2009; Fuke et al., 2013; Wakeling et al., 2010; Wakeling et al., 2017). Clinical characteristics (e.g., asymmetry and congenital anomalies) are more commonly seen in the 11p15 epimutation, but cognitive or behavioral problems seem less common. By contrast, mUPD7 patients have been shown to present more speech delays, learning difficulties and behavioral problems. For example, in Noeker and Wollmann (2004)'s study, the two patients with a diagnosis of mUPD7 also had markedly lower IQ scores (81 and 84), and in Patti (2016)'s study, the mUPD7 group had a lower IQ (-3.9 points) than the 11p15 group. Molecular etiology could be a risk factor for neurocognitive development.

Another strength of this study is that it is the first to have documented the intellectual functioning of adults with SRS using a standardized intelligence assessment (WAIS-IV) that affords greater sensitivity in the measurement of intellectual functioning and cognitive domains (e.g., working memory, processing speed). So far, the majority of studies have focused only on pediatric cohorts, and not on adolescence and adulthood. Our study therefore brings new knowledge about adulthood. It would, however, be interesting to conduct a longitudinal study of the cognitive outcomes of children with SRS into adulthood.

Limitations and future directions. The present study nonetheless had several limitations. First, our sample consisted of a small group of adults with SRS who have volunteered to take part, possibly introducing a bias. It would thus be interesting to increase the number of patients, in order to confirm and generalize these results. The present study did not have a control group. Future research should investigate these questions with a control group which presents the same characteristics as adults with SRS group (e.g.: age, gender, and education level).

Second, one of the strengths but also limitations of our study is that our group only contained patients with SRS due to epimutation of the 11p15 region. Future studies should therefore include patients with other genetic alterations (mUPD7), in order to explain the cognitive profile(s) of individuals with SRS better. Third, we only investigated intellectual functioning. A more comprehensive neuropsychological assessment (e.g., attention, executive functions, reading and writing skills) would help to bring the cognitive profile of adults with SRS into sharper focus.

Finally, although our study improves and expands knowledge about SRS, more research is needed to explore patients' cognitive profiles. Better knowledge would allow individuals with this syndrome to receive targeted interventions, education and/or therapy adapted to their cognitive profile. Cognitive remediation program, for example, appears specially suited to target attention difficulties which were reported by our patients (Stevenson et al., 2002).

In conclusion, this is the first study to have documented the intellectual functioning of adults with SRS. We found that adults with 11p15 epimutation generally had normal intellectual efficiency, with better verbal IQ compared with the other indices. The consistency of reports on intellectual functioning in both child and this study's adults with SRS lends increased support to the hypothesis of specific intellectual profile in this syndrome. Although both the adults and their families reported frequent daily difficulties, most of the patients had been able to graduate from high school and go on to higher education. Early intervention and multidisciplinary care from childhood to adulthood is important in SRS for care potential medical, cognitive and psychosocial problems.

Acknowledgements

We would like to thank the participants and their families for their participation, and the doctors and associations for their contributions.

Declaration of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest in this study.

References

Azzi, S., Salem, J., Thibaud, N., Chantot-Bastaraud, S., Lieber, E., Netchine, I., & Harbison, M. D. (2015). A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 52(7), 446–453. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102979>

- Ballard, L. M., Jenkinson, E., Byrne, C. D., Child, J. C., Davies, J. H., Inskip, H., ... Fenwick, A. (2019). Lived experience of Silver-Russell syndrome: implications for management during childhood and into adulthood. *Archives of Disease in Childhood*, *104*(1), 76-82
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-314952>
- Barker, D. J. P. (2004). The Developmental Origins of Adult Disease. *Journal of the American College of Nutrition*, *23*(Sup6), 588S-595S.
<https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719428>
- Bartholdi, D., Krajewska-Walasek, M., Öunap, K., Gaspar, H., Chrzanowska, K. H., Ilyana, H., ... Baumer, A. (2009). Epigenetic mutations of the imprinted IGF2-H19 domain in Silver–Russell syndrome (SRS): results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. *Journal of Medical Genetics*, *46*(3), 192-197.
<http://doi.org/10.1136/jmg.2008.061820>
- Brickenkamp, R., Schmidt-Atzert, L., & Liepmann, D. (2015). *Test d'attention concentrée d2 révisée*. Paris: Éditions Hogrefe France.
- Bromley, R. L., Baker, G. A., Clayton-Smith, J., & Wood, A. G. (2019). Intellectual functioning in clinically confirmed fetal valproate syndrome. *Neurotoxicology and Teratology*, *71*, 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.11.003>
- Bruce, S., Hannula-Jouppi, K., Peltonen, J., Kere, J., & Lipsanen-Nyman, M. (2009). Clinically Distinct Epigenetic Subgroups in Silver-Russell Syndrome: The Degree of *H19* Hypomethylation Associates with Phenotype Severity and Genital and Skeletal Anomalies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *94*(2), 579–587.
<https://doi.org/10.1210/jc.2008-1805>
- Bucaille, A., Grandgeorge, M., Degrez, C., Mallécol, C., Cam, P., Botbol, M., & Planche, P. (2016). Cognitive profile in adults with Asperger syndrome using WAIS-IV: Comparison to typical adults. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *21*, 1-9.
<https://doi.org/10.1016/j.rasd.2015.09.001>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
- Conners, F. A., Rosenquist, C. J., Arnett, L., Moore, M. S., & Hume, L. E. (2008). Improving memory span in children with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, *52*(3), 244-255. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2007.01015.x>

- Craig, M. C., Fletcher, P. C., Daly, E. M., Rymer, J., Cutter, W. J., Brammer, M., ... & Murphy, D. G. (2007). Gonadotropin hormone releasing hormone agonists alter prefrontal function during verbal encoding in young women. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8-10), 1116-1127. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.09.009>
- Dias, R. P., Nightingale, P., Hardy, C., Kirby, G., Tee, L., Price, S., ... Maher, E. R. (2013). Comparison of the clinical scoring systems in Silver–Russell syndrome and development of modified diagnostic criteria to guide molecular genetic testing. *Journal of Medical Genetics*, 50(9), 635-639. <http://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101693>
- Eggermann, T., Begemann, M., Binder, G., & Spengler, S. (2010). Silver-Russell syndrome: genetic basis and molecular genetic testing. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(19). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-19>
- Falletti, M. G., Maruff, P., Burman, P., & Harris, A. (2006). The effects of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on cognitive performance in adults: a meta-analysis of the current literature. *Psychoneuroendocrinology*, 31(6), 681-691. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.01.005>
- Fine, J. G., Semrud-Clikeman, M., Bledsoe, J. C., & Musielak, K. A. (2013). A critical review of the literature on NLD as a developmental disorder. *Child Neuropsychology*, 19(2), 190-223. <https://doi.org/10.1080/09297049.2011.648923>
- Fuermaier, A. B., Fricke, J. A., de Vries, S. M., Tucha, L., & Tucha, O. (2018). Neuropsychological assessment of adults with ADHD: A Delphi consensus study. *Applied Neuropsychology: Adult*, 1-15. <https://doi.org/10.1080/23279095.2018.1429441>
- Fuke, T., Mizuno, S., Nagai, T., Hasegawa, T., Horikawa, R., Miyoshi, Y., ... Ogata, T. (2013). Molecular and Clinical Studies in 138 Japanese Patients with Silver-Russell Syndrome. *PLoS ONE*, 8(3), e60105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060105>
- Gicquel, C., Rossignol, S., Cabrol, S., Houang, M., Steunou, V., Barbu, V., ... Bouc, Y. L. (2005). Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nature Genetics*, 37(9), 1003-1007. <https://doi.org/10.1038/ng1629>

- Goedegebuure, W. J., van der Steen, M., de With, J. L., & Hokken-Koelega, A. (2018). Cognition, Health-Related Quality of Life, and Psychosocial Functioning After GH/GnRHa Treatment in Young Adults Born SGA. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *103*(11), 3931-3938. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01463>
- Grieco, J., Pulsifer, M., Seligsohn, K., Skotko, B., & Schwartz, A. (2015). Down syndrome: Cognitive and behavioral functioning across the lifespan. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *169*(2), 135–149. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31439>
- Holst, Y., & Thorell, L. B. (2019). Functional impairments among adults with ADHD: A comparison with adults with other psychiatric disorders and links to executive deficits. *Applied Neuropsychology: Adult*. <https://doi.org/10.1080/23279095.2018.1532429>
- Høybye, C., Thoren, M., & Böhm, B. (2005). Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader–Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, *49*(4), 245-252. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2005.00641.x>
- Karher, K., & Banda, I. (2017). Behavioral problems in Silver–Russell syndrome - Case report. *European Psychiatry*, *41*, S445. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.458>
- Koekkoek, P. S., Kappelle, L. J., van den Berg, E., Rutten, G. E., & Biessels, G. J. (2015). Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *The Lancet Neurology*, *14*(3), 329-340. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70249-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70249-2)
- Kotzot, D., Schmitt, S., Bernasconi, F., Robinson, W. P., Lurie, I. W., Ilyina, H., ... Schinzel, A. (1995). Uniparental disomy 7 in Silver—Russell syndrome and primordial growth retardation. *Human Molecular Genetics*, *4*(4), 583–587. <https://doi.org/10.1093/hmg/4.4.583>
- Lai, K. Y., Skuse, D., Stanhope, R., & Hindmarsh, P. (1994). Cognitive abilities associated with the Silver-Russell syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, *71*(6), 490–496. <http://doi.org/10.1136/adc.71.6.490>
- Lehman, N., Mazery, A. C., Visier, A., Baumann, C., Lachesnais, D., Capri, Y., ... Geneviève, D. (2017). Molecular, clinical and neuropsychological study in 31 patients

- with Kabuki syndrome and KMT2D mutations. *Clinical Genetics*, 92(3), 298-305. <https://doi.org/10.1111/cge.13010>
- Mervis, C. B. & John, A. E. (2010). Cognitive and Behavioral Characteristics of Children With Williams Syndrome: Implications for Intervention Approaches. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 154(2), 229-248. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30263>
- Michel, N. M., Goldberg, J. O., Heinrichs, R. W., Miles, A. A., Ammari, N., & McDermid Vaz, S. (2013). WAIS-IV Profile of Cognition in Schizophrenia. *Assessment*, 20(4), 462-473. <https://doi.org/10.1177/1073191113478153>
- Netchine, I., Rossignol, S., Dufourg, M.-N., Azzi, S., Rousseau, A., Perin, L., ... Le Bouc, Y. (2007). 11p15 Imprinting Center Region 1 Loss of Methylation is a Common and Specific Cause of Typical Russell-Silver Syndrome: Clinical Scoring System and Epigenetic-Phenotypic Correlations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(8), 3148–3154. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0354>
- Noeker, M., & Wollmann, H. A. (2004). Cognitive development in Silver-Russell syndrome: A sibling-controlled study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 46(5), 340–346. <https://doi.org/10.1017/S0012162204000556>
- Nyberg, F., & Hallberg, M. (2013). Growth hormone and cognitive function. *Nature Reviews Endocrinology*, 9(6), 357. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.78>
- Palta, P., Schneider, A. L., Biessels, G. J., Touradji, P., & Hill-Briggs, F. (2014). Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(3), 278-291. <https://doi.org/10.1017/S1355617713001483>
- Patti, G., Coutinho, V., Doummar, D., & Netchine, I. (2016, August). *Cognitive Evaluation in Silver Russell Children*. Poster session presented at the 55th Annual ESPE Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, Paris.
- Patti, G., Giaccardi, M., Capra, V., Napoli, F., Cangemi, G., Notarnicola, S., ... Di Iorgi, N. (2018). Clinical Manifestations and Metabolic Outcomes of Seven Adults With Silver-Russell Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(6), 2225-2233. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02589>

- Patton, M. A. (1988). Russell-Silver syndrome. *Journal of medical genetics*, 25(8), 557.
- Plotts, C. A., & Livermore, C. L. (2007). Russell-Silver Syndrome and Nonverbal Learning Disability: A Case Study. *Applied Neuropsychology*, 14(2), 124–134.
<https://doi.org/10.1080/09084280701322684>
- Schlegel, D., Arcona, A., Morgan, J., & Hatt, C. (2000). Silver-Russell syndrome: A case study of neuropsychological deficits in an 8-year-old male. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(8), 790-791.
- Searle, C., & Johnson, D. (2016). Russel–Silver syndrome: A historical note and comment on an older adult. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 170(2), 466-470.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37442>
- Siemensma, E. P., Tummers-de Lind van Wijngaarden, R. F., Festen, D. A., Troeman, Z. C., Van Alfen-van Der Velden, A. A. E. M., Otten, B. J., ... Haring, D. A. (2012). Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(7), 2307-2314. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1182>
- Sieńko, M., Petriczko, E., Biczysko-Mokosa, A., Horodnicka-Józwa, A., Wojtasik, N., Zajączek, S., & Walczak, M. (2010). Ocena zdolności intelektualnych u dzieci z zespołem Silver–Russell. *Endokrynologia Pediatryczna*, 9(2), 53–64.
<https://doi.org/10.18544/EP-01.09.02.1235>
- Smeets, C. C. J., Renes, J. S., van der Steen, M., & Hokken-Koelega, A. C. S. (2016). Metabolic Health and Long-term Safety of Growth Hormone Treatment in Silver-Russell Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, jc.2016-3388.
<https://doi.org/10.1210/jc.2016-3388>
- Smeets, C. C. J., Zandwijken, G. R. J., Renes, J. S., & Hokken-Koelega, A. C. S. (2016). Long-term results of GH Treatment in Silver-Russell Syndrome (SRS): Do They Benefit the Same as Non-SRS Short-SGA? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(5), 2105-2112. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4273>
- Stevenson, C. S., Whitmont, S., Bornholt, L., Livesey, D., & Stevenson, R. J. (2002). A Cognitive Remediation Programme for Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 36(5), 610-616.
<https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2002.01052.x>

- Swillen, A., & McDonald-McGinn, D. (2015). Developmental trajectories in 22q11.2 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 169(2), 172-181. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31435>
- Takenouchi, T., Awazu, M., Eggermann, T., & Kosaki, K. (2015). Adult phenotype of Russell-Silver syndrome: A molecular support for Barker-Brenner's theory. *Congenital Anomalies*, 55(3), 167-169. <https://doi.org/10.1111/cga.12105>
- Udwin, O., Howlin, P., Davies, M., & Mannion, E. (1998). Community care for adults with Williams syndrome: how families cope and the availability of support networks. *Journal of Intellectual Disability Research*, 42(3), 238-245. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.1998.00122.x>
- Wakeling, E. L., Amero, S. A., Alders, M., Bliet, J., Forsythe, E., Kumar, S., ... Cobben, J. M. (2010). Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 47(11), 760–768. <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.079111>
- Wakeling, E. L., Brioude, F., Lokulo-Sodipe, O., O'Connell, S. M., Salem, J., Bliet, J., ... Netchine, I. (2017). Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(2), 105–124. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.138>
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2011). *WAIS-IV: Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes - Quatrième édition. Adaptation française*. Montreuil: Éditions du Centre de Psychologie Appliquée (ECPA) - Pearson.
- Wojnusz, S., Callens, N., Sütterlin, S., Andersson, S., De Schepper, J., Gies, I., ... Vögele, C. (2016). Cognitive, emotional, and psychosocial functioning of girls treated with pharmacological puberty blockage for idiopathic central precocious puberty. *Frontiers in psychology*, 7, 1053. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01053>
- Yakoreva, M., Kahre, T., Õiglane-Shlik, E., Vals, M., Mee, P., & Õunap, K. (2015). A retrospective analysis of the prevalence of imprinting disorders in Estonia. *European Journal of Human Genetics*, 23, 325.

4.2.2. Profil intellectuel des adolescents

Pour tester nos hypothèses concernant le profil intellectuel des adolescents ayant un SSR, nous avons évalué l'efficacité intellectuelle de six adolescents à l'aide des échelles de Wechsler pour enfants (WISC-V ; Wechsler, 2016)¹⁷.

Nos analyses statistiques ont porté sur le quotient intellectuel total (QIT), l'indice de compréhension verbale (ICV), l'indice visuo-spatial (IVS), l'indice raisonnement fluide (IRF), l'indice mémoire de travail (IMT) et l'indice vitesse de traitement (IVT). La normalité de la distribution des résidus de nos variables a été analysée à l'aide d'un test de Shapiro-Wilk ainsi qu'une inspection visuelle des Q-Q plots. La distribution des résidus étant normale, nous avons utilisé des tests paramétriques pour réaliser nos analyses statistiques¹⁸. Dans un premier temps, les performances obtenues aux différents indices ont été comparées aux données normatives à partir d'un test *t* de Student pour échantillon unique. Cela nous a permis de comparer les moyennes des indices de notre groupe à la moyenne théorique du test ($M = 100$, $ET = 15$).

Pour l'analyse du profil intellectuel, nous avons également réalisé des tests *t* de Student pour échantillon unique. Nous avons ainsi comparé la moyenne des cinq indices à la moyenne de chaque indice afin d'analyser les forces et fragilités de notre groupe d'adolescents. Nous avons ensuite réalisé une ANOVA à mesures répétées afin d'examiner une différence potentielle entre les scores des cinq indices. Suite à cette analyse, des tests *t* de Student pour échantillons appariés ont été réalisés pour déterminer la dispersion des scores des indices au sein du profil intellectuel. Une correction de Bonferroni a été appliquée à l'ensemble des tests statistiques réalisés pour réduire le risque d'erreur statistique alpha.

Pour étudier l'influence de facteurs socioculturels sur le QIT, des corrélations linéaires (corrélation de Pearson) ont été effectuées entre le niveau d'éducation et le QIT puis entre le niveau d'éducation parentale et le QIT. Enfin, des statistiques descriptives ont été utilisées pour étudier l'effet du génotype sur le profil intellectuel. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Jamovi (version 1.6.23.0 ; The jamovi project, 2021).

¹⁷ Notre groupe total d'adolescents ayant un SSR comprenait six adolescents évalués à l'aide du WISC-V et deux autres adolescents évalués à l'aide du WISC-IV au début du projet de recherche lorsque le WISC-V n'était pas encore commercialisé. Dans cette partie, nous avons fait le choix de porter nos analyses uniquement sur les scores obtenus au WISC-V ($n = 6$).

¹⁸ Les analyses ont également été réalisées avec des tests non-paramétriques au regard de notre faible échantillon. Les résultats obtenus étaient similaires à ceux obtenus à l'aide de tests paramétriques. La normalité de la distribution des résidus de nos variables étant respectée, nous avons privilégié l'utilisation de tests paramétriques.

4.2.2.1. Description du groupe

Les analyses statistiques ont porté sur les données de six adolescents, un garçon et cinq filles, âgés de 13 à 16 ans (*âge moyen* = 13,83 ans, *ET* = 1,17). Tous les adolescents étaient scolarisés en milieu ordinaire, en 4^{ème} pour le plus jeune et en 1^{ère} pour le plus âgé (*niveau d'éducation moyen* = 13,83 ans, *ET* = 1,17). Le niveau d'éducation parentale était de 14,08 années d'étude (*ET* = 2,33). Au niveau médical, tous les adolescents présentaient au moins quatre des six caractéristiques cliniques du NH-CSS (Azzi et al., 2015). Le SSR était confirmé sur des bases moléculaires : deux adolescents avaient une mUPD7 et les quatre présentaient une épimutation de la région 11p15. Tous les adolescents avaient bénéficié d'un traitement par GH et d'un traitement par GnRHa au moment de l'évaluation.

4.2.2.2. Description et comparaison du QIT aux données normatives

Le QIT moyen des adolescents ayant un SSR était de 110,17 (voir tableau 4.11). Quatre adolescents présentaient un QIT dans la zone moyenne faible à moyenne forte (QIT entre 80 et 119). Deux autres adolescents présentaient un QIT dans la zone élevée avec des QIT compris entre 120 et 129.

Tableau 4.11.

Comparaison de la moyenne du QIT et des cinq indices aux données normatives du WISC-V

| Indices | M (ET) | Étendue | Moyenne théorique | Valeur p^a |
|----------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------------------------|
| QIT | 110,17 (15,61) | 86-126 | 100 (15) | 0,172 |
| ICV | 117,5 (18,47) | 95-139 | 100 (15) | 0,068 |
| IVS | 99 (11,03) | 81-111 | 100 (15) | 0,833 |
| IRF | 108 (10,68) | 91-118 | 100 (15) | 0,126 |
| IMT | 106,67 (7,20) | 79-115 | 100 (15) | 0,073 |
| IVT | 100,67 (9,61) | 86-114 | 100 (15) | 0,872 |

Note. M = Moyenne ; ET = Écart-Type ; QIT = Quotient intellectuel Total ; ICV = Indice Compréhension Verbale ; IVS = Indice Visuo-Spatial ; IRF = Indice Raisonnement Fluide ; IMT = Indice Mémoire de Travail ; IVT = Indice Vitesse de Traitement. ^a $p < 0,008$ après correction de Bonferroni.

L'analyse statistique avec un test t pour échantillon unique indiquait que le QIT moyen ne différait pas significativement de la valeur de référence du test ($M = 100$), $t(5) = 1,60$, $p = 0,172$. Autrement dit, dans notre étude, les adolescents ayant un SSR n'avaient pas un QIT moyen significativement plus faible ou plus élevé que la population générale représentée par les données normatives du test. Les scores moyens obtenus aux différents indices (ICV, IVS, IRF, IMT et IVT) ne différaient statistiquement pas de ceux de l'échantillon normatif du WISC-V. Les adolescents n'avaient donc pas de moyennes inférieures ou supérieures à celles des données normatives ($M = 100$) pour les indices évaluant la compréhension verbale, le traitement visuo-spatial, le raisonnement fluide, la mémoire de travail et la vitesse de traitement.

4.2.2.3. Analyses des forces et fragilités

La comparaison de la moyenne de chaque indice à la moyenne des notes des cinq indices ($M = 106,37$, $ET = 7,31$) n'indiquait aucune différence significative (voir tableau 4.12). Le profil intellectuel semblait donc homogène : aucune force ou fragilité n'était observée au sein du profil intellectuel des adolescents ayant un SSR. Néanmoins, au niveau descriptif, nous pouvions observer que l'ICV était l'indice ayant la moyenne la plus élevée ($M = 117,5$, $ET = 18,47$) tandis que l'IVS avait la moyenne la plus faible ($M = 99$, $ET = 11,03$) avec l'IVT ($M = 100,67$, $ET = 9,61$).

Tableau 4.12.

Comparaison des indices à la moyenne des notes des cinq indices

| Indices | M (ET) | Moyenne des notes des 5 indices (ET) | Valeur p^a |
|----------------|---|--|--|
| ICV | 117,5 (18,47) | 106,37 (7,31) | 0,188 |
| IVS | 99 (11,03) | 106,37 (7,31) | 0,181 |
| IRF | 108 (10,68) | 106,37 (7,31) | 0,666 |
| IMT | 106,67 (7,20) | 106,37 (7,31) | 0,830 |
| IVT | 100,67 (9,61) | 106,37 (7,31) | 0,232 |

Note. M = Moyenne ; ET = Écart-Type ; QIT = Quotient intellectuel Total ; ICV = Indice Compréhension Verbale ; IVS = Indice Visuo-Spatial ; IRF = Indice Raisonnement Fluide ; IMT = Indice Mémoire de Travail ; IVT = Indice Vitesse de Traitement. ^a Le seuil de significativité était fixé à $p < 0,01$ après correction de Bonferroni.

4.2.2.4. Analyse de la dispersion des indices

L'analyse de variance à mesures répétées, réalisée afin d'examiner les différences potentielles entre les scores des cinq indices (ICV, IVS, IRF, IMT et IVT), était significative, $F(4,20) = 4,92, p = 0,006, \eta^2 = 0,262$. Cependant, l'analyse des différences entre les moyennes des indices deux à deux n'indiquait pas de différences significatives entre les indices (voir tableau 4.13). Cependant, au niveau individuel, de nombreux participants avaient un score à l'ICV significativement plus élevé que leur score à l'IVS (62,5%), l'IRF (25%), l'IMT (50%), ou l'IVT (37,5%).

Tableau 4.13.

Analyse de la dispersion des indices au sein du profil intellectuel

| Comparaison des indices | Score 1 | Score 2 | Diff. entre les moyennes (ET) | Valeur p^a |
|--------------------------------------|---------------|---------------|-------------------------------|--------------|
| | M (ET) | M (ET) | | |
| ICV ₁ vs IVS ₂ | 117,5 (18,47) | 99 (11,03) | 18,5 (12,19) | 0,014 |
| ICV ₁ vs IRF ₂ | 117,5 (18,47) | 108 (10,68) | 9,5 (8,64) | 0,043 |
| ICV ₁ vs IMT ₂ | 117,5 (18,47) | 106,67 (7,20) | 10,83 (17,59) | 0,192 |
| ICV ₁ vs IVT ₂ | 117,5 (18,47) | 100,67 (9,61) | 16,83 (16,63) | 0,056 |
| IVS ₁ vs IRF ₂ | 99 (11,03) | 108 (10,68) | -9 (6,32) | 0,018 |
| IVS ₁ vs IMT ₂ | 99 (11,03) | 106,67 (7,20) | -7,67 (7,31) | 0,050 |
| IVS ₁ vs IVT ₂ | 99 (11,03) | 100,67 (9,61) | -1,67 (11,57) | 0,739 |
| IRF ₁ vs IMT ₂ | 108 (10,68) | 106,67 (7,20) | 1,33 (9,97) | 0,757 |
| IRF ₁ vs IVT ₂ | 108 (10,68) | 100,67 (9,61) | 7,33 (9,20) | 0,108 |
| IMT ₁ vs IVT ₂ | 106,67 (7,20) | 100,67 (9,61) | 6 (9,01) | 0,164 |

Note. M = Moyenne ; ET = Écart-Type ; ICV = Indice Compréhension Verbale ; IVS = Indice Visuo-Spatial ; IRF = Indice Raisonnement Fluide ; IMT = Indice Mémoire de Travail ; IVT = Indice Vitesse de Traitement ; L'indice de gauche (1) représente le score 1 et l'indice de droite (2) correspond au score 2 ; ^a Le seuil de significativité était fixé à $p < 0,005$ après correction de Bonferroni.

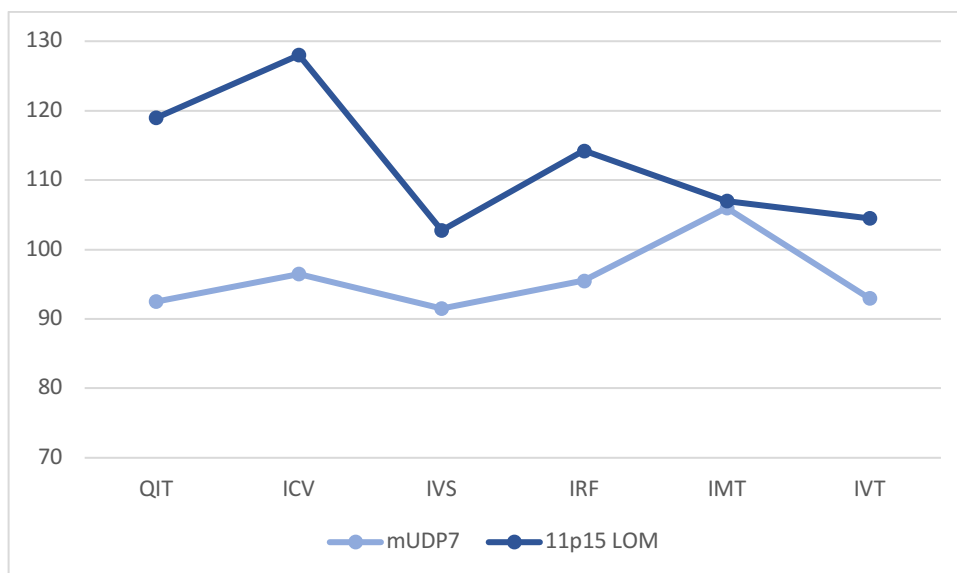
4.2.2.5. Facteurs associés

Au niveau des facteurs sociodémographiques, le niveau d'éducation moyen et le QIT des adolescents n'étaient pas corrélés, $r = 0,57$, $p = 0,241$. En revanche, nous observons une corrélation positive entre le QIT et le niveau d'éducation parentale, $r = 0,90$, $p = 0,015$.

Au niveau du génotype, pour rappel, le groupe d'adolescents ayant un SSR comprenait deux adolescents ayant une mUPD7 et quatre adolescents ayant une épimutation de la région 11p15. Le nombre de participants dans chaque condition étant faible, nous avons privilégié l'utilisation de statistiques descriptives pour analyser l'effet du génotype sur le profil intellectuel des adolescents. Les résultats montraient que les adolescents ayant une mUPD7 présentaient un QIT plus faible ($M = 92,5$, $ET = 9,19$) que les adolescents ayant une hypométhylation de la région 11p15 ($M = 119$, $ET = 8,12$). Les adolescents ayant une mUPD7 obtenaient également des performances plus faibles aux indices du WISC-V que les adolescents ayant une perte de méthylation de la région 11p15 (voir Figure 4.2).

Figure 4.2.

Profil des notes aux indices et QIT en fonction de l'étiologie du SSR



Note. mUPD7 = disomie uniparentale maternelle du chromosome 7, 11p15 LOM = hypométhylation de la région 11p15.

4.2.2.6. Discussion

Pour rappel, l'objectif de cette étude consistait à analyser le fonctionnement intellectuel des adolescents ayant un SSR afin de confirmer les données de la littérature existante.

La première hypothèse de cette étude prévoyait que le fonctionnement intellectuel des adolescents ayant un SSR, mesuré à l'aide de la WISC-V, se situerait dans la zone moyenne à moyenne faible. Nous nous attendions également à ce que leur efficacité intellectuelle soit significativement plus faible par rapport aux normes du test. Nos résultats valident partiellement cette hypothèse. En effet, les adolescents de notre étude présentaient un QIT moyen de 110,17 ($ET = 15,61$) se situant dans la zone moyenne forte de la courbe de normalité. Par rapport aux données normatives, le QIT était plus élevé de 10,17 points, mais cette différence n'était cependant pas significative. Autrement dit, dans cette étude, les adolescents porteurs d'un SSR ne présentaient pas une efficacité intellectuelle significativement plus faible ou plus forte par rapport aux données normatives. Par conséquent, ces résultats ne témoignent pas d'un affaiblissement du QI par rapport à la population générale contrairement à nos prédictions. Les résultats de cette étude diffèrent des études antérieures menées sur des cohortes plus jeunes. Nous observons un écart de 24,27 points (Lai et al., 1994), 14,47 points (Noeker et Wollmann, 2004) et 22,03 points (Sieńko et al., 2010) entre le QIT moyen des adolescents de notre étude et celui des enfants des études antérieures. Pour ces trois études princeps, le QIT moyen des enfants se situait dans la moyenne, mais était statistiquement plus faible par rapport aux données normatives des tests utilisés (le WISC-III pour Lai et al., 1994 ; le K-ABC dans l'étude de Noeker et Wollmann, 2004 ; le WISC-R pour Sieńko et al., 2010). Nos résultats diffèrent donc également sur ce dernier point. Si nos résultats peuvent paraître surprenants au regard des données de la littérature, deux pistes explicatives peuvent néanmoins être avancées pour tenter de rendre compte des différences observées. La première piste explicative repose sur la diversité des critères de diagnostic clinique du SSR utilisés pour inclure les patients dans ces trois études (Lai et al., 1994 ; Noeker et Wollmann, 2004 ; Sieńko et al., 2010). En effet, lors de la réalisation de ces études, les critères de diagnostic clinique ne faisaient pas encore consensus dans la littérature¹⁹. Chacune de ces études a donc utilisé des critères cliniques différents. Les enfants présentaient donc un phénotype clinique de SSR, mais ce dernier n'était pas confirmé sur des bases moléculaires, excepté pour deux enfants de l'étude de Noeker et Wollmann

¹⁹ Il faut attendre le consensus international sur le diagnostic et la prise en charge du SSR (2016) pour que des recommandations sur les critères de diagnostic clinique du SSR soient adoptées.

(2004). Des participants ayant un tableau clinique proche du phénotype de SSR ont donc pu être inclus dans ces études tels que des participants ayant un PAG idiopathique ou un syndrome de Temple. Si cela est le cas, l'affaiblissement du QI pourrait résulter de facteurs n'étant pas imputables au SSR dans ces études. La seconde hypothèse explicative prend appui sur l'amélioration progressive de la prise en charge du syndrome. Depuis la réalisation de ces études, les connaissances sur le SSR et sa prise en charge se sont considérablement améliorées (Wakeling et al., 2017). La prise en charge du SSR n'est plus uniquement focalisée sur l'amélioration de la taille finale, mais sur l'ensemble des problématiques auxquelles sont confrontées les personnes ayant un SSR (e.g., soutien nutritionnel, prévention de l'hypoglycémie, traitement du reflux gastro-œsophagien, correction du retard statural, prise en charge orthopédique et maxillo-faciale). Cette amélioration de l'état de santé général des patients pourrait avoir des répercussions positives sur le fonctionnement intellectuel et plus largement sur le développement cognitif des personnes ayant un SSR.

Dans cette étude, nous nous attendions aussi à observer un profil intellectuel dissocié au niveau des indices du WISC-V. Nos participants semblaient présenter de meilleures performances en compréhension verbale par rapport aux autres domaines cognitifs. L'indice visuo-spatial était l'indice le plus faible suivi par l'indice vitesse de traitement. Cependant, ces différences ne se sont pas avérées statistiquement significatives. L'ICV, l'IVS et l'IVT ne constituaient pas respectivement un point fort et des fragilités au sein du profil intellectuel. Nos résultats ne valident donc pas notre seconde hypothèse. Néanmoins, dans la littérature, deux études ont observé des différences en faveur de l'ICV au sein du profil intellectuel d'enfants ayant un SSR (Lai et al., 1994 ; Patti et al., 2016). Dans notre étude, au niveau individuel, plusieurs adolescents présentaient un ICV significativement plus élevé par rapport aux autres indices. Au regard de ces divergences de résultats et de la taille de notre groupe ($N = 6$), la possibilité de points forts ou de fragilités dans le profil intellectuel des adolescents ayant un SSR ne peut être totalement écartée. Il serait donc intéressant de reproduire cette étude avec un groupe plus important de participants afin de vérifier notamment si l'ICV peut constituer un réel point fort dans ce syndrome.

Enfin, nous nous attendions à observer un profil intellectuel différent en fonction de l'étiologie du SSR, et ce en défaveur des participants ayant une mUPD7. Nos statistiques descriptives témoignaient d'une différence de 26,5 points entre le QIT moyen des adolescents porteurs d'une mUPD7 et celui des adolescents ayant une perte de méthylation de la région 11p15. Les adolescents ayant une mUPD7 présentaient un QIT moyen plus faible que celui des

autres participants. Nos résultats semblent donc conforter notre hypothèse, sans pour autant pouvoir la valider complètement. En effet, nos résultats reposent uniquement sur une analyse descriptive des données de deux participants. Pour confirmer cette hypothèse, il est nécessaire de reproduire cette étude avec un nombre plus conséquent de participants dans les deux conditions, c'est-à-dire recruter davantage de participants ayant une mUPD7 et d'autres ayant une anomalie de méthylation de la région 11p15, afin de réaliser des statistiques inférentielles. Néanmoins, nos résultats semblent corroborer ceux observés dans la littérature. Chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans, Patti et ses collaborateurs (2020) observaient une différence de 20,9 points au QIT à la WISC-IV. Dans une autre étude, une différence de 18,7 points au GCA de la BAS3 était observée entre les deux groupes d'étiologies différentes (Lane et al., 2020). De plus, dans ces deux études, les participants ayant une mUPD7 présentaient une efficacité intellectuelle significativement plus faible que les participants ayant une épimutation de la région 11p15 (Lane et al., 2020 ; Patti et al., 2020). Associés à ces données, nos résultats suggèrent donc une potentielle corrélation entre le phénotype intellectuel et le génotype des participants ayant un SSR.

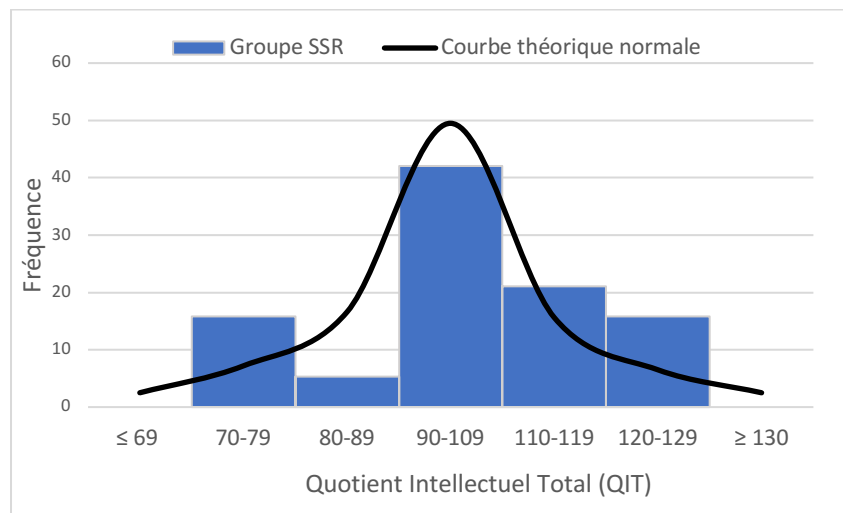
4.2.3. Conclusion

Cette première étude de ce travail de thèse portait sur l'analyse du fonctionnement intellectuel d'adolescents et d'adultes ayant un SSR. Tous les adolescents et adultes de cette étude présentaient un SSR confirmé sur des bases moléculaires (soit une épimutation de la région 11p15 soit une mUPD7). Le profil intellectuel des participants a été évalué à l'aide de tests standardisés, la WISC-V pour les adolescents et la WAIS-IV pour les adultes. Le QIT et les différents indices des tests ont été calculés puis analysés. Tout d'abord, nos résultats montrent un fonctionnement intellectuel dans la norme : dans la zone moyenne pour les adultes et moyenne forte pour les adolescents porteurs d'un SSR. L'efficacité intellectuelle des deux groupes ne diffère pas statistiquement par rapport aux adolescents et adultes du même âge, représentés dans ces deux sous-études par les données normatives des tests. Nos résultats montrent également une hétérogénéité des QIT plus marquée chez les adultes que chez les adolescents ayant un SSR. Par exemple, plusieurs adultes présentaient un QIT dans la zone limite contrairement aux adolescents. Néanmoins, la distribution du QIT de l'ensemble des adolescents et adultes ayant un SSR reste similaire à celle de la population générale (voir Figure 4.3). Dans cette étude, les participants ayant un SSR ne présentaient donc pas un

affaiblissement significatif du QIT par rapport à la population générale. La proportion de personnes présentant une potentielle déficience intellectuelle n'était également pas plus importante dans cette étude comparativement à la population générale. Aucun participant des deux groupes ne présentait un QIT inférieur ou égal à 69, un des critères du DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) et de la CIM-11 (OMS, 2018) pour poser un diagnostic de déficience intellectuelle.

Figure 4.3.

Répartition du QIT des adolescents et adultes ayant un SSR par rapport à la courbe théorique normale



Note. Les données du QIT de deux adolescents évalués à l'aide la WISC-IV et d'un adulte ont été ajoutées aux données des deux précédentes sous-études (partie 4.2.1 correspondant à l'article 1 et la partie 4.2.2) réalisées chez les adolescents (WISC-V) et adultes (WAIS-IV).

Nos résultats suggèrent une potentielle corrélation entre le phénotype intellectuel et le génotype chez les adolescents ayant un SSR. Les deux adolescents ayant une mUPD7 présentaient un QIT moyen plus faible que ceux ayant une épimutation 11p15. Enfin, nos résultats montrent des différences au niveau inter-indice en faveur de l'ICV chez les adultes ayant un SSR. Cet indice constitue un point fort au sein du profil intellectuel de ces derniers. Selon Wechsler (2011, 2016), l'ICV évalue la formation de concepts verbaux, le raisonnement verbal, l'expression verbale et les connaissances acquises par les personnes dans leur environnement. Ces aptitudes verbales constituent donc des points d'appui pour les adultes ayant un SSR. Cependant, nous n'avons pas constaté ce résultat chez les adolescents. Précisons néanmoins que notre groupe d'adolescents était constitué de moitié moins de participants que

celui des adultes. L'homogénéité du profil intellectuel des adolescents est donc à confirmer dans une prochaine étude comprenant davantage de participants. Par ailleurs, l'analyse du profil intellectuel des adolescents et adultes ayant un SSR n'a pas mis en évidence de point de fragilité. Néanmoins, des difficultés attentionnelles dans la vie quotidienne ont été rapportées par 60% des adultes et/ou leurs familles. Les analyses réalisées au niveau des indices de la WISC-V et de la WAIS-IV ne permettent pas d'étayer l'hypothèse d'un dysfonctionnement attentionnel ou exécutif dans notre cohorte. Toutefois, une évaluation plus précise et approfondie de ces fonctions cognitives serait nécessaire. Elle permettrait notamment d'écarter des difficultés fines que les échelles de Wechsler ne peuvent pas mettre en évidence.

4.3. Étude 2 : profil neuropsychologique

Cette seconde étude a pour objectif principal d'explorer le profil neuropsychologique d'adolescents et d'adultes ayant un SSR afin de déterminer si cette population clinique présente des particularités cognitives. Plusieurs fonctions cognitives ont ainsi été investiguées, mais nous avons exploré de façon plus spécifique les fonctions exécutives. Les performances obtenues aux différentes épreuves ont été comparées à celles d'un groupe contrôle.

Nous présenterons tout d'abord les données relatives aux fonctions exécutives des adolescents et adultes porteurs d'un SSR. Concernant le fonctionnement exécutif, nous nous attendons à ce que les adolescents et adultes porteurs d'un SSR présentent des performances plus faibles aux tâches exécutives par rapport à celles du groupe contrôle. Nous nous attendons également à recueillir des plaintes exécutives plus importantes aux inventaires d'évaluation comportementale des fonctions exécutives (BRIEF/BRIEF-A) dans ce groupe clinique. Dans une seconde partie, nous présenterons des données complémentaires relatives au profil neuropsychologique (e.g., langage oral et écrit, graphisme, capacités visuo-spatiales et visuo-constructives, mémoire). Comparés à un groupe contrôle, nous nous attendons à ce que les participants ayant un SSR obtiennent des performances plus faibles aux épreuves cognitives, et plus particulièrement celles évaluant la lecture et l'écriture.

4.3.1. Fonctionnement exécutif des adolescents et adultes porteurs d'un SSR (Article 2)

Article 2 :

Burgevin, M., Lacroix, A., Ollivier, F., Coutant, R., Donadille, B., Faivre, L., Metz, C., Petit, F., Thauvin-Robinet, C., Toutain, A., Netchine, I., & Odent, S. (soumis). Executive functioning in adolescents and adults with Silver-Russell syndrome.

Ce texte est la reproduction d'un article qui a été soumis pour publication à la revue PLOS ONE.

Résumé en français

Le syndrome de Silver-Russell (SSR) est une maladie rare liée à l’empreinte génomique parentale qui se caractérise par une restriction de croissance fœtale et un retard staturo-pondéral postnatal. Ce syndrome est principalement dû à une disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 et une perte de méthylation du chromosome 11p15. Les connaissances sur le profil neuropsychologique de ce syndrome sont rares et partielles. Par exemple, le fonctionnement exécutif n’a jamais été investigué, alors que les fonctions exécutives jouent un rôle essentiel dans le développement psychologique et plus largement dans la vie quotidienne.

La présente étude visait donc à explorer le fonctionnement exécutif d’adolescents et d’adultes porteurs d’un SSR. Une batterie de tâches exécutives évaluant la flexibilité cognitive, le contrôle inhibiteur, la mémoire de travail et la planification, ainsi qu’une tâche évaluant l’attention sélective, ont été administrées à 19 personnes ayant un SSR (âgés de 13 à 39 ans) et 19 participants contrôles. L’inventaire d’évaluation comportementale des fonctions exécutives (BRIEF ou BRIEF-A) a également été complété par les familles des participants.

Dans l’ensemble, nos résultats indiquaient que les participants ayant un SSR avaient des performances similaires à celles de nos participants contrôles, et ce, dans un contexte d’efficience intellectuelle normale. Seuls quatre scores étaient significativement plus faibles : la précision de la copie de figure complexe de Rey-Osterrieth, le subtest Cubes des échelles de Wechsler, les erreurs de confusions du test d2-R, et le temps de réalisation de la partie A du Trail Making Test. Par rapport au groupe contrôle, les adultes porteurs d’un SSR semblaient présenter plus de difficultés que les adolescents ayant un SSR. Cette différence pourrait être attribuée à l’amélioration de la prise en charge précoce et multidisciplinaire dans ce syndrome (dont ont bénéficié les adolescents). Enfin, cette étude suggérait quelques pistes pour de futures recherches. Celles-ci devraient permettre d’établir un profil spécifique du SSR et ainsi guider les évaluations neuropsychologiques dans la pratique clinique.

Executive functioning in adolescents and adults with Silver-Russell syndrome

Mélissa Burgevin^{1*}, Agnès Lacroix¹, Fanny Ollivier¹, Karine Bourdet², Régis Coutant³, Bruno Donadille⁴, Laurence Faivre^{5,6}, Sylvie Manouvrier-Hanu^{7,8}, Florence Petit⁹, Christel Thauvin-Robinet^{5,6}, Annick Toutain¹⁰, Irène Netchine¹¹, & Sylvie Odent¹²

¹ Univ Rennes, LP3C (Laboratoire de Psychologie, Cognition, Comportement et Communication) – EA 1285, F-35000, Rennes, France

² Service de Pédiatrie, CHRU Brest, Brest, France

³ Service Endocrinologie Pédiatrique, CHU Angers, Angers, France

⁴ Endocrinologie, service du Pr Christin-Maitre, Hôpital Saint Antoine, Sorbonne Université, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 75012 Paris, France

⁵ INSERM – University of Bourgogne Franche-Comté, UMR 1231 GAD team, Genetics of Developmental disorders, FHU TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, France

⁶ CHU Dijon, Centre de référence maladies rares Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, Centre de Génétique, FHU TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, France

⁷ CHU Lille, Centre de référence maladies rares Labellisé pour les Anomalies du Développement Nord-Ouest, Clinique de Génétique, F-59000 Lille, France

⁸ Univ Lille, EA7364 – RADEME – Maladies Rares du Développement embryonnaire et du Métabolisme : du phénotype au génotype et à la Fonction, F-59000 Lille, France.

⁹ CHU Lille, Clinique de Génétique Guy Fontaine, F-59000 Lille, France

¹⁰ Service de Génétique, Centre Hospitalier Universitaire, UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France

¹¹ Sorbonne Université, INSERM UMR_S 938, Centre de Recherche Saint Antoine, APHP, Hôpital Armand Trousseau, Explorations Fonctionnelles Endocriniennes, F-75012, Paris, France

¹² Service de Génétique Clinique, Centre Référence Anomalies du Développement CLAD Ouest, Univ Rennes, CNRS, IGDR (Institut de génétique et développement de Rennes), F-35203 Rennes, France

Introduction

Executive functions (EFs) – also referred to as *cognitive control* or *executive control* in the literature – are traditionally defined as a set of high-level cognitive processes that engage, direct, or coordinate other cognitive processes [1]. EFs typically allow individuals to intentionally control and regulate their thoughts and actions to achieve a particular goal [2,3]. They are important when adapting to the demands of the environment or new situations, and are elicited when routines, automatism or overlearned cognitive skills no longer suffice for carrying out an action or activity [2,4]. Although there is currently no real consensus about the definition, components and model of EFs, there are nevertheless points of convergence [5]. Most studies acknowledge that EFs include, but are not limited to, three interrelated core skills:

inhibitory control, cognitive flexibility or set shifting, and working memory or updating [2,4,6,7]. The theoretical distinctions between working memory versus updating and set shifting versus cognitive flexibility are still debated in the literature [8,9]. *Inhibitory control* refers to the ability to deliberately curb, suppress, or more generally control goal-irrelevant stimuli, and cognitive or behavioral responses [2]. *Cognitive flexibility* is the ability to appropriately adapt one's behavior to a changing environment. This includes set shifting, namely the ability to switch between multiple tasks or mental sets [9]. *Working memory* refers to the ability to process, manipulate and update information during cognitive activities [10]. Several other cognitive processes are more or less consensually associated with EFs, including attention, planning/organization, initiation, self-regulation, reasoning and problem-solving [2,11]. Some authors distinguish between *hot* and *cool* executive processes, depending on the situations in which they are engaged [12]. *Hot* processes support the use of EFs in motivational and affectively or emotionally significant tasks. By contrast, inhibitory control, cognitive flexibility, working memory and planning are regarded as *cool* processes, used in affectively neutral contexts, in relatively abstract or decontextualized tasks [1]. In parallel with the maturing of prefrontal networks, EFs emerge in the first few months of life but only reach full maturity in adulthood [6]. Their development is therefore both early, dynamic and prolonged. EFs are relatively undifferentiated up to the age of 5 years [13]. After 6 years, they gradually separate into specialized and partially independent executive processes. According to Diamond's hierarchical and integrative model, inhibitory control and working memory are the first processes to be differentiated [2]. These two components then allow for the gradual strengthening of cognitive flexibility. Finally, the development of these three basic skills allows higher-level components such as planning, reasoning and problem-solving to be differentiated. Several sociodemographic factors are thought to play a role in the development of EFs, including sex, educational attainment, parents' education level, and culture [14,15]. To date, there is no established consensus on the precise effects of these different factors. However, education level is known to influence cognitive and executive performance [16–18] and is generally positively correlated with performance on executive tasks [16–19].

The developmental particularities of EFs, as well as the vulnerability of frontosubcortical networks, constitute a risk factor for the occurrence of executive dysfunction. As a result, disturbances of EFs are present in many pathologies such as acquired lesions, neurodevelopmental disorders and genetics syndromes [20–27]. These executive disorders can have significant repercussions on the lives of patients and their families [28]. EFs are known to

play an important role in human development [29], particularly psychological development, achievement, and social integration [2]. It is therefore essential to assess EFs, particularly to understand neuropsychological phenotypes, not least in genetic syndromes [30].

Silver-Russell syndrome (SRS; OMIM #180860), also known as Russell-Silver syndrome, is a rare imprinting disorder characterized by prenatal and postnatal growth retardation. The prevalence of SRS at birth is estimated to be 1/15 866, with boys and girls equally affected [31,32]. The two principal causes are maternal uniparental disomy of chromosome 7 (mUPD7), which is identified in about 5-10% of cases, and, in 50% of individuals, loss of methylation on chromosome 11p15 (11p15 LOM), which contains imprinted fetal growth factors [33,34]. The cause currently remains unknown for many patients, so the diagnosis of SRS is based primarily on clinical signs. The clinical diagnosis is currently based on the Netchine-Harison clinical scoring system (NH-CSS), where patients have to meet at least four of the following six clinical criteria: 1) born small for gestational age, 2) postnatal growth retardation, 3) relative macrocephaly at birth, 4) prominent forehead at the ages 1-3 years; 5) body asymmetry and 6) feeding difficulties and/or low body mass during early childhood [35,36]. A recently published study demonstrated that some of these criteria are no longer discriminatory diagnostic features in adulthood [37]. Molecular confirmation is therefore necessary for these patients. In addition to limited growth, individuals with SRS may have other clinical features, such as early puberty, genital anomalies and metabolic disorders [36]. Children may benefit from growth hormone (GH) treatment to improve their physical condition, and gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRHa) treatment to slow down puberty in some cases. Genotype-phenotype studies show that patients with 11p15 LOM have a more severe phenotype than those with mUPD7, but the latter more frequently exhibit neurocognitive and behavioral disorders [38,39].

The neuropsychological profile of individuals with SRS is generally characterized by intellectual efficiency in the medium to the low normal range [40]. IQ seems to be significantly impaired when individuals with clinical SRS are compared with a control group or with typical siblings [41,42]. The incidence of intellectual impairment in the clinical SRS also appears to be higher than in the general population [43,44]. Genotypically, the IQ of patients with mUPD7 is significantly lower than that of patients with 11p15 LOM [42,45]. Developmental delays and cognitive difficulties have also been reported in several SRS cases. These ranged from mild motor or language delays to more persistent and severe difficulties [39]. Children with SRS, particularly those with mUPD7, may have learning difficulties, particularly in reading, writing, and mathematics [43,46]. Children with mUPD7 are also at increased risk of developing autism

spectrum disorders, verbal dyspraxia, and myoclonus-dystonia syndrome [35,45,47,48]. However, although difficulties have been reported among patients with SRS, they have rarely been thoroughly investigated. For example, little interest has so far been shown in EFs and attention in SRS, even though impulsivity and reduced attention/concentration, hyperactivity and attention deficit disorder with or without hyperactivity (ADD/ADHD) have been observed in some children with SRS [39,46,49–51]. In one recent study, the majority of adults with 11p15 LOM reported daily difficulties, especially with attention/concentration and learning [40]. Potential co-morbidity with learning disabilities and/or ADHD was also suggested in one study [52]. Very recently, researchers found that total brain volume was unchanged in patients with SRS compared with a control group [42]. However, gray-matter volume in the frontal and temporal lobes and globus pallidus was reduced in patients with SRS, both those with mUPD7 and those with 11p15 LOM. These structural brain characteristics could be associated with specific cognitive peculiarities, especially in executive and attentional functions, in patients with SRS, even in the absence of impaired overall intellectual efficiency.

The international consensus on the diagnosis and management of SRS recommends neuropsychological assessments at different developmental ages to detect potential problems and provide appropriate interventions [36]. Although several studies provide knowledge about the difficulties faced in the SRS, they need to be supported and confirmed in individuals diagnosed according to the clinical criteria of the NH-CSS and confirmed by molecular diagnosis. Therefore, we conducted an exploratory study to investigate executive functioning in participants with SRS. Our first objective was to determine which abilities are preserved and which ones are impaired in SRS. We assumed that, compared with control groups, adolescents and adults with SRS would perform more poorly on executive tasks (e.g., attention, inhibitory control) and report more difficulties in daily life. Our second objective was to examine the developmental trajectories of impaired EFs in SRS. We hypothesized that age and/or education level would influence developmental trajectories in the SRS group.

Materials and methods

Participants

This study involving human participants was reviewed and approved by the ethics committee of Rennes University Hospital, France (no. 15.123, 29 December 2015). It was also

conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants (and their parents, in the case of adolescents) provided their written informed consent to participate in this study.

Nineteen individuals aged 13-39 years (8 adolescents and 11 adults), who has been diagnosed with SRS in accordance with the NH-CSS, confirmed by molecular analysis, participated in this study [35]. This group included three participants (all adolescents) with mUPD7 and 16 with 11p15 LOM. They were recruited between 2016 and 2018 in France via a call for participation in the study. This call was relayed to patients with SRS and their families by 1) the referral center at Trousseau Children's Hospital in Paris, 2) geneticists and endocrinologists from various French hospitals and reference centers for developmental anomalies affiliated with the AnDDI-Rares disease healthcare network, and 3) and two French patient organizations.

Nineteen healthy volunteers (8 adolescents and 11 adults) were recruited to form a control group. Participants' age, sex, and education level were considered for recruitment. Inclusion criteria for these participants were not having SRS, and no history of psychiatric or neurodevelopmental disorders, learning disabilities, or other neurological disorders. They must not have received GH or GnRHa treatment in their lifetime. Demographic and clinical characteristics of the SRS and control groups are summarized in Table 1. The SRS group and control group did not differ on demographic characteristics (sex, age, education level, parents' education level).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of SRS and control groups.

| | SRS group | Control group | <i>p</i>-values^a |
|------------------------------------|------------------|----------------------|------------------------------------|
| Sex | <i>N</i> = 19 | <i>N</i> = 19 | |
| Males | 10 | 10 | 1.000 |
| Females | 9 | 9 | |
| Age (years) | <i>N</i> = 19 | <i>N</i> = 19 | |
| Mean (<i>SD</i>) | 20.05 (7.21) | 18.79 (5.14) | 0.745 |
| Range | 13-39 | 13-31 | |
| Educational level (years) | <i>N</i> = 19 | <i>N</i> = 19 | |
| Mean (<i>SD</i>) | 11.26 (2.98) | 11.32 (2.91) | 0.956 |
| Range | 7-17 | 7-17 | |
| Parental educational level (years) | <i>N</i> = 19 | <i>N</i> = 17 | |
| Mean (<i>SD</i>) | 12.45 (3.10) | 13.24 (2.86) | 0.435 |
| Range | 5-17 | 8.5-17 | |
| Full-Scale IQ | <i>N</i> = 19 | <i>N</i> = 19 | |
| Mean (<i>SD</i>) | 101.63 (17.36) | 107.89 (10.75) | 0.286 |
| Range | 71-127 | 92-128 | |

Note. SRS = Silver-Russell syndrome, *SD* = standard deviation. ^a Analyses were performed using Fisher's exact tests, *t*-tests or Mann-Whitney *U*-tests.

Measures

Participants' characteristics and demographic data

The sociodemographic features we collected included age, sex, education level and parents' education level. Intellectual functioning was assessed by administering the French-language version of the Wechsler Intelligence Scale for Children, fourth (WISC-IV) or fifth edition (WISC-V), to adolescents aged 13-16 years, and the Wechsler Adult Intelligence Scale, fourth edition (WAIS-IV) to those aged 17 years or above [53–55]. We calculated the Full-Scale Intellectual Quotient (FSIQ; *M* = 100, *SD* = 15). The SRS group and control group did not differ on FSIQ (see Table 1).

Executive functions

EFs were tested using six cognitive tests: d2-R test, Digit span subtest, Trail Making Test (TMT), Stroop test, Verbal fluency test, and Modified Card-Sorting Test (MCST) [53–61]. Moreover, we administered the Block design subtest (from WAIS-IV, WISC-IV or WISC-V) and the Rey-Osterrieth Complex Figure test (ROCF), as these elicit planning skills [62,63]. The Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) questionnaires for children and adults were also used [64–67].

The *d2-R test*, a speeded paper-and-pencil task, measures selective attention, concentration, and impulsivity. Participants were each given a sheet of paper with 14 rows of 57 characters. Each character was either the letters *p* or the letter *d*, with 1-4 dashes above and/or below. Participants had to locate and cross out all the target characters (letter *d* with two dashes, either one above and one below, or both either above or below) as quickly as possible and without errors. To achieve this, they had to process each row within 20 seconds, and all the rows were processed in succession without interruption. This task took 4 minutes and 40 seconds in total. Five parameters of the d2-R were analyzed: total number of items processed (i.e., processing speed), total number of responses minus total number of errors (i.e., focused attention), and accuracy, omission errors, and commission errors.

The *Digit span subtest* (WISC-IV, WISC-V or WAIS-IV) was used to measure verbal working memory. Series of numbers were presented verbally, and participants had to repeat the series of digits either in the order in which they heard them (Digit span forward) or in the reverse order (Digit span backward). The series of numbers gradually increased if participants continued to answer correctly. We analyzed performances on both the forward and backward spans in this study.

The *Trail Making Test* (TMT) comes in two parts: A (TMT-A) and B (TMT-B). In Part A, participants were asked to link numbers from 1 to 25 in ascending order. In Part B, they had to link numbers (1-13) and letters (A-L) in alternating ascending and alphabetical order (1A, 2B, etc.). In both parts, participants had to link the numbers or letters and numbers as quickly as possible. Part A measures attention, visual scanning and psychomotor speed, while Part B assesses the ability to flexibly shift course during an activity. In this study, completion times (in seconds) for TMT-A and TMT-B were recorded. Cognitive flexibility was assessed by calculating the difference in completion time between Parts B and A of the TMT (B-A).

The *Stroop test* is an adapted version of the original Stroop test, assessing inhibitory control [59]. All three test conditions were administered. In the first condition (naming), participants had to name the color of 100 rectangles (red, green, blue) as quickly as possible. In the second condition (reading), they had to read as quickly as possible 100 names of color (red, green, blue) printed in black. In the last condition (interference), participants had to name the color of the ink in which 100 names of color were printed (e.g., saying *red* when the word *green* was printed in red ink). This condition requires automatic reading to be inhibited, and participants had to perform it as quickly as possible. Inhibitory processing was assessed by calculating the difference between the time taken to perform the trials in the interference condition and the time taken to perform them in the naming condition.

The *Verbal fluency test*, which measures the ability to generate words quickly, was used to assess spontaneous cognitive flexibility. Participants were asked to produce as many French words as possible in 120 seconds. They were asked to generate words starting with the letter *p* (phonemic fluency), and words belonging to the animal category (semantic fluency). For phonemic fluency, participants were instructed to avoid proper names, same-root names, and repetitions. For semantic fluency, there were two restrictions: same-root names and repetitions. Scores were calculated by subtracting incorrect responses and repeated words from the total number of responses.

The *Modified Card-Sorting Test* is a multicomponent task that specifically measures reactive flexibility, perseverative responding, and categorization. It is a simplified version of the Wisconsin Card Sorting Test, which contains two sets of 24 cards and no ambiguous ones [68]. Participants had to match each of the 48 cards to one of four target cards. Cards could be matched by color, form or number of symbols. Participants were free to choose the initial sorting category. They then had to guess the sorting principle solely on the basis of the examiner's feedback ("yes or "no"). In this study, we used an adapted version of the MCST: after six correct responses, the sorting principle was changed without prior warning, unlike the initial version ("Now the rules have changed"). The numbers of categories completed, total errors and perseverative errors were counted.

The parent form of the French version of the BRIEF was used to assess adolescents' EFs in everyday life. The BRIEF for children and adolescents aged 5-18 years includes 86 behavioral items. For each item, the parent indicates the frequency of the behavior on a 3-point Likert scale (*Never, Sometimes, Often*). The BRIEF consists of eight clinical subscales that

allow three indices to be calculated: the Behavioral Regulation Index (BRI), encompassing the Inhibit, Shift and Emotional control subscales; the Metacognition Index (MI), which includes the Initiate, Working memory, Plan/Organize, Organization of materials and Monitor subscales; and the Global Executive Composite (GEC), the sum of all the clinical subscales. For adults, we used the informant-report forms of the French version of the BRIEF for adults aged 18-90 years (BRIEF-A) [67]. The BRIEF-A is composed of 75 items that measure various aspects of executive functioning. Nine clinical subscales three indices to be calculated: the BRI, which includes the Inhibit, Shift, Emotional control, and Self-monitor subscales; the MI, containing the Initiate, Working memory, Plan/Organization, Task monitor, Organization of materials subscales; and the GEC. In this study, we considered the BRI, MI and GEC *T*-scores ($M = 50$, $SD = 10$) and the Inhibit, Shift, Working memory and Plan/Organize subscales *T*-scores for adolescents and adults. *T*-scores above 65 were considered clinically significant.

Procedure

A neuropsychological assessment was conducted by a psychologist. All participants were tested individually in their own home. Before the assessment, a semi-structured interview was conducted to collect sociodemographic characteristics and medical data for the SRS group. Participants first completed the d2-R test, followed by the Wechsler Intelligence Scale (including Block design and Digit span subtests), ROCF test, TMT, Stroop test, Verbal fluency test, and finally the MCST. The assessment lasted 3 hours on average, with many breaks, depending on the needs of the participant.

Statistical analyses

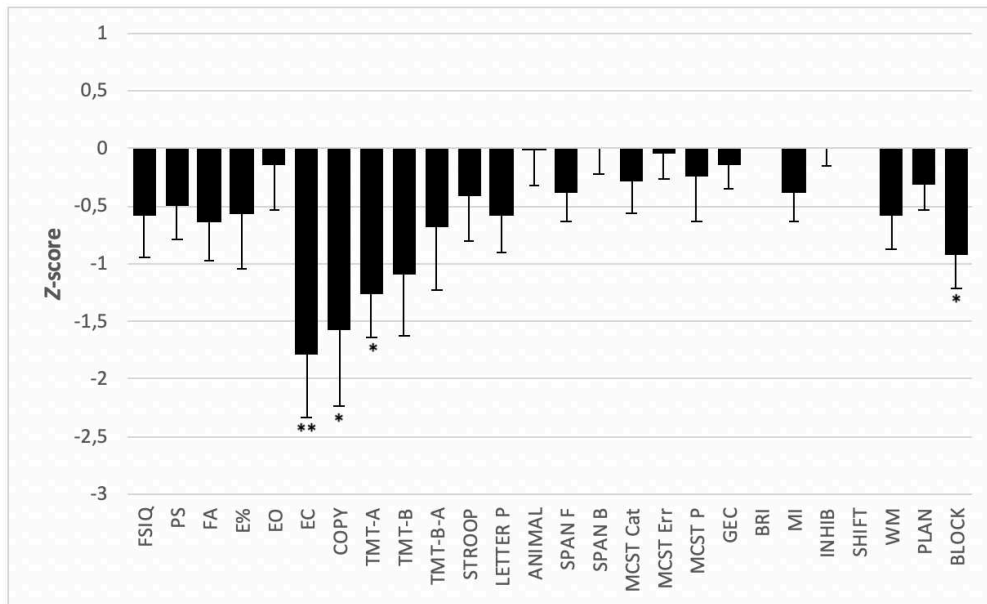
All statistical tests were performed using Jamovi (version 1.6.23.0) [69]. Descriptive statistics were used to describe the characteristics of the two groups. Normality of distribution was assessed with the Shapiro-Wilk normality test and confirmed by an inspection of the Q-Q plot. Levene's test was used to assess the equality of variances. Depending on the distribution of variables and homogeneity of variances, we used either independent *t*-tests or Mann-Whitney *U*-tests to compare continuous variables between the two groups. Effect sizes, Cohen's *d* for independent *t*-tests and rank-biserial correlation (r_{rb}) for the Mann-Whitney *U*-tests were calculated and interpreted. Results were similar whether we used parametric or nonparametric

tests. Fisher's exact test was used for categorical variables. We applied Thomas' trajectory analyses to the cross-sectional developmental trajectories [70]. This method uses linear regression and a modified version of the traditional analysis of covariance (ANCOVA) to establish developmental trajectories for groups from cross-sectional data. We ran regression analyses and ANCOVAs with chronological age as the covariate, to consider the influence of development and group (SRS and control) on participants' executive functioning. The same analyses were also conducted with education level as a covariate to investigate the influence of education and group on participants' executive functioning. Given the exploratory nature of this study, all results were considered statistically significant at $p < 0.05$. We chose not to control for the alpha risk inflation associated with multiple comparisons and we report all the significant results of our analyses [71]. Our results should therefore be interpreted with caution, but will nonetheless guide future confirmatory studies.

Results

Figure 1 provides an overview of the performance of the SRS group compared with the control group, showing the Z-scores for SRS performance on each task, calculated according to the mean and standard deviation of the control group.

Figure 1. Z-scores of participants with SRS calculated for each executive function tasks based on the mean and standard deviation of control group (Bars represent standard error of the mean).



Note. PS = d2-R processing speed; FA = d2-R sustained attention; E% = accuracy on d2-R; EO = errors of omission on d2-R; EC = errors of commission on d2-R; COPY = copy accuracy of Rey-Osterrieth Complex Figure test; TMT-A = TMT-A completion time; TMT-B = TMT-B completion time; TMT-B-A = TMT Part B-A completion time; STROOP, Stroop interference time; LETTER P = letter *p* for verbal fluency test; ANIMAL = animal category for verbal fluency test; SPAN F = Span forward; SPAN B = Span backward; MCST Cat = number of completed categories in Modified Card-Sorting Test; MCST Err = total number of errors on Modified Card-Sorting Test; MCST P = perseverative errors on Modified Card-Sorting Test; GEC = Global Executive Composite; BRI = Behavioral Regulation Index; MI = Metacognition Index; INH, Inhibit subscale; SHIFT, Shift subscale; WM = Working Memory subscale; PLAN = Plan/Organize subscale; BLOCK = Block design subtest. * $p < .05$. ** $p < .01$.

Comparison between SRS and control groups

Four significant differences were found between the SRS and control groups on EF tasks (see Table 2). The SRS group made more commission errors (d2-R) than the control group ($U = 91.50, p = .004, r_{rb} = .46$). Similarly, TMT-A execution time was longer for the SRS group than for the control group ($U = 94, p = .012, r_{rb} = .48$). Participants with SRS scored had significantly lower than controls on both ROCF copy accuracy ($U = 106, p = .026, r_{rb} = .41$), and the Block design subtest ($t(36) = 2.50, p = .017, d = 0.81$).

Table 2. Comparison of executive function scores for SRS and control groups.

| | SRS group Mean (SD) | Control group Mean (SD) | <i>p</i> -values ^a | Effect sizes ^b |
|-----------------------------|------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| d2-R | <i>N</i> = 18 | <i>N</i> = 19 | | |
| Processing speed | 89.44 (16.36) | 95.00 (11.55) | 0.239 | |
| Focused attention | 94.22 (15.90) | 100.47 (10.22) | 0.161 | |
| Accuracy | 109 (14.27) | 111.00 (13.03) | 0.449 | |
| Errors of omission | 10.11 (10.98) | 9.11 (6.81) | 0.988 | |
| Errors of commission | 1.06 (1.16) | 0.16 (0.50) | 0.004 | <i>r</i> _{rb} = 0.46 |
| Digit span subtest | <i>N</i> = 19 | <i>N</i> = 19 | | |
| Span forward | 6.05 (1.27) | 6.53 (1.22) | 0.248 | |
| Span backward | 4.47 (1.65) | 4.89 (1.20) | 0.180 | |
| Trail Making Test | <i>N</i> = 19 | <i>N</i> = 19 | | |
| Time Part A | 36.53 (12.67) | 26.79 (7.71) | 0.012 | <i>r</i> _{rb} = 0.48 |
| Time Part B | 83.63 (42.46) | 63.68 (18.27) | 0.199 | |
| Time Part B-A | 47.11 (35.61) | 36.89 (14.93) | 1.000 | |
| Stroop | <i>N</i> = 19 | <i>N</i> = 19 | | |
| Interference time | 47.79 (24.18) | 42 (14.20) | 0.895 | |
| Verbal fluency | <i>N</i> = 19 | <i>N</i> = 19 | | |
| Letter <i>p</i> | 20.16 (6.76) | 23.16 (5.05) | 0.130 | |
| Animal category | 32.16 (8.39) | 32.21 (6.36) | 0.714 | |
| Modified Sorting Card Test | <i>N</i> = 19 | <i>N</i> = 19 | | |
| Categories completed | 5.58 (0.69) | 5.74 (0.56) | 0.460 | |
| Total errors | 9.42 (4.22) | 9.26 (4.25) | 0.930 | |
| Perseverative errors | 1.53 (2.57) | 1.16 (1.5) | 0.840 | |
| Wechsler subtest | <i>N</i> = 19 | <i>N</i> = 19 | | |
| Block design subtest | 8.68 (2.75) | 10.68 (2.14) | 0.017 | <i>d</i> = 0.81 |
| ROCF | <i>N</i> = 19 | <i>N</i> = 19 | | |
| Copy accuracy | 69.63 (2.73) | 71.11 (0.94) | 0.026 | <i>r</i> _{rb} = 0.41 |
| BRIEF questionnaire | <i>N</i> = 19 | <i>N</i> = 17 | | |
| Behavioral Regulation Index | 47.58 (7.95) | 50.35 (10.86) | 0.465 | |
| Metacognition Index | 52.32 (11.85) | 48.24 (10.7) | 0.579 | |
| Global Executive Composite | 50.42 (9.30) | 48.88 (10.55) | 0.428 | |
| Inhibit subscale | 48.58 (8.28) | 48.76 (11.33) | 0.726 | |
| Shift subscale | 49.42 (9.34) | 52.12 (12.25) | 0.460 | |
| Working memory subscale | 52.63 (11.13) | 47.41 (8.86) | 0.215 | |
| Plan/Organize subscale | 52.21 (10.65) | 48.88 (10.82) | 0.365 | |

Note. SRS = Silver-Russell syndrome; *SD* = standard deviation; ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure test; BRIEF = Behavior Rating Inventory of Executive Function. ^a Analyses were performed using *t*-tests or Mann-Whitney *U*-tests. ^b For significant difference, effect size for Mann-Whitney *U*-test is presented as rank-biserial correlation (*r*_{rb}) and Cohen's *d* (*d*) for *t*-tests.

Comparison between adolescents with SRS and adults with SRS

The adolescents and adults in the SRS group did not differ on the executive tasks except for the BRIEF Shift subscale (see Table 3). Adolescents with SRS scored significantly better scores than adults with SRS on this scale ($t(17) = -2.29, p = .035, d = 1.06$).

Table 3. Comparison of executive function scores adolescents and adults with SRS.

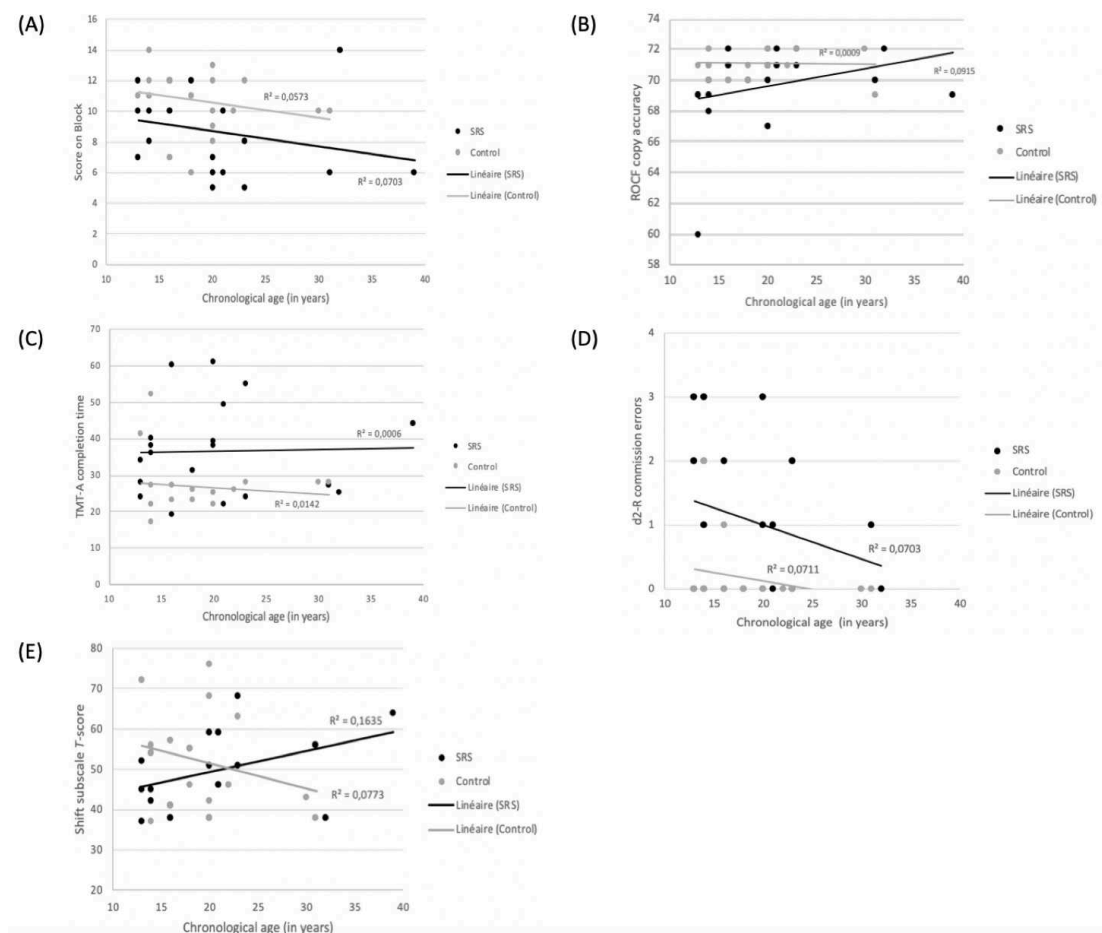
| | Adolescents Mean (SD) | Adults Mean (SD) | <i>p</i> -values ^a | Effect size ^b |
|-----------------------------|--------------------------|---------------------|-------------------------------|--------------------------|
| d2-R | <i>n</i> = 8 | <i>n</i> = 10 | | |
| Processing speed | 95.38 (15.46) | 84.70 (16.22) | 0.176 | |
| Focused attention | 101.38 (13.75) | 88.50 (15.77) | 0.088 | |
| Accuracy | 111.88 (10.23) | 100.70 (15.54) | 0.100 | |
| Errors of omission | 5.75 (5.31) | 13.60 (13.23) | 0.089 | |
| Errors of commission | 1.38 (1.30) | 0.80 (1.03) | 0.311 | |
| Digit span subtest | <i>n</i> = 8 | <i>n</i> = 11 | | |
| Span forward | 6.25 (1.16) | 5.91 (1.38) | 0.578 | |
| Span backward | 4.5 (1.51) | 4.45 (1.81) | 0.666 | |
| Trail Making Test | <i>n</i> = 8 | <i>n</i> = 11 | | |
| Time Part A | 34.88 (12.46) | 37.73 (13.29) | 0.642 | |
| Time Part B | 83.38 (55) | 83.82 (33.58) | 0.482 | |
| Time Part B-A | 48.5 (46.03) | 46.09 (28.22) | 0.535 | |
| Stroop | <i>n</i> = 8 | <i>n</i> = 11 | | |
| Interference time | 48.88 (26.89) | 47 (23.34) | 0.679 | |
| Verbal fluency | <i>n</i> = 8 | <i>n</i> = 11 | | |
| Letter <i>p</i> | 18.88 (5.82) | 21.09 (7.5) | 0.496 | |
| Animal category | 32.13 (8.43) | 32.18 (8.77) | 0.989 | |
| Modified Sorting Card Test | <i>n</i> = 8 | <i>n</i> = 11 | | |
| Categories completed | 5.38 (0.92) | 5.73 (0.47) | 0.480 | |
| Total errors | 9.38 (4.98) | 9.45 (3.83) | 0.674 | |
| Perseverative errors | 1.88 (2.03) | 1.27 (2.97) | 0.158 | |
| Wechsler subtest | <i>n</i> = 8 | <i>n</i> = 11 | | |
| Block design subtest | 10 (1.77) | 7.73 (3) | 0.074 | |
| ROCF | <i>n</i> = 8 | <i>n</i> = 11 | | |
| Copy accuracy | 68.5 (3.66) | 70.45 (1.51) | 0.120 | |
| BRIEF questionnaire | <i>n</i> = 8 | <i>n</i> = 11 | | |
| Behavioral Regulation Index | 45.63 (7.61) | 49 (8.25) | 0.247 | |
| Metacognition Index | 50.75 (11.49) | 53.45 (12.53) | 0.679 | |
| Global Executive Composite | 48.75 (9.87) | 51.64 (9.15) | 0.520 | |
| Inhibit subscale | 51.25 (11.54) | 46.64 (4.52) | 0.241 | |
| Shift subscale | 44.25 (6.14) | 53.18 (9.68) | 0.035 | <i>d</i> = 1.06 |
| Working memory subscale | 49.5 (9.8) | 54.91 (11.93) | 0.309 | |
| Plan/Organize subscale | 50 (11.9) | 53.82 (9.91) | 0.456 | |

Note. SRS = Silver-Russell syndrome; SD = standard deviation; ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure test; BRIEF = Behavior Rating Inventory of Executive Function. ^a Analyses were performed using *t*-tests or Mann-Whitney *U*-tests. ^b For significant difference, effect size for *t*-tests is presented as Cohen's *d* (*d*).

Groups' developmental trajectories

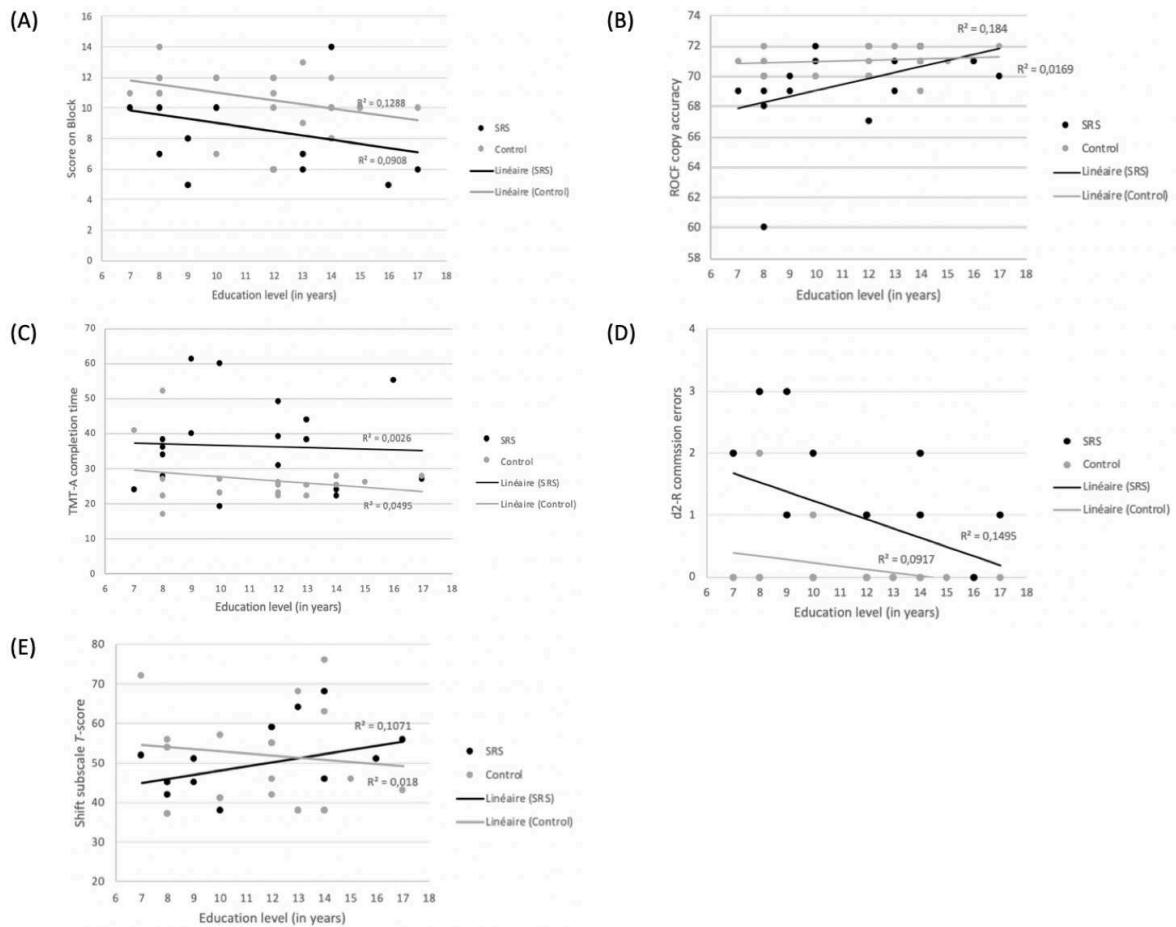
For each measure where we found a significant difference between the SRS and control group, we ran a comparison that allowed us to construct a trajectory for the SRS group, linking their performance on the task to either their chronological age (see Fig. 2) or their education level (see Fig. 3). This trajectory could be compared with the typical developmental trajectory (trajectory of control participants) to assess whether the SRS group differed in their developmental performance on the task. As there was a single dependent variable, the comparison of two trajectories involved a linear regression model with one between-groups factor.

Figure 2. Cross-sectional developmental trajectories (chronological age) of the SRS and control groups.



Note. Cross-sectional developmental trajectories (chronological age) of the SRS and control groups for (A) Block design subtest, (B) copy accuracy of Rey-Osterrieth Complex Figure, (C) TMT-A completion time, (D) errors of commission, and (E) Shift subscale.

Figure 3. Cross-sectional developmental trajectories (education level) of the SRS and control groups



Note. Cross-sectional developmental trajectories (education level) of the SRS and control groups for (A) Block design subtest, (B) copy accuracy of Rey-Osterrieth Complex Figure, (C) TMT-A completion time, (D) d2-R errors of commission, and (E) Shift subscale.

We ran an ANCOVA with Block design subtest score as the dependent variable and group as the fixed factor, and either chronological age or education level as the covariate. When chronological age was the covariate (Fig. 2A), the overall R^2 was .20. The model therefore explained a significant proportion of the variance, $F(3, 34) = 2.90, p = .049, \eta_p^2 = .18$. A non-significant effect was found for group, $F(1, 34) = 0.44, p = .510, \eta_p^2 = .01$, suggesting that the intercepts of the two groups were not reliably different. Chronological age did not predict level of performance on this subtest, $F(1, 34) = 2.11, p = .155, \eta_p^2 = .06$. There was also no Group x Age interaction, suggesting parallel trajectories, $F(1, 34) = 0.00, p = .991, \eta_p^2 = .00$. When education level was the covariate (Fig. 3A), the overall R^2 was .24. The model explained

a significant proportion of the variance, $F(3, 34) = 3.54, p = .025, \eta_p^2 = .24$. There was no main effect of group, $F(1, 34) = 0.34, p = .562, \eta_p^2 = .01$. When the groups were combined, education level tended to predict the level of performance on this task, $F(1, 34) = 3.98, p = .054, \eta_p^2 = 0.1$. There was also no interaction between group and education level, $F(1, 34) = 0.00, p = .958, \eta_p^2 = .00$.

For ROCF copy accuracy, when chronological age was the covariate (Fig. 2B), the overall R^2 was .19 and non-significant, $F(3, 34) = 2.71, p = .060, \eta_p^2 = .19$. No main effect of group was found, $F(1, 34) = 2.90, p = .098; \eta_p^2 = .08$. When the groups were combined, chronological age did not significantly predict the level of performance on this task, $F(1, 34) = 0.93, p = .343, \eta_p^2 = .03$. The interaction term was non-significant, $F(1, 34) = 1.12, p = .297, \eta_p^2 = .03$. When education level was the covariate (Fig. 3B), the overall R^2 was .27 and was significant, $F(3, 34) = 4.13, p = .013, \eta_p^2 = .27$. There was a significant main effect of group, $F(1, 34) = 4.60, p = .039, \eta_p^2 = .12$, suggesting that the intercepts of the two groups were reliably different at the lowest education level. The SRS group therefore showed a delayed onset of development. Level of education tended to predict the level of performance, $F(1, 34) = 4.01, p = .053, \eta_p^2 = .11$, on this task. However, the interaction between group and education level was non-significant, $F(1, 34) = 2.62, p = .115, \eta_p^2 = .07$.

Regarding completion times for TMT-A, when chronological age was the covariate (Fig. 2C), the overall R^2 was .19 and was non-significant, $F(3, 34) = 2.64, p = .065, \eta_p^2 = .20$. There was no main effect of group, $F(1, 34) = 0.21, p = .653, \eta_p^2 = .01$. Chronological age did not predict the level of performance on this task, $F(1, 34) = 0.05, p = .825, \eta_p^2 = .00$. However, there was no interaction between group and age, $F(1, 34) = 0.13, p = 0.717, \eta_p^2 = .00$. When education level was the covariate (Fig. 3C), the overall R^2 was .20 and was tended toward significance, $F(3, 34) = 2.79, p = .055, \eta_p^2 = .20$. There was no main effect of group, $F(1, 34) = 0.15, p = .699, \eta_p^2 = .00$. The effect of education level on this task was non-significant, $F(1, 34) = 0.44, p = .511, \eta_p^2 = .01$. There was also no Group x Educational level interaction, $F(1, 34) = 0.09, p = .760, \eta_p^2 = .00$.

For commission errors, when chronological age was the covariate (Fig. 2D), the overall R^2 was .27 and was significant, $F(3, 34) = 4.04, p = .015, \eta_p^2 = .27$. There was no main effect of group, $F(1, 34) = 1.76, p = .193, \eta_p^2 = .05$. This suggests that the intercepts of the two groups were not reliably different. Chronological age did not predict the level of performance on this task, $F(1, 34) = 2.11, p = .156, \eta_p^2 = .06$. There was also no interaction between group and age,

suggesting that the trajectories were parallel, $F(1, 34) = 0.26$, $p = .617$, $\eta_p^2 = .01$. When education level was the covariate (Fig. 3D), the overall R^2 was .32 and was significant, $F(3, 34) = 5.26$, $p = .004$, $\eta_p^2 = .32$. No main effect of group was found, $F(1, 34) = 3.07$, $p = .089$, $\eta_p^2 = .09$. Education level significantly predicted the level of performance on this task, $F(1, 34) = 4.32$, $p = .045$, $\eta_p^2 = .12$. However, there was no interaction between group and education level, suggesting that the trajectories were parallel, $F(1, 34) = 0.99$, $p = .327$, $\eta_p^2 = .03$.

For the BRIEF Shift subscale T -score, when chronological age was the covariate (Fig. 2E), the overall R^2 was 0.13 and was non-significant, $F(3, 34) = 1.53$, $p = .225$, $\eta_p^2 = .13$. There was a significant effect of group, as the adolescents with SRS performed better than the adolescent controls, $F(1, 34) = 4.35$, $p = .045$, $\eta_p^2 = .12$. Cognitive flexibility processes appeared to start earlier in the SRS group than in the control group in our study. The effect of chronological age was not significant, $F(1, 34) = 0.04$, $p = .845$, $\eta_p^2 = .00$. There did not appear to be any interaction between group and age, $F(1, 34) = 3.75$, $p = .062$, $\eta_p^2 = .10$. When education level was the covariate (Fig. 3E), the overall R^2 was .07 and was not significant, $F(3, 34) = 0.79$, $p = .511$, $\eta_p^2 = .07$. There was no main effect of group, $F(1, 34) = 1.96$, $p = .171$, $\eta_p^2 = .06$. The level of education was not significant, $F(1, 34) = 0.14$, $p = .710$, $\eta_p^2 = .00$. The interaction term was non-significant, $F(1, 34) = 1.59$, $p = .216$, $\eta_p^2 = .05$.

Discussion

EFs are at the heart of psychological and social development. Executive dysfunctions can therefore have major repercussions in daily life. Several studies have reported difficulties in SRS that may suggest executive dysfunction. However, no study has so far thoroughly investigated EFs in this syndrome. The present study was designed to establish the executive functioning of individuals with SRS. Our first aim was to determine which EFs were preserved and which ones were impaired in our SRS group, compared with the control group. We expected both the adolescents and adults with SRS to perform more poorly on executive tasks. Overall, our results showed that participants with SRS performed similarly to controls, in a context of normal intellectual efficiency. Only four scores were significantly weaker compared with the control group. Participants with SRS scored significantly lower on ROCF copy accuracy, the Block design subtest, d2-R commission errors, and TMT-A completion time—all tasks with attentional, visual and graphic components. Our results were consistent with the

attentional and motor difficulties reported in the literature [39–41,46,49,72,73]. For example, researchers reported delayed fine motor development in several children with SRS, who required physiotherapy and/or functional therapy [41]. Attentional or fine motor difficulties can have an impact on schooling and, more generally, on daily life. These components should be further investigated in confirmatory studies, to determine whether they could serve as a cognitive marker of SRS.

Our second aim was to study the developmental trajectories of these impaired EFs in participants with SRS, compared with typically developing controls. We predicted that age and/or education level would influence developmental trajectories in the SRS group. In both groups, education level predicted performance on the Block design subtest, ROCF copy accuracy and d2-R commission errors. Nevertheless, we observed developmental particularities for both ROCF copy accuracy and the BRIEF/BRIEF-A Shift subscale. The SRS group seemed to have a developmental delay for ROCF copy accuracy at the lowest education level. The main processes elicited by this task are EFs (especially planning), attention, visuospatial and visuoconstructive abilities and fine motor skills. The developmental delay could thus be due to difficulties in one or several of these abilities. The difficulties observed on ROCF copy accuracy seemed to be more present in the adolescent SRS subgroup. These difficulties may be explained by fine motor difficulties that impair accuracy during copying. Several studies have described children and adults with SRS due to mUPD7 and associated myoclonus-dystonia syndrome [39,48,74,75]. Myoclonus-dystonia syndrome is a rare disorder characterized by a combination of abnormal muscle movements, myoclonus, and dystonia, resulting from poor movement control in the brain [76]. *Myoclonus* refers to sudden, brief muscle contractions that usually occur during a complex motor task such as writing. This syndrome generally results from a mutation or deletion of the epsilon-sarcoglycan gene (*SGCE*) located on chromosome 7 in the 7q21.3 region [77]. The *SGCE* gene is a maternally imprinted gene that is expressed only on the paternal allele. In the case of mUPD7, the myoclonus-dystonia phenotype could result from altered expression of the *SGCE* gene [36]. The difficulties observed in the adolescent group could therefore perhaps be explained by the presence of myoclonus-dystonia syndrome associated with SRS. However, to our knowledge, SRS was only associated with myoclonus-dystonia in one participant with mUPD7 in our study. A search for myoclonus-dystonia symptoms might be relevant in our other two participants. In addition, it is recommended to screen for these symptoms at each clinical appointment in individuals with mUPD7, as myoclonus-dystonia symptoms can occur in childhood, adolescence, and adulthood [36,76].

Several instances of motor deficits and, more specifically, of writing deficits, have also been reported in individuals with clinical SRS [41,46,78]. It would therefore be interesting to investigate fine motor skills in all adolescents with SRS, as well as the other skills involved in the ROCF copy test in greater detail. Performance on the BRIEF Shift subscale was better among adolescents with SRS than among adolescent controls. These results suggest that the cognitive flexibility process develops earlier or more efficiently in adolescents with SRS than in adolescent controls. Nevertheless, these results were not found on other tasks assessing cognitive flexibility. This result therefore needs to be confirmed by other studies.

Neither age and nor education level explained the differences observed on the Block design subtest, d2-R commission errors, and TMT-A completion time. Descriptive analyses suggested that these difficulties were more present in adults with SRS. Adolescents with SRS also had significantly greater cognitive flexibility than adults with SRS, suggesting a decline in this ability with age for SRS. We observed considerable heterogeneity among the adults with SRS on all tasks, as well as on FSIQ. Genotype-phenotype studies have reported more neurocognitive difficulties in patients with mUPD7 than in patients with LOM 11p15 [38,39]. However, all the adults with SRS had LOM 11p15. The present study therefore shows that adults with LOM 11p15 can have difficulties in several EFs tasks, and above all that there is heterogeneity of profiles within the same etiology. This heterogeneity was also found in intellectual functioning in a previous study [40]. The differences observed could be explained by the presence of metabolic comorbidities in several patients. A high prevalence of metabolic disorders has been reported in individuals with LOM 11p15 [79]. Some of our adults with SRS had prediabetes or Type 2 diabetes mellitus. Type 2 diabetes mellitus has been associated with impaired cognitive function [80,81]. Individuals with SRS tend to develop Type 2 diabetes mellitus relatively early. In our group, two adults had Type 2 diabetes, while others also presented a risk of prediabetes, with insulin resistance or high fasting blood glucose level. It might be interesting to perform a longitudinal follow-up of individuals with SRS and diabetes to better understand the impact of this metabolic disorder on their cognitive profile. The differences we observed between the age groups could also be explained by improved management of SRS. In recent years, knowledge and management of the syndrome have improved considerably. Children with SRS have benefited from early and multidisciplinary management of the syndrome compared with some adults (see the international consensus recommendations)[36].

The present study had several limitations. First, our sample consisted of a small group of adolescents and adults with SRS who had volunteered to take part, possibly introducing a representativeness bias. The number of patients with SRS and, more specifically, with mUPD7, should be increased, to confirm and generalize our results. Nevertheless, given the rarity of SRS and the difficulty of recruiting adolescents and adults, we consider that our sample size was adequate. Second, this exploratory study had a cross-sectional design; a longitudinal study would allow for a better interpretation of the relationship between the variables. For these reasons, our results should be considered with caution and confirmed with further studies. Our methodology also had limitations, but these may guide future research. Thus, although our research design included a large number of executive tasks, not all modalities could be assessed. Other tasks might also be more relevant. For example, while some authors consider the Digit span subtest to have an updating component, other tests may be more relevant to assess it, such as the *n*-Back task [82,83]. Future studies could also investigate visuospatial working memory using the Corsi block-tapping test, attention in auditory and visuospatial modalities with the Test of Everyday Attention, planning with the Tower of London, and motor inhibitory control with the Go/No-Go task [84–87]. Nevertheless, these highly structured paper-and-pencil tests are open to criticism [88]. A more ecological and multifactorial assessment might be preferable, such as the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) [89]. Again, further studies are needed, in order to better understand the executive functioning of individuals with SRS. This could lead to a better understanding of the syndrome and its cognitive profile, and provide professionals with knowledge and tools to give more tailored support to individuals with SRS.

To conclude, this is the first exploratory study that has investigated executive functioning in adolescents and adults with SRS. Our results did not support the presence of dysexecutive disorder or ADD/ADHD in our SRS group, although we cannot totally exclude this possibility. Subtle differences were observed between the SRS group and control group on EF tasks. Further studies are therefore needed to confirm the results of our study and to understand the links between the different variables. These future studies could shed light on the profile of SRS and guide neuropsychological assessments in clinical practice. Compared with the control group, adults with SRS seemed to have greater difficulty performing EF tasks than adolescents with SRS, who had early and multidisciplinary management. Our study seems to show that early and multidisciplinary management is beneficial for patients with SRS.

Acknowledgments

The authors thank the participants and their families for their participation, and the patient organizations for their contributions (“Association Française des Familles touchées par le Syndrome de Silver-Russell et des personnes nées Petites pour l’Âge Gestationnel et leurs amis” and the “Association Grandir”).

References

1. Zelazo PD. Executive Function and Psychopathology: A Neurodevelopmental Perspective. *Annu Rev Clin Psychol.* 2020;16: 431–454. doi:10.1146/annurev-clinpsy-072319-024242
2. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol.* 2013;64: 135–168. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750
3. Luria AR. Higher cortical functions in man. New York: Springer US; 1966.
4. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognit Psychol.* 2000;41: 49–100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
5. Baggetta P, Alexander PA. Conceptualization and Operationalization of Executive Function: Executive Function. *Mind Brain Educ.* 2016;10: 10–33. doi:10.1111/mbe.12100
6. Best JR, Miller PH. A Developmental Perspective on Executive Function: Development of Executive Functions. *Child Dev.* 2010;81: 1641–1660. doi:10.1111/j.1467-8624.2010.01499.x
7. Lehto JE, Juujärvi P, Kooistra L, Pulkkinen L. Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *Br J Dev Psychol.* 2003;21: 59–80. doi:10.1348/026151003321164627
8. Guerra A, Hazin I, Guerra Y, Roulin J-L, Le Gall D, Roy A. Developmental Profile of Executive Functioning in School-Age Children From Northeast Brazil. *Front Psychol.* 2021;11: 596075. doi:10.3389/fpsyg.2020.596075

9. Morra S, Panesi S, Traverso L, Usai MC. Which tasks measure what? Reflections on executive function development and a commentary on Podjarny, Kamawar, and Andrews (2017). *J Exp Child Psychol.* 2018;167: 246–258.
doi:10.1016/j.jecp.2017.11.004
10. Baddeley A. Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annu Rev Psychol.* 2012;63: 1–29. doi:10.1146/annurev-psych-120710-100422
11. Anderson P. Assessment and Development of Executive Function (EF) During Childhood. *Child Neuropsychol.* 2002;8: 71–82. doi:10.1076/chin.8.2.71.8724
12. Zelazo PD, Müller U. Executive Function in Typical and Atypical Development. In: Goswami U, editor. *Blackwell Handbook of Childhood Cognitive Development.* Malden, MA, USA: Blackwell Publishers Ltd; 2002. pp. 445–469.
doi:10.1002/9780470996652.ch20
13. Lee K, Bull R, Ho RMH. Developmental Changes in Executive Functioning. *Child Dev.* 2013;84: 1933–1953. doi:10.1111/cdev.12096
14. Er-Rafiqi M, Roukoz C, Le Gall D, Roy A. Les fonctions exécutives chez l'enfant : développement, influences culturelles et perspectives cliniques. *Rev Neuropsychol.* 2017;9: 27. doi:10.3917/rne.091.0027
15. Johnson SB, Riis JL, Noble KG. State of the Art Review: Poverty and the Developing Brain. *Pediatrics.* 2016;137: e20153075. doi:10.1542/peds.2015-3075
16. Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, Scarpazza C, Galli P, Guarneri C, et al. Assessing executive function with the D-KEFS sorting test: normative data for a sample of the Italian adult population. *Neurol Sci.* 2014;35: 1895–1902. doi:10.1007/s10072-014-1857-7
17. Tombaugh T. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004;19: 203–214. doi:10.1016/S0887-6177(03)00039-8
18. Yassuda MS, Diniz BSO, Flaks MK, Viola LF, Pereira FS, Nunes PV, et al. Neuropsychological Profile of Brazilian Older Adults with Heterogeneous Educational Backgrounds. *Arch Clin Neuropsychol.* 2009;24: 71–79. doi:10.1093/arclin/acp009

19. Campanholo KR, Boa INF, Hodroj FC da SA, Guerra GRB, Miotto EC, Lucia MCS de. Impact of sociodemographic variables on executive functions. *Dement Neuropsychol*. 2017;11: 62–68. doi:10.1590/1980-57642016dn11-010010
20. Araujo GC, Antonini TN, Anderson V, Vannatta KA, Salley CG, Bigler ED, et al. Profiles of Executive Function Across Children with Distinct Brain Disorders: Traumatic Brain Injury, Stroke, and Brain Tumor. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23: 529–538. doi:10.1017/S1355617717000364
21. McDonald BC, Flashman LA, Saykin AJ. Executive dysfunction following traumatic brain injury: Neural substrates and treatment strategies. McAllister TW, editor. *NeuroRehabilitation*. 2002;17: 333–344. doi:10.3233/NRE-2002-17407
22. Brosnan M, Demetre J, Hamill S, Robson K, Shepherd H, Cody G. Executive functioning in adults and children with developmental dyslexia. *Neuropsychologia*. 2002;40: 2144–2155. doi:10.1016/S0028-3932(02)00046-5
23. Craig F, Margari F, Legrottaglie AR, Palumbi R, de Giambattista C, Margari LA. A review of executive function deficits in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 1191–1202. doi:10.2147/NDT.S104620
24. Demetriou EA, Lampit A, Quintana DS, Naismith SL, Song YJC, Pye JE, et al. Autism spectrum disorders: a meta-analysis of executive function. *Mol Psychiatry*. 2018;23: 1198–1204. doi:10.1038/mp.2017.75
25. Beaussart M-L, Barbarot S, Mauger C, Roy A. Systematic Review and Meta-analysis of Executive Functions in Preschool and School-Age Children With Neurofibromatosis Type 1. *J Int Neuropsychol Soc*. 2018;24: 977–994. doi:10.1017/S1355617718000383
26. Christ SE, Huijbregts SCJ, de Sonnevile LMJ, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: Profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab*. 2010;99: S22–S32. doi:10.1016/j.ymgme.2009.10.007
27. Rowe J, Lavender A, Turk V. Cognitive executive function in Down’s syndrome. *Br J Clin Psychol*. 2006;45: 5–17. doi:10.1348/014466505X29594
28. Roy A. Approche neuropsychologique des fonctions exécutives de l’enfant : état des lieux et éléments de prospective. *Rev Neuropsychol*. 2015;7: 245. doi:10.3917/rne.074.0245

29. Carlson SM, Zelazo PD, Faja S. Executive Function. In: Zelazo PD, editor. *The Oxford Handbook of Developmental Psychology*, Vol 1. Oxford University Press; 2013. pp. 705–743. doi:10.1093/oxfordhb/9780199958450.013.0025
30. Toplak ME, West RF, Stanovich KE. Practitioner Review: Do performance-based measures and ratings of executive function assess the same construct?: Performance-based and rating measures of EF. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54: 131–143. doi:10.1111/jcpp.12001
31. Yakoreva M, Kahre T, Žordania R, Reinson K, Teek R, Tillmann V, et al. A retrospective analysis of the prevalence of imprinting disorders in Estonia from 1998 to 2016. *Eur J Hum Genet*. 2019 [cited 20 Aug 2019]. doi:10.1038/s41431-019-0446-x
32. Wakeling EL. Silver–Russell syndrome. *Arch Dis Child*. 2011;96: 1156–1161. doi:10.1136/adc.2010.190165
33. Netchine I, Rossignol S, Dufourg M-A, Azzi S, Rousseau A, Perin L, et al. 11p15 Imprinting Center Region 1 Loss of Methylation Is a Common and Specific Cause of Typical Russell-Silver Syndrome: Clinical Scoring System and Epigenetic-Phenotypic Correlations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92: 3148–3154. doi:10.1210/jc.2007-0354
34. Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, Houang M, Steunou V, Barbu V, et al. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nat Genet*. 2005;37: 1003–1007. doi:10.1038/ng1629
35. Azzi S, Salem J, Thibaud N, Chantot-Bastaraud S, Lieber E, Netchine I, et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet*. 2015;52: 446–453. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102979
36. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O’Connell SM, Salem J, Bliiek J, et al. Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13: 105–124. doi:10.1038/nrendo.2016.138
37. Lokulo-Sodipe O, Ballard L, Child J, Inskip HM, Byrne CD, Ishida M, et al. Phenotype of genetically confirmed Silver-Russell syndrome beyond childhood. *J Med Genet*. 2020; jmedgenet-2019-106561. doi:10.1136/jmedgenet-2019-106561
38. Bruce S, Hannula-Jouppi K, Peltonen J, Kere J, Lipsanen-Nyman M. Clinically Distinct Epigenetic Subgroups in Silver-Russell Syndrome: The Degree of *H19* Hypomethylation

- Associates with Phenotype Severity and Genital and Skeletal Anomalies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94: 579–587. doi:10.1210/jc.2008-1805
39. Wakeling EL, Amero SA, Alders M, Bliet J, Forsythe E, Kumar S, et al. Epigenotype–phenotype correlations in Silver–Russell syndrome. *J Med Genet.* 2010;47: 760–768. doi:10.1136/jmg.2010.079111
 40. Burgevin M, Lacroix A, Brown G, Mikaty M, Coutinho V, Netchine I, et al. Intellectual functioning in Silver-Russell syndrome: First study in adults. *Appl Neuropsychol Adult.* 2021;28: 391–402. doi:10.1080/23279095.2019.1644643
 41. Noeker M, Wollmann HA. Cognitive development in Silver-Russell syndrome: a sibling-controlled study. *Dev Med Child Neurol.* 2007;46: 340–346. doi:10.1111/j.1469-8749.2004.tb00495.x
 42. Patti G, De Mori L, Tortora D, Severino M, Calevo M, Russo S, et al. Cognitive Profiles and Brain Volume Are Affected in Patients with Silver–Russell Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105: e1478–e1488. doi:10.1210/clinem/dgz151
 43. Lai KY, Skuse D, Stanhope R, Hindmarsh P. Cognitive abilities associated with the Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child.* 1994;71: 490–496. doi:10.1136/adc.71.6.490
 44. Sieńko M, Petriczko E, Biczysko-Mokosa A, Horodnicka-Józwa A, Wojtasik N, Zajączek S, et al. Ocena zdolności intelektualnych u dzieci z zespołem Silver–Russell [The Appraisal of Intellect in Children with Silver-Russell Syndrome]. *Endokrynol Pediatryczna.* 2010;9: 53–64. doi:10.18544/EP-01.09.02.1235
 45. Lane C, Robinson L, Freeth M. Autistic traits and cognitive abilities associated with two molecular causes of Silver-Russell syndrome. *J Abnorm Psychol.* 2020;129: 312–319. doi:10.1037/abn0000481
 46. Garcia PF, Salvador KK, Moraes TFD, Feniman MR, Crenitte PAP. Processamento auditivo, leitura e escrita na síndrome de Silver-Russell: relato de caso □ Traitement auditif, lecture et écriture dans le syndrome de Silver-Russell: à propos d’un cas □. *Rev Soc Bras Fonoaudiol.* 2012;17: 101–105. doi:10.1590/S1516-80342012000100018
 47. Feuk L, Kalervo A, Lipsanen-Nyman M, Skaug J, Nakabayashi K, Finucane B, et al. Absence of a Paternally Inherited FOXP2 Gene in Developmental Verbal Dyspraxia. *Am J Hum Genet.* 2006;79: 965–972. doi:10.1086/508902

48. Augustine EF, Blackburn J, Pellegrino JE, Miller R, Mink JW. Myoclonus-dystonia syndrome associated with Russell Silver syndrome. *Mov Disord.* 2013;28: 841–842. doi:10.1002/mds.25483
49. Brown LA, Rupps R, Peñaherrera MS, Robinson WP, Patel MS, Eydoux P, et al. A cryptic familial rearrangement of 11p15.5, involving both imprinting centers, in a family with a history of short stature. *Am J Med Genet A.* 2014;164: 1587–1594. doi:10.1002/ajmg.a.36490
50. Karher K, Banda I. Behavioral problems in Silver–Russell syndrome – Case report. *Eur Psychiatry.* 2017;41: S445. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.01.458
51. Schönherr N, Meyer E, Roos A, Schmidt A, Wollmann HA, Eggermann T. The centromeric 11p15 imprinting centre is also involved in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2006;44: 59–63. doi:10.1136/jmg.2006.044370
52. Bogdanow A, Menasse-Palmer L, Lesser I, Levy P, Marion R. Association between Russell-Silver Syndrome (RSS) and Attention Deficit Disorder (ADD)/Attention Deficit disorder with Hyperactivity (ADHD) and/or Learning Disabilities (LD): Report of 16 cases. *Am J Hum Genet.* 1995;57: 84.
53. Wechsler D. Échelle d’intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents, 5ème édition - WISC-V. Pearson ECPA; 2016.
54. Wechsler D. Échelle d’intelligence de Wechsler pour adultes, 4ème édition - WAIS-IV. Editions du Centre de Psychologie Appliquée (ECPA); 2011.
55. Wechsler D. Échelle d’intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents, 4ème édition - WISC-IV. Editions du Centre de Psychologie Appliquée (ECPA); 2005.
56. Brickenkamp R, Liepman D, Schmidt L. d2-R : Test d’attention concentrée révisé. Hogrefe France; 2015.
57. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8: 271–276. doi:10.2466/pms.1958.8.3.271
58. Godefroy O, GREFEX. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Évaluation en pratique clinique. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur; 2008.

59. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol.* 1935;18: 643–662. doi:10.1037/h0054651
60. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joanette Y. Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux. Performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge, et du niveau d'étude [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg.* 1990;90: 207–217.
61. Nelson HE. A Modified Card Sorting Test Sensitive to Frontal Lobe Defects. *Cortex.* 1976;12: 313–324. doi:10.1016/S0010-9452(76)80035-4
62. Osterrieth PA. Le test de copie de figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory]. *Arch Psychol.* 1944;30: 206–356.
63. Rey A. Test de copie d'une figure complexe: Manuel. ECPA par Pearson; 1959.
64. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. Behavior Rating Inventory of Executive Function: BRIEF. Psychological Assessment Resources; 2000.
65. Roy A, Fournet N, Roulin J-L, Le Gall D. BRIEF-inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives, adaptation française [Behavior rating inventory of executive function]. Hogrefe France; 2013.
66. Roth RM, Isquith PK, Gioia GA. Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version (BRIEF-A). Psychological Assessment Resources; 2005.
67. Roy A, Besnard J, Lancelot C, Le Gall D, Fournet N. BRIEF-A Inventaire d'Évaluation Comportementale des Fonctions Exécutives – Version Adulte – Adaptation Française [Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version (BRIEF-A)-French version]. Hogrefe France; 2015.
68. Grant DA, Berg E. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol.* 1948;38: 404–411. doi:10.1037/h0059831
69. The jamovi project. Jamovi. 2021. Available: <https://www.jamovi.org>

70. Thomas MSC, Annaz D, Ansari D, Scerif G, Jarrold C, Karmiloff-Smith A. Using Developmental Trajectories to Understand Developmental Disorders. *J Speech Lang Hear Res.* 2009;52: 336–358. doi:10.1044/1092-4388(2009/07-0144)
71. Fiedler K, Kutzner F, Krueger JI. The Long Way From α -Error Control to Validity Proper: Problems With a Short-Sighted False-Positive Debate. *Perspect Psychol Sci.* 2012;7: 661–669. doi:10.1177/1745691612462587
72. Plotts CA, Livermore CL. Russell-Silver Syndrome and Nonverbal Learning Disability: A Case Study. *Appl Neuropsychol.* 2007;14: 124–134. doi:10.1080/09084280701322684
73. Schonherr N, Meyer E, Roos A, Schmidt A, Wollmann HA, Eggermann T. The centromeric 11p15 imprinting centre is also involved in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2006;44: 59–63. doi:10.1136/jmg.2006.044370
74. Guettard E, Portnoi M-F, Lohmann-Hedrich K, Keren B, Rossignol S, Winkler S, et al. Myoclonus-Dystonia Due to Maternal Uniparental Disomy. *Arch Neurol.* 2008;65. doi:10.1001/archneur.65.10.1380
75. Sheridan M, Bytyci Telegrafi A, Stinnett V, Umeh C, Mari Z, Dawson T, et al. Myoclonus-dystonia and Silver-Russell syndrome resulting from maternal uniparental disomy of chromosome 7: Myoclonus-dystonia and Silver-Russell syndrome. *Clin Genet.* 2013;84: 368–372. doi:10.1111/cge.12075
76. Raymond D, Saunders-Pullman R, Ozelius L. SGCE Myoclonus-Dystonia. 2003 May 21 [Updated 2020 Jun 4]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, editors. Seattle: University of Washington: GeneReviews® [Internet]; 1993. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1414/>
77. Kinugawa K, Vidailhet M, Clot F, Apartis E, Grabli D, Roze E. Myoclonus-dystonia: An update. *Mov Disord.* 2009;24: 479–489. doi:10.1002/mds.22425
78. Barbosa RC, Ribeiro EM, Giacheti CM. Distúrbio de leitura e escrita na síndrome de Silver-Russell [Writing and reading disorder in Silver-Russell syndrome]. *Rev Bras Em Promoção Saúde.* 2006;19.
79. Takenouchi T, Awazu M, Eggermann T, Kosaki K. Adult phenotype of Russell-Silver syndrome: A molecular support for Barker-Brenner's theory: Adults with Russell-Silver syndrome. *Congenit Anom.* 2015;55: 167–169. doi:10.1111/cga.12105

80. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *The Lancet*. 2012;379: 2291–2299. doi:10.1016/S0140-6736(12)60360-2
81. Roy S, Kim N, Desai A, Komaragiri M, Jassil N, Khan M, et al. Cognitive function and control of type 2 diabetes mellitus in young adults. *North Am J Med Sci*. 2015;7: 220. doi:10.4103/1947-2714.157627
82. Chai WJ, Abd Hamid AI, Abdullah JM. Working Memory From the Psychological and Neurosciences Perspectives: A Review. *Front Psychol*. 2018;9: 401. doi:10.3389/fpsyg.2018.00401
83. Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC. A Parametric Study of Prefrontal Cortex Involvement in Human Working Memory. *NeuroImage*. 1997;5: 49–62. doi:10.1006/nimg.1996.0247
84. Corsi PM. Human memory and the medial temporal region of the brain. *Diss Abstr Int*. 1973;34: 891.
85. Milner B. Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br Med Bull*. 1971;27: 272–277. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a070866
86. Robertson IH, Ward T, Ridgeway V, Nimmo-Smith IJSA. *The test of everyday attention (TEA)*. Thames Valley Test Company; 1994.
87. Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1982;298: 199–209. doi:10.1098/rstb.1982.0082
88. Norris G, Tate RL. *The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADs): Ecological, Concurrent and Construct Validity*. *Neuropsychol Rehabil*. 2000;10: 33–45. doi:10.1080/096020100389282
89. Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, Emslie H, Evans J. *Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome*. Thames Valley Test Company; 1996.

4.3.2. Données complémentaires relatives au profil neuropsychologique

Afin d'explorer le profil neuropsychologique des adolescents et adultes porteurs d'un SSR, nous avons évalué plusieurs fonctions cognitives telles que le langage oral et écrit, la mémoire, les capacités visuo-spatiales et visuo-constructives, et la vitesse de traitement, en plus des fonctions exécutives. Certaines composantes de ces fonctions cognitives ont été évaluées à l'aide :

- Du subtest **Vocabulaire** des échelles de Wechsler (la WISC-IV ou WISC-V pour les adolescents ; Wechsler, 2005, 2016 ; la WAIS-IV pour les adultes, Wechsler, 2011). Ce subtest permet, entre autres, d'investiguer les connaissances lexicales des participants²⁰. Ces derniers devaient définir à haute voix des mots donnés oralement par l'examinatrice.
- Du subtest **Puzzles visuels** des échelles de Wechsler (la WISC-V pour les adolescents ; Wechsler, 2016 ; la WAIS-IV pour les adultes ; Wechsler, 2011). Les participants devaient sélectionner, parmi six choix possibles, trois pièces pour reconstituer une image abstraite, en un temps limité. Ce subtest permet principalement d'évaluer le traitement de stimuli visuels et spatiaux.
- Du subtest **Code** des échelles de Wechsler (la WISC-V pour les adolescents ; Wechsler, 2016 ; la WAIS-IV pour les adultes ; Wechsler, 2011). Dans ce subtest, les participants devaient utiliser un code (un chiffre est associé à un symbole simple) pour copier un maximum de symboles en deux minutes. Ce subtest permet principalement d'investiguer la vitesse de traitement, mais aussi la vitesse psychomotrice.
- Du subtest **Symboles** des échelles de Wechsler (la WISC-V pour les adolescents ; Wechsler, 2016 ; la WAIS-IV pour les adultes ; Wechsler, 2011). Ce subtest évalue, en autres, la vitesse de traitement et les capacités de discrimination visuoperceptive des participants. Ce subtest contient plusieurs séries de symboles abstraits. Pour chaque série, les participants devaient indiquer si un des symboles cibles était présent dans la série de symboles. Les participants devaient réaliser un maximum de séries en deux minutes.
- Du subtest **Séquences lettres-chiffres** des échelles de Wechsler (la WISC-V pour les adolescents ; Wechsler, 2016 ; la WAIS-IV pour les adultes ; Wechsler, 2011). Le

²⁰ D'autres processus cognitifs sont impliqués dans les tâches présentées. Par exemple, le subtest Code évalue la vitesse de traitement de l'information, la vitesse graphomotrice, mais aussi la mémoire visuelle à court terme, la flexibilité mentale, la coordination visuo-motrice. (Wechsler, 2016). Dans un souci de synthèse, seuls les principaux processus cognitifs impliqués dans les tâches seront évoqués dans cette présentation des épreuves.

participant doit restituer une série de chiffres et lettres entendus en commençant par les chiffres dans l'ordre croissant, puis les lettres dans l'ordre alphabétique. Cette tâche évalue principalement la mémoire de travail auditivo-verbale et l'attention.

- Du test de **l'Alouette-R** (Lefavrais, 2005). Les participants devaient lire un texte standardisé de 265 mots à voix haute. Ce test d'évaluation du langage écrit permet notamment d'examiner la vitesse et la précision de la lecture. L'indice de précision correspond à un pourcentage de réussite prenant en compte le nombre de mots correctement lus (C) par rapport au nombre de mots lus (M) sur les 265 mots du texte. La formule de cet indice est la suivante : $\text{Indice de précision} = \left(\frac{C}{M}\right) \times 100$. L'indice de vitesse est calculé en prenant en compte le nombre de mots correctement lus (C), le temps de lecture (TL) du texte et le temps maximum accordé (3 minutes) pour lire le texte. La formule utilisée est la suivante : $\text{Indice de vitesse} = \frac{(C \times 180)}{TL}$.
- Du test du **BHK ADO** (Soppelsa & Albaret, 2013). Les participants devaient copier un texte durant 5 minutes. Ce test permet d'évaluer une autre composante du langage écrit, l'écriture. Le BHK ADO permet ainsi d'évaluer la vitesse d'écriture à partir du nombre total de caractères copiés dans le temps imparti.
- Du **rappel différé de la figure complexe de Rey** (Rey, 2009). La mémoire a été évaluée à partir de la reproduction à 3 minutes et à 20 minutes de la figure complexe de Rey. Après un délai, les participants devaient reproduire de mémoire la figure géométrique complexe qu'ils avaient précédemment copiée.

Afin d'examiner si les participants ayant un SSR ont des performances inférieures aux participants contrôles dans ces différents domaines cognitifs, nous avons soumis les scores obtenus aux épreuves à un test *t* de Student pour échantillons indépendants ou à un test *U* de Mann-Whitney en fonction de la normalité (ou non) de la distribution de nos variables continues. La normalité des distributions a été vérifiée à l'aide d'un test de Shapiro-Wilk et d'une inspection visuelle systématique des Q-Q plots. Des comparaisons ont également été réalisées pour étudier les relations génotypes-phénotypes entre les deux étiologies dans le groupe des adolescents porteurs d'un SSR (*t* de Student, test de Welch).

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel Jamovi (version 1.6.23.0 ; The jamovi project, 2021).

4.3.2.1. Subtests des échelles d'intelligence

Au subtest Vocabulaire, les participants ayant un SSR et les participants contrôles avaient des performances similaires ($M = 12,95$, $ET = 3,15$; $M = 12,63$, $ET = 2,67$ respectivement), $t(36) = 0,33$, $p = 0,741$. Les analyses statistiques n'indiquaient pas de différence significative entre les sous-groupes d'âge : il n'y avait pas de différence significative entre les scores moyens des deux groupes d'adolescents, $t(14) = 1,05$, $p = 0,310$, et des deux groupes d'adultes, $t(20) = 0,26$, $p = 0,801$ (voir tableau 4.14). Ces résultats suggèrent que nos participants porteurs d'un SSR ne présentent pas de difficulté langagière, et plus spécifiquement, de difficulté au niveau des connaissances lexicales par rapport à la population générale (représentée ici par le groupe contrôle).

Tableau 4.14.

Comparaison des scores aux subtests Vocabulaires, Puzzles Visuels, Code, et Symboles

| <i>M (ET)</i> | Adolescents | | Comparaison adolescents | | Comparaison adultes | |
|------------------------|-----------------------------------|------------------------------|---|------------------------------------|--|---|
| | SSR (<i>n</i> = 8) | contrôles (<i>n</i> = 8) | adolescents SSR vs contrôles (<i>p</i> value) | Adultes SSR (<i>n</i> = 11) | Adultes contrôles (<i>n</i> = 11) | adultes SSR vs adultes contrôles (<i>p</i> value) |
| QIT | 109,63 (14,27) | 113,50 (9,32) | 0,531 | 95,82 (17,65) | 103,82 (10,20) | 0,208 |
| Vocabulaire | 13,38 (2,5) | 12,13 (2,23) | 0,310 | 12,64 (3,64) | 13,00 (3) | 0,801 |
| Puzzles visuels | 9,67 (2,16) (<i>n</i> = 6) | 10,75 (1,58) | 0,298 | 7,82 (2,71) | 8,73 (1,95) | 0,378 |
| Code | 10,25 (2,38) | 10,50 (2,73) | 0,848 | 8,55 (2,91) | 9,45 (2,16) | 0,415 |
| Symboles | 10,00 (2,00) | 11,13 (1,73) | 0,248 | 8,27 (2,69) | 9,09 (2,59) | 0,475 |

Note. SSR = syndrome de Silver-Russell ; *M* = Moyenne ; *ET* = Écart-type.

Au subtest Puzzles visuels, le *t* de Student n'indiquait pas de différence significative entre les scores moyens des participants ayant un SSR ($M = 8,47$, $ET = 2,62$) et des participants contrôles ($M = 9,58$, $ET = 2,04$), $t(34) = 1,42$, $p = 0,164$. Aucune différence significative n'était également observée entre les sous-groupes d'âge à ce subtest : $t(12) = 1,09$, $p = 0,298$ pour les groupes d'adolescents et $t(20) = 0,90$, $p = 0,378$ pour les groupes d'adultes.

Au subtest Code et Symboles, les participants ayant un SSR ($M = 9,26$, $ET = 2,77$; $M = 9,00$, $ET = 2,52$, respectivement) et les participants contrôles ($M = 9,89$, $ET = 2,40$; $M = 9,95$, $ET = 2,44$, respectivement) avaient des performances équivalentes, $t(36) = 0,75$, $p = 0,457$ et $t(36) = 1,18$, $p = 0,246$. Aucune différence significative n'était également observée entre les sous-groupes d'âge au subtest Code, $t(14) = 0,20$, $p = 0,848$ pour les groupes d'adolescents et $t(20) = 0,83$, $p = 0,415$ pour les groupes d'adultes, et au subtest Symboles, $t(14) = 1,20$, $p = 0,248$ pour les groupes d'adolescents et $t(20) = 0,73$, $p = 0,475$ pour les groupes d'adultes.

Enfin, dans le groupe des adolescents ayant un SSR, les analyses réalisées sur le score moyen au subtest Vocabulaire mettent en évidence une différence tendancielle, $t(6) = 2,24$, $p = 0,066$, $d = 1,64$, entre les adolescents ayant une mUPD7 et les adolescents ayant une épimutation de la région 11p15. Les adolescents ayant une mUPD7 ($M = 11,33$, $ET = 2,31$, Étendue = 10-14) avaient un score moyen plus faible au subtest Vocabulaire que les adolescents ayant une épimutation de la région 11p15 ($M = 14,6$, $ET = 1,82$, Étendue = 12-17).

Pour le subtest Puzzles visuels, un test de Welch n'indiquait pas de différence significative, $t(1,18) = 0,67$, $p = 0,609$, entre les scores moyens des adolescents ayant une mUPD7 ($n = 2$; $M = 8,50$, $ET = 3,54$) et des adolescents ayant une épimutation de la région 11p15 ($M = 10,25$, $ET = 1,5$). Le test de Levene a révélé une différence significative de la variance entre les groupes, $F = 16,67$, $p = 0,015$, en raison de l'importante variabilité des scores à ce subtest dans le groupe des adolescents ayant une mUPD7.

Pour le subtest Code, aucune différence n'était trouvée, $t(6) = 0,83$, $p = 0,440$, entre les adolescents ayant une épimutation de la région 11p15 ($n = 5$; $M = 10,80$, $ET = 2,95$) et les adolescents ayant une mUPD7 ($n = 3$; $M = 9,33$, $ET = 0,58$). Un résultat similaire était également observé au subtest Symboles, $t(6) = 0,34$, $p = 0,744$: les adolescents ayant une hypométhylation de la région 11p15 avaient un score moyen de 10,20 ($n = 5$; $ET = 1,30$) et les adolescents ayant une mUPD7 de 9,67 ($n = 3$; $ET = 3,21$).

4.3.2.2. Lecture et écriture

À l'Alouette-R, le groupe clinique présentait un score médian plus faible ($Mdn = 98$, $EI = 96,5-98,5$) à l'indice de précision que le groupe contrôle ($Mdn = 99$; $EI = 97-99$). Néanmoins, cette différence n'était pas significative, $U = 146,5$, $p = 0,315$. Le score moyen à l'indice de vitesse de lecture était également plus faible dans le groupe ayant un SSR ($M = 384,63$, $ET = 81,51$) que dans le groupe contrôle ($M = 424,89$, $ET = 80,90$), sans que cette différence soit significative, $t(36) = 1,53$, $p = 0,135$.

Au niveau des sous-groupes d'âge, les analyses statistiques ne révélaient pas de différence significative entre les deux groupes d'adolescents pour les scores des indices de précision, $U = 28,5$, $p = 0,742$ et de vitesse de lecture, $t(14) = 0,04$, $p = 0,966$ (voir tableau 4.15). Pour les sous-groupes d'adultes, une différence à la limite de la significativité était observée pour les scores moyens de l'indice de vitesse de lecture, $t(20) = 2,04$, $p = 0,055$, $d = 0,87$, entre les adultes ayant un SSR ($M = 366,82$, $ET = 86,19$) et les adultes contrôles ($M = 435$, $ET = 69,64$). Cette tendance laisse à penser que les adultes porteurs d'un SSR ont une vitesse de lecture ralentie par rapport aux adultes contrôles.

Pour l'indice de précision, aucune différence significative n'était trouvée, $U = 41$, $p = 0,195$. Au niveau individuel, nous pouvions néanmoins observer que plusieurs adultes porteurs d'un SSR présentaient des difficultés de lecture sur cette tâche (voir tableau 4.16).

Tableau 4.15.

Comparaison des scores aux indices de l'Alouette-R et du BHK

| <i>M (ET)</i> | Adolescents SSR (n = 8) | Adolescents contrôles (n = 8) | Comparaison adolescents SSR vs adolescents contrôles (p value) | Adultes SSR (n = 11) | Adultes contrôles (n = 11) | Comparaison adultes SSR vs adultes contrôles (p value) |
|---------------------|--|--|---|-------------------------------------|---|---|
| Alouette-R : | | | | | | |
| Précision | 97,63 (1,69) | 97,75 (1,04) | 0,742 | 96,55 (3,24) | 98,36 (1,21) | 0,195 |
| Vitesse | 409,13 (72,73) | 411,00 (97,57) | 0,966 | 366,82 (86,19) | 435,00 (69,64) | 0,055 |
| BHK : | | | | | | |
| Vitesse | 391,38 (39,29) | 433,38 (71,12) | 0,166 | 459,91 (129,78) | 545,82 (63,86) | 0,063 |

Note. SSR = syndrome de Silver-Russell ; *M* = Moyenne ; *ET* = Écart-type.

Au BHK ADO, les participants porteurs d'un SSR avaient une vitesse d'écriture plus faible ($M = 431,05$, $ET = 105,67$) que les participants contrôles ($M = 498,47$, $ET = 86,52$). Cette différence était statistiquement significative, $t(36) = 2,15$, $p = 0,038$, $d = 0,70$, témoignant d'une lenteur de la production écrite chez les participants ayant un SSR.

Au niveau des sous-groupes d'âge, les analyses statistiques n'indiquaient pas de différence significative entre les deux groupes d'adolescents, $t(14) = 1,46$, $p = 0,166$ (voir tableau 4.15). Une différence tendancielle était observée entre les adultes ayant un SSR ($M = 459,91$, $ET = 129,78$) et les adultes contrôles ($M = 545,82$, $ET = 63,86$), $t(20) = 1,97$, $p = 0,063$, $d = 0,84$. Quatre adultes (36%) présentaient un score cliniquement significatif au BHK (voir tableau 4.16).

Tableau 4.16.

Z-scores des adultes ayant un SSR à l'Alouette-R et au BHK

| | <i>M</i> | <i>ET</i> | Étendue | % score cliniquement significatif ^a |
|---------------------|----------|-----------|--------------|--|
| Alouette-R : | | | | |
| Indice de précision | -1,36 | 2,81 | -7,05 à 1,64 | 27 |
| Indice de vitesse | -0,72 | 1,07 | -2,72 à 1,62 | 9 |
| BHK ADO : | | | | |
| Vitesse d'écriture | -1,35 | 2,03 | -5,02 à 2,05 | 36 |

Note. Les Z-scores des adultes ayant un syndrome de Silver-Russell à l'Alouette-R et au BHK ont été calculés à partir des moyennes et des écarts-types des adultes du groupe contrôle à ces tests ; *M* = Moyenne ; *ET* = Écart-type ; ^a score ≤ -2 z-scores.

Enfin, dans le groupe des adolescents ayant un SSR, les adolescents ayant une mUPD7 présentaient des scores plus faibles à l'indice de précision ($M = 96,67$, $ET = 2,31$) et l'indice de vitesse de lecture ($M = 366,33$, $ET = 101,93$) de l'Alouette-R et l'indice de vitesse d'écriture du BHK ADO ($M = 387$, $ET = 9,85$) par rapport aux adolescents ayant une épimutation 11p15 ($M = 98,2$, $ET = 1,1$; $M = 434,8$, $ET = 43,18$; $M = 394$, $ET = 51,28$ respectivement). Cependant, ces différences n'étaient pas significatives, $t(6) = 1,31$, $p = 0,239$, $t(6) = 1,37$, $p = 0,221$ et $t(6) = 0,23$, $p = 0,828$ respectivement.

4.3.2.3. Mémoire visuo-spatiale

À l'épreuve de reproduction de mémoire de la Figure complexe de Rey à 3 minutes, les analyses descriptives montraient que les participants porteurs d'un SSR ($Mdn = 54, EI = 44,5-57,5$) avaient un score médian plus faible que les participants contrôles ($Mdn = 56, EI = 45,5-61,5$). Néanmoins, cette différence n'était pas significative, $U = 149,5, p = 0,372$. Les t de Student ne révélaient pas de différence significative entre les deux groupes d'adultes, $t(20) = 0,22, p = 0,831$, et entre les deux groupes d'adolescents, $t(14) = 0,30, p = 0,772$ (voir tableau 4.17).

Tableau 4.17.

Comparaison des scores en rappel différé à 3 et 20 minutes de la Figure complexe de Rey

| <i>M (ET)</i> | Adolescents SSR (<i>n</i> = 8) | Adolescents contrôles (<i>n</i> = 8) | Comparaison adolescents SSR vs adolescents contrôles (<i>p</i> value) | Adultes SSR (<i>n</i> = 11) | Adultes contrôles (<i>n</i> = 11) | Comparaison adultes SSR vs adultes contrôles (<i>p</i> value) |
|------------------------|---------------------------------------|---|---|------------------------------------|--|--|
| Figure de Rey : | | | | | | |
| Rappel à 3 min | 51,13 (9,55) | 52,75 (12,28) | 0,772 | 51,00 (9,65) | 52,09 (13,69) | 0,831 |
| Rappel à 20 min | 50,00 (8,98) | 54,88 (12,24) | 0,379 | 50,82 (10,28) | 54,09 (12,28) | 0,356 |

Note. SSR = syndrome de Silver-Russell ; *M* = Moyenne ; *ET* = Écart-type.

À l'épreuve de rappel à 20 minutes, les participants ayant un SSR ($Mdn = 53, EI = 45,5-56$) présentaient un score médian plus faible que les participants contrôles ($Mdn = 58, EI = 50,5-60$). Cette différence n'était cependant pas significative. Les adolescents porteurs d'un SSR ($M = 50,00, ET = 8,98$) avaient un score moyen plus faible que les adolescents contrôles ($M = 54,88, ET = 12,24$), sans que cette différence soit une nouvelle fois significative, $t(14) = 0,91, p = 0,379$. Les adultes ayant un SSR ($Mdn = 53, EI = 49,5-55$) présentaient également un score médian plus faible que les adultes contrôles ($Mdn = 58, EI = 47,5-61$), mais cette différence n'était pas significative, $U = 46, p = 0,356$. Les adolescents et adultes porteurs d'un SSR ne semblent donc pas présenter de difficulté de mémoire visuo-spatiale, malgré des scores plus faibles par rapport aux participants contrôles.

Au niveau des relations génotype-phénotype, une différence tendancielle était observée aux scores moyens de rappel à 3 minutes, $t(6) = 2,24$, $p = 0,066$, $d = 1,64$, entre les adolescents ayant une mUDP7 ($M = 43,33$, $ET = 5,69$) et les adolescents ayant une épimutation de la région 11p15 ($M = 55,8$, $ET = 8,41$). Une différence similaire était révélée sur les scores moyens de rappel à 20 minutes, $t(6) = 2,25$, $p = 0,065$, $d = 1,64$. Les adolescents ayant une mUPD7 ($M = 42,67$, $ET = 4,93$) présentaient un score moyen plus faible que les adolescents ayant une épimutation de la région 11p15 ($M = 54,4$, $ET = 8,02$). Ces résultats laissent penser que les capacités en mémoire visuo-spatiale pourraient être différentes en fonction de l'étiologie du SSR.

4.3.2.4. Fonctions exécutives

Aux épreuves évaluant les fonctions exécutives, les participants porteurs d'un SSR présentaient globalement des scores semblables aux participants contrôles. Seuls quatre scores étaient significativement plus faibles : la précision de la copie de figure complexe de Rey, le subtest Cubes des échelles de Wechsler, les erreurs de confusions du test d2-R, et le temps de réalisation de la partie A du Trail Making Test (voir article 2).

Chez les adolescents porteurs d'un SSR, les résultats aux différentes épreuves évaluant l'attention et les fonctions exécutives sont semblables aux adolescents contrôles (voir tableaux 4.18 et 4.19). Seuls les scores de copie de figure de Rey étaient différents, $U = 13,00$, $p = 0,047$, entre les deux groupes : les adolescents ayant un SSR ($M = 68,50$, $ET = 3,66$) avaient un score moyen plus faible que les adolescents contrôles ($M = 70,88$, $ET = 0,83$). Une différence tendancielle était observée au score de l'échelle de flexibilité mentale du BRIEF, $t(13) = 1,88$, $p = 0,066$, $d = 1,64$, entre les adolescents porteurs d'un SSR ($M = 44,25$, $ET = 6,14$) et les adolescents contrôles ($M = 53,00$, $ET = 11,46$). Cette différence était en faveur des adolescents porteurs d'un SSR.

Au niveau intra-groupe, les adolescents ayant une mUPD7 ($n = 3$; $M = 66,33$, $ET = 5,51$) présentaient un score moyen plus faible en copie de figure de Rey que les adolescents ayant une hypométhylation de la région 11p15 ($n = 5$; $M = 69,80$, $ET = 1,64$). Cependant, le test de Welch indiquait que cette différence n'était pas significative, $t(2,22) = 1,06$, $p = 0,390$. De même, les adolescents ayant une mUPD7 ($n = 3$; $M = 47,67$, $ET = 9,29$) présentaient un score moyen plus élevé à l'échelle de flexibilité mentale que les adolescents ayant une hypométhylation de la région 11p15 ($n = 5$; $M = 42,20$, $ET = 2,95$).

Cependant, cette différence était une nouvelle fois non significative, $t(2,25) = 0,99$, $p = 0,417$. De plus, les scores n'étaient pas cliniquement significatifs (scores < 65).

Chez les adultes porteurs d'un SSR, les résultats étaient plus mitigés. Au d2-R, les adultes porteurs d'un SSR ($M = 0,80$, $ET = 1,03$) ont commis davantage d'erreurs de confusion que les adultes contrôles, qui n'en ont pas réalisé, $U = 27,50$, $p = 0,011$, $r_{rb} = 0,50$. Une différence tendancielle était observée au score de l'indice de capacité de concentration, $t(19) = 1,86$, $p = 0,084$, $d = 0,82$, entre les adultes ayant un SSR ($n = 10$; $M = 88,50$, $ET = 15,77$) et les adultes contrôles ($M = 99,00$, $ET = 8,77$). Le test de Levene a révélé une différence significative de la variance entre les groupes, $F = 5,21$, $p = 0,034$, en raison de l'importante variabilité des scores de cet indice dans le groupe des adultes ayant un SSR. Pour cette tâche, les résultats d'un adulte porteur d'un SSR n'ont pas été inclus dans les analyses : le participant s'était trouvé en grande difficulté sur la tâche et n'avait pas été jusqu'au bout de celle-ci. Quatre adultes présentaient des capacités de concentration très faibles selon les normes du manuel du test d2-R (scores < 85). Ces résultats laissent penser que les capacités attentionnelles, et plus particulièrement l'attention visuelle sélective, pourraient être fragilisées dans le SSR.

Au TMT, les tests de Welch indiquaient des différences significatives au temps du TMT-A et du TMT-B, $t(10,57) = 3,06$, $p = 0,011$, $d = 1,31$ et $t(11,73) = 2,55$, $p = 0,026$, $d = 1,09$ respectivement, entre les adultes ayant un SSR ($M = 37,73$, $ET = 13,29$; $M = 83,82$, $ET = 33,58$, respectivement) et les adultes contrôles ($M = 25,27$, $ET = 2,24$; $M = 56,91$, $ET = 9,91$, respectivement). Les tests de Levene ont révélé des différences significatives de la variance entre les groupes, $F = 18,58$, $p < 0,001$ et $F = 7,85$, $p = 0,011$, en raison de l'importante variabilité des scores au TMT-A et au TMT-B dans le groupe des adultes ayant un SSR. Ces résultats suggèrent une lenteur dans la réalisation de cette épreuve par les adultes ayant un SSR et une importante variabilité inter-individuelle dans ce groupe.

Au subtest Cubes de la WAIS-IV, les adultes ayant un SSR ($M = 7,73$, $ET = 3,00$) avaient un score moyen plus faible que les adultes contrôles ($M = 10,09$, $ET = 1,97$), $t(20) = 2,18$, $p = 0,041$, $d = 0,93$. Cette différence pourrait être imputable à une fragilité d'un ou plusieurs processus cognitifs tels que l'attention ou la planification, mais aussi la vitesse de traitement, les capacités visuo-spatiales et visuo-constructives, la motricité fine chez les adultes ayant un SSR.

Enfin, une différence significative était trouvée au subtest Séquence lettres-chiffres de la WAIS-IV : les adultes ayant un SSR ($M = 8,09$, $ET = 3,78$) avaient un score moyen plus faible que les adultes contrôles ($M = 11,27$, $ET = 2,65$), $t(20) = 2,29$, $p = 0,033$, $d = 0,97$. Ce résultat suggère la présence de potentielles difficultés exécutives, notamment de mémoire de travail chez les adultes porteurs d'un SSR.

Tableau 4.18.

Comparaison des scores aux différents tests évaluant les fonctions exécutives et l'attention

| Moyenne (ET) | Adolescents SSR | Adolescents contrôles | <i>p</i> -values ^a | Taille d'effet ^b | Adultes SSR | Adultes contrôles | <i>p</i> -values ^a | Taille d'effet ^b |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------|-------------------|-------------------------------|------------------------------|
| d2-R | <i>N</i> = 8 | <i>N</i> = 8 | | | <i>N</i> = 10 | <i>N</i> = 11 | | |
| Rythme de traitement | 95,38 (15,46) | 95,63 (13,15) | 0,973 | | 84,70 (16,22) | 94,55 (10,89) | 0,116 | |
| Capacité de concentration | 101,38 (13,75) | 102,50 (12,26) | 0,865 | | 88,50 (15,77) | 99,00 (8,77) | 0,084 | <i>d</i> = 0,82 |
| Exactitude | 111,88 (10,23) | 111,88 (8,11) | 1,000 | | 100,70 (15,54) | 107,09 (15,78) | 0,672 | |
| Erreurs d'omission | 5,75 (5,31) | 6,13 (5,03) | 1,000 | | 13,60 (13,23) | 11,27 (7,31) | 1,000 | |
| Erreur de confusion | 1,38 (1,30) | 0,38 (0,74) | 0,103 | | 0,80 (1,03) | 0 (0) | 0,011 | <i>r_{rb}</i> = 0,50 |
| Trail Making Test | <i>N</i> = 8 | <i>N</i> = 8 | | | <i>N</i> = 11 | <i>N</i> = 11 | | |
| Temps Partie A | 34,88 (12,46) | 28,88 (11,70) | 0,338 | | 37,73 (13,29) | 25,27 (2,24) | 0,011 | <i>d</i> = 1,31 |
| Temps Partie B | 83,38 (55,00) | 73,00 (23,38) | 0,792 | | 83,82 (33,58) | 56,91 (9,91) | 0,026 | <i>d</i> = 1,09 |
| Temps Partie B-A | 48,50 (46,03) | 44,13 (18,26) | 0,400 | | 46,09 (28,22) | 31,64 (9,76) | 0,411 | |
| Stroop | <i>N</i> = 8 | <i>N</i> = 8 | | | <i>N</i> = 11 | <i>N</i> = 11 | | |
| Temps Interférence-dénomination | 48,88 (26,89) | 50,25 (11,12) | 0,896 | | 47,00 (23,34) | 36,00 (13,50) | 0,511 | |
| Fluences verbales | <i>N</i> = 8 | <i>N</i> = 8 | | | <i>N</i> = 11 | <i>N</i> = 11 | | |
| Lettre "P" | 18,88 (5,82) | 22,13 (3,98) | 0,213 | | 21,09 (7,50) | 23,91 (5,77) | 0,335 | |
| Catégorie Animal | 32,13 (8,43) | 29,63 (6,07) | 0,712 | | 32,18 (8,77) | 34,09 (6,14) | 0,561 | |
| Modified Sorting Card Test | <i>N</i> = 8 | <i>N</i> = 8 | | | <i>N</i> = 11 | <i>N</i> = 11 | | |
| Catégories complétées | 5,38 (0,92) | 5,75 (0,46) | 0,480 | | 5,73 (0,47) | 5,73 (0,65) | 0,753 | |
| Erreurs totales | 9,38 (4,98) | 10,00 (3,34) | 0,597 | | 9,45 (3,83) | 8,73 (4,90) | 0,427 | |
| Erreurs persévératives | 1,88 (2,03) | 1,13 (1,13) | 0,625 | | 1,27 (2,97) | 1,18 (1,78) | 0,492 | |
| Cubes | <i>N</i> = 8 | <i>N</i> = 8 | | | <i>N</i> = 11 | <i>N</i> = 11 | | |
| Score standard | 10,00 (1,77) | 11,50 (2,20) | 0,156 | | 7,73 (3,00) | 10,09 (1,97) | 0,042 | <i>r_{rb}</i> = 0,51 |
| Mémoire des chiffres | <i>N</i> = 8 | <i>N</i> = 8 | | | <i>N</i> = 11 | <i>N</i> = 11 | | |
| Empan endroit | 6,25 (1,16) | 6,25 (1,16) | 1,000 | | 5,91 (1,38) | 6,73 (1,27) | 0,163 | |
| Empan envers | 4,50 (1,51) | 5,13 (1,46) | 0,414 | | 4,45 (1,81) | 4,73 (1,01) | 0,199 | |
| Séquence lettres-chiffres | <i>N</i> = 7 | <i>N</i> = 8 | | | <i>N</i> = 11 | <i>N</i> = 11 | | |
| Score standard | 9,86 (2,34) | 10,75 (2,55) | 0,495 | | 8,09 (3,78) | 11,27 (2,65) | 0,033 | <i>d</i> = 0,97 |
| Figure de Rey | <i>N</i> = 8 | <i>N</i> = 8 | | | <i>N</i> = 11 | <i>N</i> = 11 | | |
| Précision de la copie | 68,50 (3,66) | 70,88 (0,83) | 0,047 | <i>r_{rb}</i> = 0,59 | 70,45 (1,51) | 71,27 (1,01) | 0,157 | |

Note. SSR = syndrome de Silver-Russell, ET = écart-type. ^a Les analyses ont été réalisées à l'aide d'un *t* de Student, un *t* de Welch ou un *U* de Mann-Whitney. ^b Pour les différences significatives, les tailles d'effet étaient résumées à l'aide de *d* de Cohen pour les t-tests et de rank-biserial correlation (*r_{rb}*) pour les *U* de Mann-Whitney.

Tableau 4.19.*Comparaison des scores aux questionnaires BRIEF et BRIEF-A*

| Moyenne (ET) | Adolescents SSR | Adolescents contrôles | <i>p</i> -values ^a | Taille d'effet ^b | Adultes SSR | Adultes contrôles | <i>p</i> -values ^a |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------|-------------------|-------------------------------|
| | <i>N</i> = 8 | <i>N</i> = 7 | | | <i>N</i> = 11 | <i>N</i> = 10 | |
| Indice de régulation comportementale | 45,63 (7,61) | 49,57 (11,70) | 0,447 | | 49,00 (8,25) | 50,90 (10,85) | 0,655 |
| Indice de métacognition | 50,75 (11,49) | 45,43 (5,38) | 0,487 | | 53,45 (12,53) | 50,20 (13,19) | 0,778 |
| Score Composite exécutif global | 48,75 (9,87) | 46,29 (7,83) | 0,816 | | 51,64 (9,15) | 50,70 (12,18) | 0,549 |
| Échelle d'inhibition | 51,25 (11,54) | 46,71 (8,18) | 0,352 | | 46,64 (4,52) | 50,20 (13,34) | 0,644 |
| Échelle de flexibilité | 44,25 (6,14) | 53,00 (11,46) | 0,083 | <i>d</i> = 0,97 | 53,18 (9,68) | 51,50 (13,35) | 0,743 |
| Échelle de mémoire de travail | 49,50 (9,80) | 46,00 (6,24) | 0,432 | | 54,91 (11,93) | 48,40 (10,53) | 0,203 |
| Échelle de planification/organisation | 50,00 (11,90) | 46,86 (5,15) | 0,861 | | 53,82 (9,91) | 50,30 (13,60) | 0,503 |

Note. SSR = syndrome de Silver-Russell, ET = écart-type. ^a Les analyses ont été réalisées à l'aide de *t* de Student ou de *U* de Mann-Whitney. ^b Pour les différences significatives, les tailles d'effet étaient résumées à l'aide de *d* de Cohen pour les t-tests et de rank-biserial correlation (r_{rb}) pour les *U* de Mann-Whitney.

4.3.2.5. Facteurs associés

Pour explorer les relations entre les particularités cognitives observées et le score au NH-CSS, nous avons utilisé des corrélations de Pearson (r) pour les variables ayant une distribution normale et des corrélations de Spearman (ρ) pour les variables ayant une distribution non-normale. Une analyse de variance (ANOVA) a été utilisée pour déterminer l'effet des traitements (GH ou GnRHa) ainsi que l'effet d'interaction entre les traitements sur ces particularités cognitives.

Les scores de l'indice de vitesse de lecture ($r(11) = 0,13, p = 0,700$), de l'indice de vitesse d'écriture ($r(11) = -0,27, p = 0,422$), l'indice de capacité de concentration ($r(10) = -0,58, p = 0,127$), du subtest Séquence lettres-chiffres ($r(11) = -0,27, p = 0,426$), les temps de réalisation au TMT-A et TMT-B ($r(11) = 0,38, p = 0,256$ et $r(11) = 0,28, p = 0,405$, respectivement), et le nombre total d'erreurs de confusion ($\rho(11) = -0,20, p = 0,574$) n'étaient pas corrélés au score du NH-CSS chez les adultes porteurs d'un SSR. Une corrélation négative était observée entre le score du subtest Cubes et le score du NH-CSS chez les adultes, $r(11) = -0,68, p = 0,021$. Le score du subtest Cubes diminuait avec l'augmentation du score du NH-CSS.

Globalement, les scores aux différentes épreuves ne différaient pas en fonction de la prise d'un traitement par GH ou GnRHa dans le passé (voir tableau 4.20). Seuls les scores de l'indice de capacité de concentration du d2-R et les scores au subtest Cubes différaient entre les groupes. En effet, une différence significative était observée aux scores de l'indice de capacité de concentration, $F(3,6) = 6,05, p = 0,049, \eta_p^2 = 0,50$, entre les adultes qui ont reçu un traitement par GH ($n = 7 ; M = 82,57, ET = 13,51$) et ceux qui n'en ont pas reçu ($n = 3 ; M = 102,33, ET = 12,70$). Étonnamment, les adultes ayant reçu un traitement par GH présentaient donc des capacités de concentration plus faibles au d2-R que ceux n'ayant pas bénéficié de ce traitement. Pour cet indice, aucune différence n'était observée entre les adultes qui ont reçu un traitement par GnRHa ($n = 6 ; M = 89,33, ET = 19,37$) et les adultes qui n'en ont pas reçu ($n = 4 ; M = 87,25, ET = 10,84$), $F(3,6) = 1,76, p = 0,232$. De même, l'interaction entre le traitement par GH et le traitement par GnRHa n'était pas significative, $F(3,6) = 0,80, p = 0,406$.

Au subtest Cubes, une différence était relevée entre les adultes qui ont reçu un traitement par GnRHa ($n = 6 ; M = 9,00, ET = 3,58$) et les adultes qui n'en ont pas reçu ($n = 4 ; M = 6,20, ET = 1,10$), $F(3,7) = 8,96, p = 0,020, \eta_p^2 = 0,56$. Autrement dit, les adultes ayant bénéficié d'un

traitement par GnRHa présentait un score moyen plus élevé que ceux n'en ayant pas bénéficié. Une différence tendancielle était également associée à ce score, $F(3,7) = 4,76$, $p = 0,066$, $\eta_p^2 = 0,40$, entre les adultes qui ont reçu un traitement par GH ($n = 7$; $M = 7,29$, $ET = 3,79$) et ceux qui n'en ont pas reçu ($n = 4$; $M = 8,50$, $ET = 2,69$). Contrairement à ce que nous pouvions supposer, les adultes ayant reçu un traitement par GH semblaient avoir un score moyen plus faible que ceux n'en ayant pas reçu. Enfin, l'interaction entre le traitement par GH et le traitement par GnRHa n'était pas significative, $F(3,7) = 2,16$, $p = 0,185$.

Tableau 4.20.

Comparaison des groupes d'adultes ayant un SSR en fonction des traitements médicamenteux reçus

| <i>Moyenne (ET)</i> | Traitement par GH | | | Traitement par GnRHa | | | Interaction GH x GnRHa |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------|----------------------|--------------------|--------------|------------------------|
| | Oui ($n = 7$) | Non ($n = 4$) | Valeur p^a | Oui ($n = 6$) | Non ($n = 5$) | Valeur p^a | Valeur p^a |
| Alouette-R : Indice de vitesse | 379,29 (103,73) | 345,00 (47,37) | 0,451 | 351,17 (75,67) | 385,60 (102,98) | 0,580 | 0,175 |
| BHK-ADO : Indice de vitesse | 426,43 (138,45) | 518,50 (103,02) | 0,383 | 437,17 (160,47) | 487,20 (90,60) | 0,986 | 0,659 |
| d2-R : capacité de concentration | 82,57 (13,51) | 102,33 (12,70) | 0,049 | 89,33 (19,37) | 87,25 (10,84) | 0,232 | 0,406 |
| d2-R : erreurs de confusion | 0,71 (1,11) | 1,00 (1,00) | 0,757 | 0,83 (0,96) | 0,75 (1,17) | 0,757 | 0,156 |
| Temps de réalisation TMT-A | 40,43 (14,85) | 33,00 (10,03) | 0,184 | 34,00 (14,34) | 42,20 (11,78) | 0,188 | 0,772 |
| Temps de réalisation TMT-B | 84,43 (26,03) | 82,75 (49,00) | 0,676 | 80,33 (32,19) | 88,00 (38,52) | 0,494 | 0,334 |
| Cubes | 7,29 (3,79) | 8,50 (2,69) | 0,066 | 9,00 (3,58) | 6,20 (1,10) | 0,020 | 0,185 |
| Séquence lettres-chiffres | 8,43 (3,46) | 7,50 (4,80) | 0,756 | 8,83 (3,97) | 7,20 (3,77) | 0,215 | 0,056 |

Note. SSR = syndrome de Silver-Russell, *ET* = écart-type, GH = Traitement par hormone de croissance, GnRHa = traitement par analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires, TMT = Trail Making Test.

^a Les analyses ont été réalisées à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA).

4.3.2.6. Discussion

Pour rappel, l'objectif de cette étude consistait à explorer le profil neuropsychologique des adolescents et adultes ayant un SSR afin de déterminer si cette population clinique présentait des particularités cognitives par rapport à la population générale.

Notre première hypothèse prévoyait que les adolescents et adultes porteurs d'un SSR présenteraient des performances plus faibles aux épreuves évaluant différentes fonctions cognitives par rapport à un groupe contrôle, témoignant ainsi d'un profil neuropsychologique spécifique dans le SSR. Nos résultats valident partiellement cette hypothèse. En effet, contrairement à ce que nous pensions, nos participants ayant un SSR avaient des performances similaires aux participants contrôles à différentes épreuves, notamment de connaissances lexicales, de vitesse de traitement, et de mémoire visuo-spatiale. Ces résultats suggèrent que ces domaines sont préservés dans le SSR. Les résultats des épreuves évaluant le langage écrit, le graphisme, les capacités visuo-constructives, l'attention et les fonctions exécutives sont plus nuancés. Par exemple, les participants ayant un SSR présentaient notamment une lenteur d'écriture par rapport aux participants contrôles. Au niveau des sous-groupes d'âge, une différence tendancielle était relevée à l'indice de vitesse de lecture de l'Alouette-R et à l'indice de vitesse d'écriture du BHK ADO entre les adultes ayant un SSR et les adultes contrôles. Ces résultats suggèrent que les adultes ayant un SSR présentaient une lenteur de lecture et d'écriture par rapport aux adultes témoins. Trois adultes manifestaient également des difficultés de précision en lecture. Chez deux de ces trois adultes, une dyslexie était connue depuis plusieurs années. La tâche de copie de texte du BHK-ADO nécessitant la lecture préalable du texte, ces adultes ont pu se trouver en difficulté sur cette épreuve. La lenteur d'écriture objectivée au BHK ADO pourrait donc résulter, au cas par cas, de difficultés de motricité fine, d'une lenteur de réalisation, de difficultés attentionnelles, ou de difficultés associées aux troubles des apprentissages (e.g., une dyslexie, trouble attentionnel).

Les difficultés observées chez nos adultes ayant un SSR sont semblables à celles retrouvées dans la littérature : des difficultés de lecture et d'écriture ont notamment été décrites chez plusieurs enfants (e.g., Barbosa et al., 2006 ; Garcia et al., 2012 ; Lai et al., 1994). Étonnamment, ces difficultés n'étaient pas observées chez les adolescents de notre étude. Saal et ses collaborateurs (2019) suggèrent pourtant que les personnes ayant un SSR sont plus à risque de développer des troubles des apprentissages. Des difficultés d'apprentissage auraient donc pu être observées aussi bien chez les adolescents que chez les adultes. Néanmoins, si nos

résultats ne mettent pas en évidence de difficultés d'apprentissage chez les adolescents, il est important de préciser qu'un adolescent présentait un TDA/H, traité par méthylphénidate au moment de l'évaluation. Aussi, 16% de notre groupe total ayant un SSR présentaient un trouble des apprentissages connus (une dyslexie et/ou un TDA/H). Ce chiffre ne nous semble pas négligeable et pourrait soutenir les impressions cliniques de Saal et ses collaborateurs (2019). Par ailleurs, une évaluation plus fine des compétences en lecture et en écriture telles que des épreuves de lecture de mots réguliers, irréguliers, de non-mots, des tâches de compréhension de texte lu, et l'analyse de la qualité du graphisme (e.g., score de dégradation du BHK-ADO), pourrait apporter des informations complémentaires sur les difficultés observées.

Par rapport aux participants contrôles, les participants ayant un SSR présentaient également des scores plus faibles à la copie de figure de Rey et au subtest Cubes, suggérant ainsi des difficultés visuo-constructives dans ce groupe clinique. Les difficultés observées au sein de ce groupe semblaient différentes en fonction du sous-groupe d'âge des participants : les adolescents porteurs d'un SSR étaient en difficulté sur la copie de figure tandis que les adultes étaient en difficulté sur le subtest Cubes. Néanmoins, les adultes ayant un SSR présentaient aussi des scores plus faibles, mais non significatifs, en copie de figure de Rey et aux subtests Puzzles visuels par rapport aux adultes contrôles. Les capacités visuo-spatiales et visuo-constructives nécessiteraient donc une exploration plus fine pour confirmer ces difficultés potentielles, mêmes subtiles. Ces épreuves nécessitant également les fonctions exécutives, et plus particulièrement la planification, ce processus exécutif serait également à investiguer aux regards des difficultés exécutives déjà relevés chez les adultes porteurs d'un SSR. En effet, des fragilités et difficultés en mémoire de travail (séquence lettres-chiffres) et attention visuelle sélective ont été observées dans ce sous-groupe. Celles-ci nécessiteraient également une exploration complémentaire. Il serait notamment intéressant d'investiguer les capacités attentionnelles afin de déterminer si les difficultés attentionnelles observées touchent toute la dimension attentionnelle (e.g., vigilance, attention divisée, en modalité auditive ou visuelle) ou seulement un processus attentionnel.

Les différences observées entre les adultes et adolescents ayant un SSR pourraient résulter de différents facteurs. Celles-ci pourraient, peut-être, s'expliquer par un potentiel biais de recrutement dans le groupe des adolescents. En effet, les adolescents porteurs d'un SSR bénéficient encore de nombreuses prises en charge (e.g., consultations multiples, traitement par GH) contrairement aux adultes, et ce d'autant plus si les adolescents présentent des difficultés (e.g., consultations orthophoniques, neuropsychologiques). Nous pouvons supposer que la

lourdeur des prises en charge quotidiennes a pu constituer un frein, pour les adolescents et leur famille, pour participer à cette étude. Une autre piste explicative pourrait être l'amélioration de la prise en charge du SSR : les adolescents semblent avoir bénéficié d'une meilleure prise en charge du SSR (e.g., amélioration de l'état nutritionnel, prévention des hypoglycémies) et d'une prise en charge précoce des difficultés cognitives. Par exemple, de nombreux adolescents avaient bénéficié d'une évaluation neuropsychologique pendant l'enfance/adolescence pour prévenir d'éventuelles difficultés cognitives. Quoiqu'il en soit, il semble nécessaire de reproduire cette étude avec des sous-groupes d'âge plus conséquent afin de confirmer nos résultats et vérifier l'hypothèse d'un développement plus fréquent de trouble des apprentissages dans le SSR.

Notre deuxième hypothèse portait sur les liens génotype-phénotype. Nous nous attendions à observer davantage de difficultés cognitives chez les participants ayant une mUPD7. Cette hypothèse est également partiellement validée. Globalement, les adolescents ayant un mUPD7 présentaient des scores moyens plus faibles aux différentes épreuves (e.g., copie de figure de Rey, indices de l'Alouette-R et du BHK-ADO) que les adolescents ayant une hypométhylation de la région 11p15. Cependant, ces différences n'étaient pas significatives. Si dans la littérature, des retards de langage, des difficultés d'articulation, et des dyspraxies verbales ont été observés chez des personnes ayant une mUPD7 (e.g., Bruce et al., 2009 ; Fuke et al., 2013 ; Hannula et al., 2001 ; Wakeling et al., 2010), nous n'avons pas observé de difficultés de parole ou de langage lors des entretiens cliniques chez les adolescents porteurs d'une mUPD7. Ils ne présentaient également pas de difficulté d'évocation des connaissances lexicales : leurs scores au subtest Vocabulaire se situaient dans la moyenne par rapport à la population générale. Néanmoins, nous pouvions observer qu'ils présentaient des résultats plus faibles comparativement aux adolescents ayant une épimutation de la région 11p15. Des résultats semblables étaient observés pour la mémoire visuo-spatiale évaluée à l'aide de la tâche de reproduction de mémoire de la figure complexe de Rey. Les différences observées au subtest Vocabulaire et en reproduction de mémoire à la figure complexe de Rey étaient tendancielle et laissent penser qu'il pourrait exister un phénotype cognitif différencié en fonction de l'étiologie du SSR pour le vocabulaire et la mémoire visuo-spatiale. Cependant, ces résultats restent à nouveau à confirmer avec une plus grande cohorte de patients notamment des personnes ayant une mUPD7.

Des relations étaient également observées entre certaines particularités cognitives et les caractéristiques médicales des participants adultes ayant un SSR. Le score au subtest Cubes

était notamment associé à la sévérité du phénotype clinique : ce score diminuait avec l'augmentation du score du NH-CSS. D'autres relations ont également été observées entre les scores et les traitements médicamenteux. Contrairement à ce que nous pouvions attendre, la prise d'un traitement par GH au cours de l'enfance/adolescence n'était pas associée à de meilleures performances aux épreuves. Le groupe d'adultes n'ayant pas reçu de GH semblait même présenter de meilleurs scores à l'indice de capacité de concentration et au subtest Cubes. Concernant les effets des traitements par GH et GnRHa, les données de la littérature ne sont pas consensuelles. Plusieurs études ont suggéré de possibles effets positifs du traitement par GH sur les performances cognitives de personnes ayant d'autres pathologies (e.g., déficit en GH : Falletti et al., 2006 ; syndrome de Prader-Willi : Donze et al., 2020 ; Dykens et al., 2016). Cependant, comme le soulignent Deal et Rogol (2020), les facteurs influençant les performances cognitives et les trajectoires de développement cognitif sont complexes. Il paraît donc difficile d'établir un lien clair entre le traitement par GH et les performances cognitives. Des facteurs génétiques, médicaux et environnementaux pourraient jouer un rôle important dans les différences observées entre les adultes de nos deux groupes. Ces résultats sont donc à interpréter avec une grande prudence.

4.3.3. Conclusion

La deuxième étude de ce travail de thèse portait sur l'analyse du profil neuropsychologique des adolescents et adultes ayant un SSR. L'évaluation neuropsychologique a porté principalement sur les fonctions exécutives, le langage oral et écrit, les capacités visuo-spatiales et visuo-constructives, et la mémoire visuo-spatiale. Les scores de notre population clinique ont été comparés à ceux de participants contrôles. Tout d'abord, l'ensemble de nos résultats montrent des difficultés chez les adolescents et les adultes ayant un SSR, mais ces difficultés ne s'exprimaient pas de la même manière dans les deux groupes. Comparativement à un groupe contrôle, les adultes présentaient davantage de difficultés que les adolescents porteurs d'un SSR. Un tableau synthétique des résultats est présenté en annexe (voir Annexe 5). La proportion des individus ayant un trouble des apprentissages, notamment une dyslexie et/ou un TDA/H, semblait également importante dans notre groupe clinique, indépendamment de l'anomalie moléculaire responsable du SSR. Néanmoins, nos résultats laissent penser à une potentielle corrélation entre le phénotype cognitif et le génotype chez les adolescents ayant un SSR. Les adolescents ayant une mUPD7 présentaient des scores plus faibles que ceux ayant

une épimutation 11p15, bien que ces résultats n'étaient pas significatifs. Si nos résultats apportent des informations essentielles concernant le phénotype cognitif des adolescents et adultes porteurs d'un SSR, d'autres investigations sont nécessaires pour confirmer et étayer nos résultats. Une investigation des aspects psychologiques (e.g., estime de soi, anxiété) et comportementaux est également nécessaire pour compléter la compréhension du phénotype du SSR.

4.4. Étude 3 : profil psychosocial

4.4.1. Qualité de vie et santé mentale dans le SSR (Article 3)

Article 3 :

Burgevin, M., Lacroix, A., Ollivier, F., Coutant, R., Donadille, B., Faivre, L., Metz, C., Petit, F., Thauvin-Robinet, C., Toutain, A., Netchine, I., & Odent, S. (soumis). Quality of life and health mental in adolescents and adults with Silver-Russell syndrome.

Ce texte est la reproduction d'un article qui a été soumis pour publication à la revue European Journal of Medical Genetics.

Résumé en français :

Le syndrome de Silver-Russell (SSR) est une maladie rare liée à des anomalies de l’empreinte parentale qui se caractérise par un retard de croissance prénatal et postnatal. Malgré un fonctionnement intellectuel normal, des difficultés psychosociales et comportementales ont été observées dans ce syndrome. Cependant, les études concernant ces aspects sont peu nombreuses. Ces connaissances pourraient pourtant permettre de mieux comprendre ce syndrome et, surtout, de mieux spécifier la prise en charge des problèmes psychosociaux potentiels.

Compte tenu de la littérature limitée, cette étude transversale visait à établir le profil psychosocial et comportemental des personnes porteuses d’un SSR. Pour ce faire, nous avons étudié la qualité de vie, l’estime de soi, l’anxiété, et les problèmes comportementaux et émotionnels d’un échantillon de 19 personnes ayant un SSR et de 18 personnes contrôles. Sur la base des études antérieures, nous nous attendions à observer des difficultés psychologiques et comportementales dans notre groupe clinique. Nous nous attendions également à ce que ces difficultés similaires chez les adolescents et les adultes porteurs d’un SSR soient associées à des facteurs tels que la taille, l’étiologie ou les traitements.

Dans l’ensemble, nos résultats ont montré que les participants ayant un SSR avaient des scores similaires à ceux de nos groupes témoins, malgré une forte variabilité chez nos adultes porteurs d’un SSR. Par exemple, si les adultes ayant un SSR avaient un score moyen total d’estime de soi semblable aux participants contrôles, 45% des adultes ayant un SSR avaient

une très faible estime de soi. Par ailleurs, les adolescents et les adultes porteurs d'un SSR ne présentaient pas les mêmes difficultés. Les difficultés observées dans cette étude semblaient plus fréquentes chez les adolescents porteurs d'un SSR dû à une mUPD7. Chez les adultes, nos résultats n'étaient pas associés à la taille, au poids, au score du NH-CSS, ni au traitement par hormone de croissance, mais ils semblaient associés au traitement par GnRHa. Globalement, cette étude permet de mieux comprendre le SSR et les difficultés psychosociales potentielles rencontrées par les adolescents et adultes porteurs de ce syndrome. Il s'agit de l'une des premières études à analyser le profil psychosocial des personnes ayant un SSR.

Quality of life and mental health of adolescents and adults with Silver-Russell syndrome

Mélissa Burgevin^{a*}, Agnès Lacroix^a, Karine Bourdet^b, Régis Coutant^c, Bruno Donadille^d, Laurence Faivre^{e,f}, Sylvie Manouvrier-Hanu^{g,h}, Florence Petitⁱ, Christel Thauvin-Robinet^{e,f}, Annick Toutain^j, Irène Netchine^k, & Sylvie Odent^l

^a Univ Rennes, LP3C (Laboratoire de Psychologie, Cognition, Comportement et Communication), F-35000, Rennes, France

^b Service de Pédiatrie, CHRU Brest, Brest, France

^c Service Endocrinologie Pédiatrique, CHU Angers, Angers, France

^d Endocrinologie, service du Pr Christin-Maitre, Hôpital Saint Antoine, Sorbonne Université, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 75012 Paris, France

^e INSERM – Université de Bourgogne Franche-Comté, UMR 1231 GAD Génétique des Anomalies du Développement, FHU TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, France

^f CHU Dijon, Centre de référence maladies rares Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, Centre de Génétique, FHU TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, France

^g CHU Lille, Centre de référence maladies rares Labellisé pour les Anomalies du Développement Nord-Ouest, Clinique de Génétique, F-59000 Lille, France

^h Univ Lille, EA7364 – RADEME – Maladies Rares du Développement embryonnaire et du Métabolisme : du phénotype au génotype et à la Fonction, F-59000 Lille, France.

ⁱ CHU Lille, Clinique de Génétique Guy Fontaine, F-59000 Lille, France

^j Service de Génétique, Centre Hospitalier Universitaire, UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France

^k Sorbonne Université, INSERM UMR_S 938, Centre de Recherche Saint Antoine, APHP, Hôpital Armand Trousseau, Explorations Fonctionnelles Endocriniennes, F-75012, Paris, France

^l Service de Génétique Clinique, Centre Référence Anomalies du Développement CLAD Ouest, Univ Rennes, CNRS, IGDR (Institut de génétique et développement de Rennes), F-35203 Rennes, France

1. Introduction

Silver-Russell syndrome (SRS; OMIM #180860, also known as Russell-Silver syndrome) is a rare imprinting disorder characterized by prenatal and postnatal growth retardation, facial dysmorphism (mainly relative macrocephaly at birth and protruding forehead), body asymmetry, feeding difficulties, and/or low body mass index in early life (Wakeling et al., 2017). SRS is mainly due to maternal uniparental disomy of chromosome 7 (mUPD7) or loss of methylation in the *H19/IGF2* intergenic differentially methylated region of chromosome 11p15 (11p15 LOM). Molecular abnormalities are identified in approximately 60% of patients with SRS (Netchine et al., 2007), but the etiology currently remains unknown for many patients. The diagnosis of SRS is therefore based primarily on clinical observations,

but can be confirmed by molecular analysis. The clinical diagnosis is currently relying on the Netchine-Harbison clinical scoring system (NH-CSS; Azzi et al., 2015). This was validated by the International Consensus on the Diagnosis and Management of SRS (Wakeling et al., 2017). In addition to short stature, SRS may be associated with other clinical features, such as maxillofacial anomalies, early puberty, genital anomalies, and metabolic disorders (for a review, see Wakeling et al., 2017).

The management of SRS has long been focused on optimizing final height, involving the use of recombinant growth hormone (GH) or a combination of GH and gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRHa) in some cases. Today, management is multidisciplinary, early, and specialized for growth, nutrition, gastrointestinal, precocious puberty or premature adrenarche, orthopedic, maxillofacial, and other problems. Nevertheless, current knowledge of the psychological and behavioral impact of SRS is limited. In a study examining the distress experienced by family caregivers of children with SRS via clinical interviews, families expressed several concerns about aspects of their children's future lives, notably social relationships, potential discrimination, and psychological development (Weng et al., 2012). For example, families fear that their children's physical appearance will negatively impact their self-esteem. In a recent study of the phenotypic characteristics of older patients with SRS, Lokulo-Sodipe et al. (2020) examined life satisfaction, quality of life, and wellbeing in 33 adolescents and adults with genetically confirmed SRS. These different domains were assessed using the Sheehan Disability Scale, the Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting (SEIQoL-DW), and the Cantril Scale. Regarding scores on the Sheehan Disability Scale, participants with SRS had a higher score than the general population, reflecting good overall life satisfaction. No difference was found between the scores of participants who had received GH treatment and those who had not. The majority (67%) of participants reported that their symptoms interfered with at least one of the three domains of functioning (e.g., social, family, school/work). Regarding SEIQoL-DW scores, the mean score of participants with SRS was similar to that of healthy adults. No significant correlation was found with participants' standard height score, but there was a negative correlation with standard body-mass index score (BMI), such that SEIQoL scores decreased as BMI increased. Although life satisfaction and quality of life generally appear to be similar to those of the general population, other qualitative studies have found that individuals with SRS encounter psychosocial difficulties. Ballard et al. (2021) recently explored the lived experience of eight adolescents with SRS in clinical interviews. All eight adolescents reported that as early as

10 years of age, they experienced psychosocial problems related primarily to feeling and looking different from others. These difficulties were similar to those expressed by 15 adults in another study using the same interview method (Ballard et al., 2019). In particular, these adults reported experiencing bullying and unpleasant behaviors from strangers (e.g., stares, negative comments) and difficulty forming romantic relationships during adolescence. These problems, as well as concerns about appearance, may lead to anxiety and depressive symptoms in adolescence that sometimes persist in adulthood. Anxiety, depressive symptoms, and behavioral problems have also been identified in case reports of clinical SRS (e.g., Garcia et al., 2012; Karher & Banda, 2017; Plotts & Livermore, 2007). The findings of these studies highlighting psychological and behavioral difficulties in SRS need to be substantiated and confirmed in larger SRS groups, in order to improve current understanding of SRS and, more importantly, to provide more targeted management of potential psychosocial problems.

We therefore investigated the psychosocial and behavioral profiles of adolescents and adults with SRS using psychometric tests. We assessed the quality of life, self-esteem, anxiety, and behavioral difficulties of a cohort of patients with SRS and compared them with healthy controls. We predicted that 1) the quality of life, self-esteem, anxiety, and behavioral inventory scores of our participants with SRS would be poorer than those of controls, 2) adolescents and adults with SRS would have similar difficulties, and 3) the poorer scores of our clinical population would be correlated with factors such as height, NH-CSS score, (epi)genetic causes, and treatment.

2. Methods

2.1. Design

We conducted a cross-sectional study between 2016 and 2018. This formed part of a larger research project regarding the life course and cognitive, psychological, and behavioral phenotype of SRS (Burgevin et al., 2021). As it involved human participants, the study was reviewed and approved by the ethics committee of Rennes University Hospital, France (no.15.123, 29 December 2015), and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants provided their written informed consent to participate in this research.

2.2. Recruitment and participants

The patients with SRS were recruited via a call for participation in the study. This call was relayed to patients with SRS and their families by geneticists and endocrinologists in various French hospitals, reference centers for developmental anomalies affiliated with the AnDDI-Rares disease healthcare network, and patient support groups. Nineteen individuals with SRS aged 13-39 years ($M = 20.05$, $SD = 7.21$) responded to the invitation and provided their informed consent to participate in this study. The inclusion criteria for patients were 1) SRS confirmed by a molecular diagnosis (mUPD7 or 11p15 LOM), 2) and aged 13 years or older. The group of adolescents with SRS ($n = 8$) comprised five girls and three boys, aged 13-16 years ($M = 14.13$, $SD = 1.25$). Their mean education level was 8.50 years ($SD = 1.07$, range = 7-10), and the mean parental education level was 14.13 years ($SD = 2.03$, range = 10.50-17). The group of adults with SRS ($n = 11$) comprised four women and seven men, aged 18-39 years ($M = 24.36$, $SD = 6.64$). Their mean education level was 13.27 years ($SD = 2.15$, range = 9-17), and the mean parental education level was 11.23 years ($SD = 3.24$, range = 5-16).

A control group composed of 18 healthy volunteers (9 women, 9 men), aged 13-31 years ($M = 19.06$, $SD = 5.15$) was recruited from the general population through advertising. Controls were matched with patients for age, sex, and education level. None of the controls had SRS, psychiatric or neurodevelopmental disorders, learning disabilities, or other neurological disorders. None had received GH or GnRHa treatment in their lifetime. The group of adolescents without SRS ($n = 7$) comprised four girls and three boys, aged 13-16 years ($M = 14.13$, $SD = 1.25$). Their mean education level was 8.50 years ($SD = 1.07$, range = 7-10), and the mean parental education level was 14.13 years ($SD = 2.03$, range = 10.50-17). The group of adults without SRS ($n = 11$) comprised five women and six men, aged 18-31 years ($M = 22.00$, $SD = 4.45$). Their mean education level was 13.45 years ($SD = 1.57$, range = 12-17), and the mean parental education level was 12.10 years ($SD = 2.31$, range = 8.50-16).

No differences were observed between adolescents with SRS and control adolescents on either sex (Fisher's exact test, $p = 1.000$), age ($U = 22.50$, $p = .534$), education level ($U = 26.5$, $p = .899$), or parental education level ($t(13) = 0.57$, $p = .579$). Similarly, no differences were observed between adults with SRS and control adults on either sex (Fisher's exact test, $p = 1.000$), age ($U = 43.00$, $p = .251$), educational level ($t(20) = 0.23$, $p = .823$), or parental education level ($t(19) = 0.70$, $p = .490$).

2.3. Medical and clinical information

Neonatal parameters (height, weight, and head circumference at birth), height and weight, molecular genetic diagnosis, NH-CSS clinical score, and current and past treatment were collected from the medical records of participants with SRS and during a clinical examination by an endocrinologist or geneticist. The NH-CSS comprises six items: 1) born small for gestational age (birth weight and/or birth length ≤ -2 standard deviation score, SDS); 2) postnatal growth retardation (height ≤ -2 SDS at 24 months or height ≤ -2 SDS below midparental target height); 3) relative macrocephaly at birth (head circumference at birth ≥ 1.5 SDS above birth weight and/or length SDS); 4) protruding forehead at 1–3 years; 5) feeding difficulties and/or low BMI (BMI ≤ -2 SDS at 24 months) in early life; 6) body asymmetry (Azzi et al., 2015; Wakeling et al., 2017).

2.4. Psychological and behavioral measures

Psychological and behavioral functioning was assessed by means of the World Health Organization Quality of Life Questionnaire-Short Form (WHOQOL-BREF; WHOQOL Group, 1998), Coopersmith's Self-Esteem Inventory (CSEI; Coopersmith, 1984), Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberger et al., 1993), Child Behavior Checklist (CBCL; Achenbach & Rescorla, 2001), and Adult Behavior Checklist (ABCL; Achenbach, 2003).

Participants' quality of life was assessed using the validated French version of the WHOQOL-BREF (WHOQOL Group, 1998), a cross-cultural instrument developed by the World Health Organization. This self-reported questionnaire measures subjectively perceived quality of life in patients with physical or mental disorders and healthy individuals. It contains 26 items, including two that concern overall satisfaction with health and overall perception of quality of life. The remaining 24 assess quality of life in four specific domains: physical health (e.g., activities of daily living, physical pain and discomfort, dependence on medical treatment and aids, energy and fatigue), psychological health (e.g., body image and appearance, negative and positive feelings, learning and concentration), social relationships (e.g., personal relationships, social support, sexual activity), and environment (e.g., financial resources, home environment, leisure activities, transport). We considered these four domains and the two items that address overall health satisfaction and overall perceived quality of life. For each domain, scores range from 0 to 100, with higher scores indicating better quality of life. For each item,

scores range from 1 to 5, with higher scores indicating better perceived quality of life and better satisfaction with health.

The French version of the CSEI (Coopersmith, 1984) was used to evaluate self-esteem. The CSEI consists of 58 sentences expressing feelings, opinions, and reactions typical of various everyday situations. For each sentence, participants have to indicate whether or not it describes their usual way of thinking or acting (*Sound like me or Does not sound like me*). The CSEI consists of a general subscale (26 items) and three additional subscales (8 items for each one) assessing self-esteem in the social, family, and academic/professional domains. The sum of the four subscales constitutes the total CSEI score, which ranges from 0 to 50. A score of 33 for adults (18 for adolescents) is regarded as the threshold below which self-esteem is abnormally low. The CSEI also includes an 8-item *lie* subscale that is not included in the total CSEI score. A high score on this scale may indicate defensiveness when performing the test or a clear desire to make oneself look good (Coopersmith, 1984).

The French version of the STAI (Y form; Spielberger et al., 1993) was used to assess anxiety. This self-administered questionnaire consists of two 20-item subscales: the STAI-A assesses state anxiety, which corresponds to the actual level of anxiety at the time of the assessment; the STAI-B assesses trait anxiety, which corresponds to a personality trait (i.e., usual, general, and stable anxiety). The raw scores are transformed into T-scores according to French norms, with higher scores indicating greater anxiety. A T-score above 55 is considered abnormally high.

The CBCL and ABCL parental report questionnaires were used to evaluate behavioral and emotional problems during the preceding 6 months in adolescents (< 18 years) and adults (\geq 18 years). These CBCL contains 113 items, divided into eight syndrome subscales: Anxious/Depressed, Withdrawn/Depressed, Somatic complaints, Social problems, Thought problems, Attention problems, Rule-breaking behavior, and Aggressive behavior. The ABCL contains 134 items, again divided into eight syndrome subscales: Anxious/Depressed, Withdrawn, Somatic complaints, Thought problems, Attention problems, Aggressive behavior, Rule-breaking behavior, and Intrusive. The CBCL and ABCL both yield a total problems score, and internalizing and externalizing problems scores. All the syndrome subscores and the total score, internalizing, and externalizing scores were converted to age- and sex-adjusted T-scores. Higher scores indicated an increased risk of psychopathology.

2.5. Statistical analyses

Z-scores for neonatal parameters, height, and weight were calculated using PediTools electronic growth chart calculators (Chou et al., 2020; <http://peditools.org/fenton2013>).

Statistical analyses were performed using Jamovi (version 1.6.23.0; The jamovi project, 2021). Descriptive statistics were used to describe the characteristics of the adolescents and adults SRS groups. Normality of distributions was assessed with the Shapiro-Wilk normality test and confirmed by inspection of the Q-Q plot. For continuous variables with a normal distribution, independent *t*-tests and Welch's *t*-test were used to compare the two groups. Mann-Whitney *U*-tests were used for continuous variables with non-normal distribution. For effect sizes, we calculated and interpreted Cohen's *d* for the independent *t*-tests and Welch's *t*-test, and rank-biserial correlations (r_{rb}) for the Mann-Whitney *U*-tests. Fisher's exact test was used for categorical variables. To explore the relationships between psychological and behavioral scores (e.g., total self-esteem score) and medical characteristics (e.g., height, weight, and NH-CSS score), we used Pearson correlations (*r*) for variables with a normal distribution, and Spearman correlations (ρ) for variables with a non-normal distribution. Analyses of variance (ANOVAs) were used to determine the effect of treatment (GH or GnRHa) as well as interaction effect between treatments on questionnaire scores.

3. Results

3.1. Clinical characteristics of participants with SRS

The clinical and medical features of adolescents and adults with SRS are shown in Table 1. Most of our participants with SRS had the most common molecular abnormality (11p15 LOM) in this syndrome. However, unlike the adolescent group, the adult group did not include any participants with 11p15 LOM. Virtually all (95%) participants had an NH-CSS score of 4 or above. Adolescents and adults with SRS had similar NH-CSS scores, $U = 42$, $p = .890$ with median scores of 5.5 (IQR = 5-6) and 6 (IQR = 5-6). However, it should be noted that several NH-CSS items were not assessable in adults, as data specific to early childhood were missing for several participants (e.g., presence of a prominent forehead between 1 and 3 years). A difference of borderline significance was observed on the median NH-CSS score between adolescents with mUDP7 ($Mdn = 5$; IQR = 4.5-5) and adolescents with 11p15 LOM ($Mdn = 6$; IQR = 6-6), $U = 1.00$, $p = .050$, $r_{rb} = 0.87$ (large effect size). According to the literature (e.g., Wakeling et al., 2010; Wakeling et al., 2017), this trend suggests a link between

phenotype and genotype. Participants in our research were born between 31 and 41 weeks of amenorrhea ($M = 37.47$; $SD = 2.50$). Four participants were born preterm: three were born between 32 and 36 weeks (moderate to late preterm), and one was born very preterm (31 weeks). However, for three of these participants, prematurity occurred in the context of a twin pregnancy.

Table 1.

Medical characteristics of participants with SRS

| | Adolescents | Adults | <i>p</i> -value ^a |
|--|--------------|---------------------------|------------------------------|
| Number of patients (%) | 8 (42%) | 11 (58%) | |
| Sex (%) | | | |
| Males | 3 (37%) | 7 (64%) | 0.370 |
| Females | 5 (63%) | 4 (36%) | |
| Age (in years) | | | |
| Mean (<i>SD</i>) | 14.13 (1.25) | 24.36 (6.64) | < 0.001 |
| Range | 13-16 | 18-39 | |
| Molecular genetic diagnosis (%) | | | |
| 11p15 LOM | 5 (63%) | 11 (100%) | 0.058 |
| mUPD7 | 3 (37%) | 0 (0%) | |
| NH-CSS clinical diagnosis | | | |
| Total score (median, <i>IQR</i>) | 5.5 (5-6) | 6 (5-6) ^b | 0.890 |
| Number of items (%) | | | |
| Small for gestational age | 8/8 (100%) | 11/11 (100%) | 1.000 |
| Postnatal growth features | 7/8 (88%) | 9/10 ^b (90%) | |
| Relative macrocephaly at birth | 7/8 (88%) | 10/10 ^b (100%) | 0.421 |
| Protruding forehead | 8/8 (100%) | 9/9 ^b (100%) | 0.275 |
| Body asymmetry | 5/8 (63%) | 10/10 ^b (100%) | |
| Feeding difficulties | 8/8 (100%) | 11/11 (100%) | |
| Mean birth parameters (<i>SD</i>) | | | |
| Gestational age in weeks of amenorrhea | 37.63 (2.33) | 37.36 (2.73) | 0.829 |
| Weight SDS | -2.79 (1.11) | -3.51 (1.28) | 0.214 |
| Height SDS | -2.89 (1.03) | -3.99 (1.80) | 0.141 |
| Head circumference SDS | -0.66 (1.23) | -0.70 (0.76) ^c | 0.932 |
| Mean growth parameters at examination (<i>SD</i>) | | | |
| Weight SDS | -2.50 (1.74) | -2.38 (1.63) | 0.881 |
| Women Weight SDS | -2.83 (1.69) | -3.08 (2.49) | 0.860 |
| Men Weight SDS | -1.96 (2.05) | -1.98 (0.92) | 0.979 |
| Height SDS | -1.78 (1.22) | -2.50 (0.59) | 0.105 |
| Women Height SDS | -2.42 (0.69) | -2.71 (0.55) | 0.512 |
| Men Height SDS | -0.71 (1.24) | -2.37 (0.62) | 0.018 |
| Past/current treatments (%) | | | |
| Growth hormone treatment | 7 (88%) | 7 (64%) | 0.338 |
| Gonadotropin-releasing hormone analog | 8 (100%) | 6 (55%) | 0.045 |

Note. SRS = Silver-Russell syndrome; Adolescents aged < 18 years; Adults aged ≥ 18 years; SD = standard deviation; SDS = standard score or z-score; 11p15 LOM = loss of methylation on chromosome 11p15; mUPD7 = maternal uniparental disomy of chromosome 7; NH-CSS = the Netchine-Harblison Clinical Scoring System; IQR = interquartile range. ^a Analyses were performed using Fisher's exact tests for categorical variables, *t*-tests for continuous variables with normal distribution, and Mann-Whitney *U*-tests for continuous variables with non-normal distribution. ^b Several items of the NH-CSS items could not be assessed in adults. ^c For head circumference, *n* = 10 for the adults group.

Height, weight, and head circumference at birth were equivalent in adolescents and adults with SRS. At the time of the assessment, adolescents had a mean height SDS of -1.78 ($SD = 1.22$; range = -3.14 to 0.50). For the girls, the mean height SDS was -2.42 ($SD = 0.69$; range = -3.14 to -1.58). For the boys, the mean height SDS was -0.71 ($SD = 1.24$; range = -1.97 to 0.50). No significant differences were observed on mean SDS height, $t(2.33) = 0.08$, $p = .946$, between adolescents with 11p15 LOM ($n = 5$; $M = -1.74$, $SD = 0.74$) and adolescents with mUPD7 ($n = 3$; $M = -1.83$, $SD = 2.03$). The girls with 11p15 LOM ($n = 3$) had a mean height SDS of -2.03 ($SD = 0.61$; range = -2.72 to -1.58) and the girls with mUPD7 ($n = 2$) had a mean height SDS of -3.00 ($SD = 0.20$; range = -3.14 to -2.86). The boys with 11p15 LOM ($n = 2$) had a mean height SDS of -1.31 ($SD = 0.93$; range = -1.97 to -0.66) and the boy with mUPD7 had a height SDS of 0.50 .

Their mean final height SDS of adults with 11p15 LOM was -2.50 ($SD = 0.59$; range = -3.27 to -1.30). The majority (82%) had a height SDS below -2 SDS. For the women, the mean final height SDS was -2.71 ($SD = 0.55$; range = -3.27 to -2.20). For the men, the mean final height SDS was -2.37 ($SD = 0.62$; range = -3.03 to -1.30). The mean final height SDS of adults who had received GH treatment ($n = 7$) was -2.72 ($SD = 0.38$; range = -3.27 to -2.2): -2.85 ($SD = 0.57$; range = -3.27 to -2.2) for the women ($n = 3$) and -2.63 ($SD = 0.20$; range = -2.82 to -2.35) for the men ($n = 4$). The mean final height SDS of adults who had received both GH and GnRHa treatments ($n = 5$) was -2.54 ($SD = 0.26$; range = -2.82 to -2.2): -2.63 ($n = 4$; $SD = 0.20$; range = -2.82 to -2.35) for the men and -2.63 for the woman.

3.2. Psychosocial and behavioral profiles

3.2.1. Self-esteem and anxiety

On the CSEI, the adolescents with SRS ($M = 41.88$, $SD = 5.94$) and control adolescents ($M = 37.86$, $SD = 5.96$) did not differ on the total score, $t(13) = 1.31$, $p = .214$. Descriptive statistics showed that the mean score on the social subscale ($M = 6.38$, $SD = 1.41$) was lower than the mean score on either the family subscale ($M = 7.63$, $SD = 0.52$) or the academic subscale ($M = 6.88$, $SD = 1.25$) in adolescents with SRS. The Mann-Whitney test did not reveal any significant difference between adolescents with SRS ($M = 3.13$, $SD = 0.83$) and control adolescents ($M = 2.29$, $SD = 2.06$) on the lie subscore, $U = 22$, $p = .513$. For adolescents with SRS, the total self-esteem score was correlated with neither height, $r(8) = -.05$, $p = .912$, nor weight, $\rho(8) = -.29$, $p = .501$. Surprisingly, a positively correlation was observed between the

total self-esteem score and the NH-CSS score, $\rho(8) = .72, p = .045$. A significant difference was also found between adolescents with 11p15 LOM ($n = 5; M = 45.60, SD = 3.21$) and adolescents with mUPD7 ($n = 3; M = 35.67, SD = 3.21$), $t(6) = 4.24, p = .005, d = 3.09$ (large effect size),

Descriptive statistics showed that adults with SRS ($n = 11; M = 36.73, SD = 7.42$) had a lower mean total self-esteem score than control adults ($n = 10; M = 39.80, SD = 7.27$). However, this difference was not significant, $t(19) = 0.96, p = .351$. Five adults with SRS (45%) nevertheless had a total self-esteem score of 33 or less, indicating very low self-esteem. As with the adolescents with SRS, descriptive statistics showed that the mean score on the social subscale ($M = 5.82, SD = 1.17$) was lower than the mean scores on the family ($M = 6.73, SD = 1.85$) and professional ($M = 6.45, SD = 1.69$) subscales in adults with SRS. A difference of borderline significance was observed between adults with SRS ($M = 3.18, SD = 1.60$) and control adults ($M = 1.90, SD = 1.20$) on the lie subscore, $t(19) = 2.06, p = .053, d = 0.90$ (large effect size). This difference suggests that adults with SRS were more defensive when answering the questionnaire than control adults. For adults with SRS, the total self-esteem score was not correlated with either height, $r(11) = .12, p = .718$, weight, $r(11) = -.27, p = .429$, or NH-CSS score, $\rho(11) = -.27, p = .423$. However, there was a difference in the mean total self-esteem score between adults who had received GnRHa treatment ($n = 6; M = 41.83, SD = 4.88$) and those who had not ($n = 5; M = 30.60, SD = 4.67$), $F(3, 7) = 13.49, p = .008, \eta_p^2 = 0.66$ (large effect size). Adults who had not received GH treatment had a lower mean total self-esteem score ($n = 4; M = 32.25, SD = 8.96$) than those who had ($n = 7; M = 39.29, SD = 5.53$). However, this difference was not significant, $F(3, 7) = 0.18, p = .688$. The interaction between GH and GnRHa was not significant, $F(3, 7) = 2.55, p = .154$.

Regarding STAI scores, no difference was observed between adolescents with SRS ($M = 39.63, SD = 5.10$) and control adolescents ($M = 42.86, SD = 6.89$) on state anxiety, $t(13) = 1.04, p = .316$, but a difference was observed on trait anxiety, $t(13) = 3.23, p = .007, d = 1.67$ (large effect size). Adolescents with SRS ($M = 31.75, SD = 6.56$) had a lower mean trait anxiety score than control adolescents ($M = 42.57, SD = 6.37$), indicating that they were less anxious than their peers. No difference was observed between adults with SRS ($M = 50.73, SD = 11.26; M = 46.09, SD = 11.38$) and control adults ($M = 46.27, SD = 4.71; M = 46.55, SD = 7.53$) on either state, $t(13.40) = 1.21, p = .247$, or trait, $t(20) = 0.11, p = .913$, anxiety. However, two adults with SRS had high trait anxiety scores.

3.2.2. Quality of life

The adolescents with SRS and control adolescents did not differ on any of the WHOQOL-BREF domains and items (see Table 2), except for satisfaction with health, $t(13) = 2.71, p = .018, d = 1.40$ (large effect size). Adolescents with SRS ($M = 3.50, SD = 0.53$) had a significantly lower mean overall health satisfaction score than control adolescents ($M = 4.43, SD = 0.79$). The overall health satisfaction score was not correlated with either height, $r(8) = .27, p = .524$, weight, $\rho(8) = .33, p = .429$, or NH-CSS score, $\rho(8) = .12, p = .778$. There were no significant differences between adolescents with 11p15 LOM ($M = 3.60, SD = 0.55$) and adolescents with mUPD7 ($M = 3.33, SD = 0.58$), $t(6) = 0.65, p = .537$.

Table 2.

Comparison of WHOQOL-BREF scores for adolescent and adult participants with SRS and controls.

| Mean (SD) | Adolescents with SRS (n = 8) | Adolescents without SRS (n = 7) | p-value ^a | Adults with SRS (n = 11) | Adults without SRS (n = 11) | p-value ^a |
|--|------------------------------|---------------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------|
| Physical health | 84.63 (13.15) | 85.86 (13.31) | 0.860 | 80.82 (8.15) | 79.64 (11.68) | 0.786 |
| Psychological health | 78.13 (14.21) | 65.29 (18.89) | 0.157 | 62.82 (18.29) | 70.64 (11.00) | 0.239 |
| Social relationships | 75.00 (15.88) | 72.29 (17.20) | 0.756 | 62.55 (10.17) | 76.91 (12.16) | 0.007 |
| Environment | 91.50 (9.44) | 86.86 (16.41) | 0.506 | 77.36 (15.93) | 77.45 (13.55) | 0.989 |
| Item 1 : perception of quality of life | 4.63 (0.52) | 4.29 (0.76) | 0.323 | 4.18 (0.40) | 4.18 (0.60) | 0.966 |
| Item 2 : satisfaction with health | 3.50 (0.53) | 4.43 (0.79) | 0.018 | 3.73 (0.90) | 3.82 (0.87) | 0.804 |

Note. SD = standard deviation; SRS = Silver-Russell syndrome; SD = standard deviation; ^aAnalyses were performed using *t*-tests for continuous variables with normal distribution, and Mann-Whitney *U*-tests for continuous variables with non-normal distribution.

The adults with SRS ($M = 62.55, SD = 10.17$) had a significantly lower mean social relationships subscore than control adults ($M = 79.91, SD = 12.16$), $t(20) = 3.00, p = .007, d = 1.28$ (large effect size). For adults with SRS, this subscore was correlated with neither height, $\rho(11) = .27, p = .424$, weight, $\rho(11) = -.38, p = .254$, nor NH-CSS score, $\rho(11) = -.22, p = .506$. A difference of borderline significance was observed between adults who had

received GnRHa treatment ($n = 6$; $M = 67.83$, $SD = 9.22$) and those who had not ($n = 5$; $M = 56.20$, $SD = 7.76$), $F(3,7) = 4.72$, $p = .066$, $\eta_p^2 = 0.40$ (large effect size) on the mean social relationships subscore. No significant difference was observed between the adults who had not received GH treatment ($n = 4$; $M = 59.25$, $SD = 10.87$) and those who had ($n = 7$; $M = 64.43$, $SD = 10.10$), $F(3, 7) = 0.06$, $p = .816$. The interaction between GH and GnRHa was non-significant, $F(3, 7) = 1.21$, $p = .309$. Moreover, the social relationships subscore was positively correlated with the total self-esteem score, $\rho(11) = .62$, $p = .044$. Descriptive statistics showed that adults with SRS ($M = 62.82$, $SD = 18.29$) had a lower mean psychological health subscore than control adults ($M = 70.64$, $SD = 11.00$). However, this difference was not significant, $t(20) = 1.21$, $p = .239$.

3.2.3. Behavioral and emotional problems

Table 3 shows the mean scores on the CBCL subscales for the two groups of adolescents. A Welch's t -test showed that adolescents with SRS ($M = 59.75$, $SD = 7.98$) had a higher mean thought problems subscore than control adolescents ($M = 51.86$, $SD = 2.85$), $t(8.97) = 2.61$, $p = .028$, $d = 1.32$ (large effect size). However, for this scale and the others, the mean scores of adolescents with SRS were not clinically significant (scores < 65) according to the test manual (Achenbach & Rescorla, 2001). For adolescents with SRS, the thought problems subscore was not correlated with neither height, $r(8) = .19$, $p = .655$, nor weight, $\rho(8) = .42$, $p = .301$. A correlation between the thought problems subscore and the NH-CSS score suggested that the two were negatively associated. However, this correlation was not significant, $\rho(8) = -.64$, $p = .086$. Welch's t -test indicated that adolescents with 11p15 LOM ($n = 5$; $M = 55.60$, $SD = 7.13$) had a lower mean thought problems subscore than adolescents with mUPD7 ($n = 3$; $M = 66.67$, $SD = 2.52$), $t(5.37) = 3.16$, $p = 0.023$, $d = 2.07$ (large effect size). At the individual level, four adolescents with SRS had borderline clinical scores (65-69) for somatic complaints, social problems, thought problems, and/or attention problems. One these four teenagers had a Withdrawn/Depressed subscore within the clinical range (≥ 70).

Table 3.*Comparison of CBCL scores for age subgroups of adolescents with SRS and controls.*

| Mean (SD) | Adolescents with SRS (<i>n</i> = 8) | Adolescents without SRS (<i>n</i> = 7) | p-value ^a |
|----------------------------|---|--|----------------------|
| CBCL subscales | | | |
| Anxious/Depressed | 51.88 (3.40) | 52.57 (3.82) | 1.000 |
| Withdrawn | 55.25 (6.78) | 53.43 (3.26) | 0.906 |
| Somatic complaints | 56.75 (7.15) | 53.43 (6.80) | 0.314 |
| Social problems | 54.00 (6.55) | 52.71 (4.11) | 0.668 |
| Thought problems | 59.75 (7.98) | 51.86 (2.85) | 0.028 |
| Attention problems | 54.63 (5.73) | 51.14 (1.95) | 0.127 |
| Rule-breaking behavior | 53.13 (4.55) | 52.14 (4.38) | 0.165 |
| Aggressive behavior | 51.50 (2.39) | 52.14 (3.39) | 0.950 |
| CBCL Total problems | 50.38 (8.07) | 44.14 (9.67) | 0.144 |
| CBCL Internalizing | 51.00 (9.32) | 47.71 (10.37) | 0.529 |
| CBCL Externalizing | 49.13 (5.19) | 44.86 (10.99) | 0.343 |

Note. SD = standard deviation; SRS = Silver-Russell syndrome. ^a Analyses were performed using *t*-tests or Welch's *t*-test for continuous variables with normal distribution, and Mann-Whitney *U*-tests for continuous variables with non-normal distribution.

Adults with SRS did not differ on the different ABCL subscales (see Table 4). As before, mean subscores were not clinically significant (scores < 65) according to the test manual (Achenbach, 2003). However, at the individual level, four adults with SRS had borderline clinical or pathological scores. For example, two adults had clinical scores on the Anxious/Depressed subscale, and one had a borderline clinical score on this subscale.

Table 4.*Comparison of ABCL scores for age subgroups of adults with SRS and controls.*

| Mean (SD) | Adults with SRS (<i>n</i> = 11) | Adults without SRS (<i>n</i> = 10) | p-value ^a |
|----------------------------|-------------------------------------|--|----------------------|
| ABCL subscales | | | |
| Anxious/Depressed | 58.09 (8.28) | 55.70 (7.29) | 0.392 |
| Withdrawn | 58.64 (5.30) | 55.00 (4.22) | 0.100 |
| Somatic complaints | 57.36 (7.65) | 52.80 (4.61) | 0.150 |
| Thought problems | 52.82 (4.62) | 53.90 (4.84) | 0.610 |
| Attention problems | 57.91 (4.04) | 54.90 (4.68) | 0.130 |
| Aggressive behavior | 54.18 (4.85) | 54.10 (4.36) | 0.971 |
| Rule-breaking behavior | 52.82 (3.49) | 55.80 (4.39) | 0.100 |
| Intrusive | 56.73 (7.43) | 57.80 (3.16) | 0.321 |
| ABCL Total problems | 54.00 (7.55) | 52.50 (5.42) | 0.273 |
| ABCL Internalizing | 57.73 (9.41) | 51.70 (10.61) | 0.184 |
| ABCL Externalizing | 51.09 (9.59) | 54.60 (5.02) | 0.314 |

Note. SD = standard deviation; SRS = Silver-Russell syndrome. ^a Analyses were performed using *t*-tests or Welch's *t*-test for continuous variables with normal distribution, and Mann-Whitney *U*-tests for continuous variables with non-normal distribution.

4. Discussion

Previous studies had shown that individuals with SRS can have psychosocial and behavioral difficulties (e.g., Ballard et al., 2019, 2021; Garcia et al., 2012; Karher & Banda, 2017; Plotts & Livermore, 2007). The objective of the present study was to confirm these observations and to explore factors that may be associated with these difficulties.

Contrary to our assumptions, WHOQOL-BREF, CSEI, STAI, and CBCL/ABCL scores showed that overall, adolescents and adults with SRS had similar scores to controls. Adolescents and adults with SRS exhibited different difficulties. Regarding the WHOQOL-BREF, scores on the item concerning the perceived quality of life showed that adolescents and adults with SRS felt they had a good or very good quality of life. This result is similar to that of a previous study of a cohort of adolescents and adults (Lokulo-Sodipe et al., 2020). In terms of satisfaction with their health, adolescents with SRS had lower satisfaction than their peers of the same age. Teenagers with SRS still have to undergo many treatments, such as GH and/or GnRHa, orthodontic treatments, and even gastrostomy, which may give them a different

perception of their health. No such difference was observed between the adult groups. However, adults with SRS reported a lower quality of life in the domain of social relationships than control adults. This result is consistent with the finding of a recent study in which adults reported difficulties forming social relationships, and more specifically romantic relationships (Ballard et al., 2019).

A difference on the CBCL thought problems subscore was also observed between the adolescent groups, but not between the adult groups. Adolescents with SRS had higher scores than control adolescents, including difficulties with obsessive thoughts or picking parts of the body. Interestingly, the higher this subscore, the lower the NH-CSS score. Thus, it is not surprising that adolescents with mUPD7 had a higher score on this subscale than adolescents with 11p15 LOM. Individuals with mUPD7 typically have lower NH-CSS scores, as they have a less frequently with the clinical features of SRS (e.g., they tend to have greater birth height and weight, and no asymmetry) than those with 11p15 LOM (Azzi et al., 2015; Wakeling et al., 2017). However, they have more frequently exhibit neurocognitive and behavioral disorders (e.g., Lane et al., 2020; Wakeling et al., 2010). Our results are consistent with this, as the adolescents with mUPD7 in our group, seemed to be emotionally and behaviorally less robust (e.g., thought problems, less self-confidence). In the light of these results, it seems important to offer appropriate care and support to these adolescents. In addition to the characteristics of the syndrome, the associated cognitive and behavioral difficulties may weaken their self-esteem. Psychological support may therefore be all the more necessary for adolescents with this molecular anomaly.

While it seems important to be alert to the psychosocial difficulties that adolescents with mUPD7 may experience, individuals with 11p15 LOM should not be overlooked. Although no difference was found between the adult groups, except for the quality of life in the domain of social relationships, considerable interindividual variability was observed in adults with 11p15 LOM. Several adults with 11p15 LOM had very low self-esteem, high trait anxiety, and clinical scores on the ABCL Anxious/Depressed subscale. The psychosocial difficulties experienced by these individuals may have emerged in adulthood, but may also have dated from childhood or adolescence and become more pronounced in adulthood. Most of these adults did not receive any early multidisciplinary care (including psychological support) during childhood or adolescence. They generally ceased to benefited from medical follow-up once they reached adulthood, as this support generally stopped when GH treatment came to an end. As Ballard et al. (2019) point out, adults may therefore experience difficulties when specialist care ceases.

Our results underscore the importance of psychosocial assessment and psychological support at different life stages (childhood, adolescence, adulthood), as well as support during the transition from pediatric to adult services, to limit or manage potential psychosocial difficulties. If this is not already the case, it may be appropriate to refer adults to patient support groups.

Regarding the factors associated with our results, the height and weight of our participants with SRS did not appear to explain the observed differences. Lokulo-Sodipe et al. (2020) reported the same results regarding height, weight, and data related to life satisfaction, disability, and quality of life. The growth data in our groups were similar to those reported in their cohort of adolescents and adults. However, these authors found an association between the quality of life score and BMI, a factor we did not investigate in our study. Like Lokulo-Sodipe et al. (2020), we also failed to observe a difference between adults who had received GH treatment and those who had not on the different variables. GnRHa treatment unexpectedly had a greater effect. Children with SRS may begin central puberty at a relatively early age, which can be delayed or slowed by GnRHa treatment. Its use in combination with GH treatment is recommended in some cases, to increase the growth potential of children with SRS (e.g., Smeets et al., 2016; Wakeling et al., 2017). In our study, the total self-esteem score did not seem to be influenced by the combination of GH and GnRHa-only by GnRHa treatment. Adults who had received GnRHa treatment had higher self-esteem than those who had not. One possible explanation is that going through early puberty in childhood/adolescence may weaken self-esteem. Several studies have suggested that adolescents with central precocious puberty or early puberty (without SRS) experience social and behavioral problems (for a review, see Williams et al., 2018). The feeling of being different that was reported by adolescents with SRS in Ballard et al. (2021)'s study may be reinforced by the bodily changes inherent to puberty. However, to support and confirm this hypothesis, we would have needed to collect the age at onset of pubertal signs in our adults with SRS. Although further studies are needed to confirm this result, it is still an original contribution to the literature.

One limitation of the present study is the small size of our groups. Given that SRS is a rare syndrome, our sample size can be considered satisfactory, but studies with larger cohorts are nevertheless to confirm our result and to explore deeper the large interindividual variability. Furthermore, our analyses concerning the relationship between phenotype and genotype could only be performed in the groups of adolescents with SRS, as we were unable to recruit adults

with mUPD7. Future studies should try to include more participants with this molecular anomaly. The unequal size of the groups was also a limitation. In addition, to better study the effect of treatments on the psychosocial profile of participants, it would be interesting to consider the age of onset and duration of treatments. These may have been very different between the adolescents and adults in our study. Another limitation relates to the cross-sectional study design. A longitudinal study would have allowed us to provide a causal interpretation of the observed associations and gain a better understanding of the difficulties encountered by the clinical population. Moreover, tomorrow's adolescents and adults may exhibit different difficulties from those exhibited by the adolescents and adults in the present study, insofar as the management of the syndrome has improved considerably in recent years, as knowledge about SRS has increased and a consensus on its management has established (Wakeling et al., 2017). In this study, adolescents and adults did not already appear to have received the same management: adolescents did appear to receive early multidisciplinary care. It would therefore be interesting to launch a longitudinal study tracking children and adolescents up to adulthood. Currently, children may receive better management than the adolescents of our group (e.g., optimization of the duration of treatments, psychological care).

In summary, this study has several implications for the care of adolescents and adults with SRS. In particular, it is one of the first to assess the psychosocial profile of individuals with SRS. Our result showed that overall, the adolescents and adults with SRS had similar scores to controls, despite high interindividual variability within the groups. A phenotype-genotype association was also observed for social and behavioral problems, such that adolescents with mUPD7 had more problems. In adults, scores were not associated with either height, weight, NH-CSS score, or GH treatment, although they did appear to be associated with GnRHa treatment. Early intervention and multidisciplinary care (including psychological support) right up to adulthood are needed for this population, to cope with potential psychosocial problems.

Ethics approval and consent to participate

This study involving human participants was reviewed and approved by the ethics committee of Rennes University Hospital, France (no. 15.123, 29 December 2015). It was also conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants (and their parents in the case of adolescents) provided their written informed consent to participate in this study.

Acknowledgments

We thank the participants and their families for their enthusiastic participation. We also thank the “Association Française des Familles touchées par le Syndrome de Silver-Russell et des personnes nées Petites pour l’Age Gestationnel et leurs amis” and the “Association Grandir” patient support groups for their contributions.

Funding

This work was supported by Bretagne Atlantique Ambition, Rennes Mother and Baby Institute, and University of Rennes 2. The funding bodies had no role in the design of the study, collection, analysis, or interpretation of the data, or the writing of the manuscript.

Declaration of competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. 2001. Manual for the ASEBA School-Age Forms and Profiles, Burlington, VT: University of Vermont, Research Centre for Children Youth and Families.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. 2003. Manual for the ASEBA Adult Forms and Profiles for Ages 18-59: Adult Self-Report, Adult Behavior Checklist. An Integrated System of Multi-Informant Assessment. Burlington, VT: University of Vermont, Research Centre for Children Youth and Families.

- Azzi, S., Salem, J., Thibaud, N., Chantot-Bastaraud, S., Lieber, E., Netchine, I., Harbison, M.D., 2015. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. *J. Med. Genet.* 52 (7), 446–453. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102979>
- Ballard, L.M., Jenkinson, E., Byrne, C.D., Child, J.C., Davies, J.H., Inskip, H., Lokulo-Sodipe, O., Mackay, D.J.G., Wakeling, E.L., Temple, I.K., Fenwick, A., 2019. Lived experience of Silver-Russell syndrome: Implications for management during childhood and into adulthood. *Arch. Dis. Child.* 104 (1), 76–82. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-314952>
- Ballard, L.M., Jenkinson, E., Byrne, C.D., Child, J.C., Inskip, H., Lokulo-Sodipe, O., Mackay, D.J.G., Wakeling, E.L., Davies, J.H., Temple, I.K., Fenwick, A., 2021. Experiences of adolescents living with Silver-Russell syndrome. *Arch. Dis. Child.* <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321376>
- Burgevin, M., Lacroix, A., Brown, G., Mikaty, M., Coutinho, V., Netchine, I., Odent, S., 2021. Intellectual functioning in Silver-Russell syndrome: First study in adults. *Appl. Neuropsychol. Adult.* 28 (4), 391–402. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1644643>
- Chou, J.H., Roumiantsev, S., Singh, R., 2020. PediTools electronic growth chart calculators: Applications in clinical care, research, and quality improvement. *J. Med. Internet. Res.* 22, e16204. <https://doi.org/10.2196/16204>
- Coopersmith, S. 1984. SEI : Inventaire d'estime de soi de Coopersmith, Forme scolaire et adulte. Pearson France-ECPA.
- Garcia, P.F., Salvador, K.K., Moraes, T.F.D., Feniman, M.R., Crenitte, P.A.P., 2012. Processamento auditivo, leitura e escrita na síndrome de Silver-Russell: Relato de caso [Auditory processing, reading, and writing in Silver-Russell syndrome: Case study]. *Rev. Soc. Bras. Fonoaudiol.* 17, 101–105. <https://doi.org/10.1590/S1516-80342012000100018>
- Karher, K., Banda, I., 2017. Behavioral problems in Silver–Russell syndrome – Case report. *Eur. Psychiatry.* 41, S445. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.458>
- Lane, C., Robinson, L., Freeth, M. 2020. Autistic traits and cognitive abilities associated with two molecular causes of Silver-Russell syndrome. *J Abnorm. Psychol.* 129(3), 312-319. <https://doi.org/10.1037/abn0000481>

- Lokulo-Sodipe, O., Ballard, L., Child, J., Inskip, H.M., Byrne, C.D., Ishida, M., Moore, G.E., Wakeling, E.L., Fenwick, A., Mackay, D.J.G., Davies, J.H., Temple, I.K., 2020. Phenotype of genetically confirmed Silver-Russell syndrome beyond childhood. *J. Med. Genet.* 57 (10), 683–691. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106561>
- Netchine, I., Rossignol, S., Dufourg, M.-A., Azzi, S., Rousseau, A., Perin, L., Houang, M., Steunou, V., Esteva, B., Thibaud, N., Raux Demay, M.-C., Danton, F., Petriczko, E., Bertrand, A.-M., Heinrichs, C., Carel, J.-C., Loeuille, G.-A., Pinto, G., Jacquemont, M.-L., Gicquel, C., Cabrol, S., Le Bouc, Y., 2007. 11p15 Imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver Syndrome: Clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92 (8), 3148–3154. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0354>
- Plotts, C.A., Livermore, C.L., 2007. Russell-Silver Syndrome and nonverbal learning disability: A case study. *Appl. Neuropsychol.* 14 (2), 124–134. <https://doi.org/10.1080/09084280701322684>
- Smeets, C. C. J., Zandwijken, G. R. J., Renes, J. S., Hokken-Koelega, A. C. S. 2016. Long-Term results of GH treatment in Silver-Russell syndrome (SRS): Do they benefit the same as non-SRS short-SGA? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101, 2105-2112. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4273>
- Spielberger, C. D. 1993. *Inventaire d'anxiété état-trait (Forme Y)*. Pearson France-ECPA.
- The jamovi project. 2021. Jamovi (version 1.6.23.0) [computer software]. Retrieved from: <https://www.jamovi.org>
- Wakeling, E. L., Amero, S. A., Alders, M., Bliiek, J., Forsythe, E., Kumar, S., Lim, D. H., MacDonald, F., Mackay, D. J., Maher, E. R., Moore, G. E., Poole, R. L., Price, S. M., Tangeraas, T., Turner, C. L. S., Haelst, M. M. V., Willoughby, C., Temple, I. K., Cobben, J. M. 2010. Epigenotype–phenotype correlations in Silver–Russell syndrome. *J. Med. Genet.* 47(11), 760-768. <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.079111>
- Wakeling, E.L., Brioude, F., Lokulo-Sodipe, O., O’Connell, S.M., Salem, J., Bliiek, J., Canton, A.P.M., Chrzanowska, K.H., Davies, J.H., Dias, R.P., Dubern, B., Elbracht, M., Giabicani, E., Grimberg, A., Grønskov, K., Hokken-Koelega, A.C.S., Jorge, A.A., Kagami, M., Linglart, A., Maghnie, M., Mohnike, K., Monk, D., Moore, G.E., Murray, P.G., Ogata, T., Petit, I.O., Russo, S., Said, E., Toumba, M., Tümer, Z., Binder, G., Eggermann, T., Harbison, M.D., Temple, I.K., Mackay, D.J.G., Netchine, I., 2017. Diagnosis and

management of Silver–Russell syndrome: First international consensus statement. *Nat. Rev. Endocrinol.* 13 (2), 105–124. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.138>

Weng, H.-J., Niu, D.-M., Turale, S., Tsao, L.-I., Shih, F.-J., Yamamoto-Mitani, N., Chang, C.-C., Shih, F.-J., 2012. Family caregiver distress with children having rare genetic disorders: A qualitative study involving Russell-Silver syndrome in Taiwan. *J. Clin. Nurs.* 21 (1-2), 160–169. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2010.03583.x>

WHOQOL GROUP. 1998. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol. Med.* 28 (3), 551-558. <https://doi.org/10.1017/S0033291798006667>

Williams, V., Soliman, A., Barrett, A., Klein, K. 2018. Review and evaluation of patient-centered psychosocial assessments for children with central precocious puberty or early puberty. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 31 (5), 485-495. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0465>

Discussion générale

En France, les maladies rares constituent un enjeu de santé publique majeur avec plus de trois millions de personnes touchées par une maladie rare. De par leur caractère rare et unique, ces maladies souffrent généralement de connaissances limitées. Le SSR, une maladie (épi)génétique rare caractérisée par l'association de différentes caractéristiques cliniques, ne déroge pas à ce constat. En effet, si de nombreuses avancées ont été réalisées ces dernières années concernant les connaissances médicales relatives au SSR, des manques subsistent quant au phénotype cognitif et psychosocial des individus porteurs de ce syndrome. Pourtant, ces connaissances pourraient permettre une meilleure compréhension du syndrome et contribuer à définir des stratégies préventives, thérapeutiques et médico-sociales mieux adaptées pour améliorer la prise en charge des personnes porteuses d'un SSR. Ainsi, l'objectif de cette thèse était double. D'une part, il s'agissait d'étudier les particularités cognitives (études 1 et 2), psychologiques et comportementales (étude 3) des adolescents et adultes ayant un SSR. D'autre part, il s'agissait d'identifier les facteurs pathologiques et sociodémographiques associés à ces particularités. Il s'agissait notamment de confronter ces particularités au type d'anomalie moléculaire, au score du NH-CSS, aux traitements médicamenteux, et aux paramètres de croissance (e.g., taille, poids).

5.1. Un phénotype cognitif unique ?

Dans notre cohorte, aucun adolescent ni adulte ayant un SSR ne présentait une déficience intellectuelle. En moyenne, ils présentaient une efficacité intellectuelle normale, dans la zone moyenne pour les adultes et moyenne forte pour les adolescents ayant un SSR. Aucun fléchissement du niveau intellectuel n'a été objectivé par rapport aux données normatives des tests utilisés (étude 1) ou à un groupe contrôle constitué d'adolescents et d'adultes du même âge, du même niveau d'études et du même niveau d'études des parents (étude 2). La distribution de l'efficacité intellectuelle de l'ensemble du groupe, adolescents et adultes compris, toutes anomalies moléculaires confondues, semblait similaire à celle de la population générale. L'ensemble de ces résultats peuvent donc être considérés comme rassurants pour les familles et professionnels de santé, car ils permettent notamment de mettre en évidence un réel potentiel intellectuel chez les personnes ayant un SSR. Cette recherche était la première, à notre

connaissance, à avoir étudié le fonctionnement intellectuel d'adolescents et d'adultes ayant un SSR confirmé sur des bases moléculaires (Burgevin et al., 2021).

Les analyses inter-indices ont mis en évidence des différences en faveur de l'ICV chez les adultes ayant un SSR mais les résultats tendaient également dans ce sens chez les adolescents. Cet indice semble donc constituer un point fort du profil intellectuel des personnes ayant un SSR. Cependant, la littérature étant inconstante sur ce point (e.g., Lai et al., 1994 ; Lane et al., 2020 ; Patti et al., 2016, 2020), d'autres investigations semblent nécessaires. Les analyses réalisées au niveau inter-indice ne permettaient pas d'étayer l'hypothèse de la présence de déficits cognitifs dans ce syndrome. Cependant, une évaluation neuropsychologique plus exhaustive a mis en évidence des difficultés cognitives et des difficultés d'apprentissage chez les adolescents et adultes porteurs d'un SSR qui ne s'exprimaient pas de la même manière dans les deux sous-groupes d'âge. Ce résultat suggère un phénotype cognitif différencié entre les adolescents et les adultes porteurs d'un SSR.

5.1.1. Phénotype cognitif des adolescents

Les adolescents porteurs d'un SSR présentaient une efficacité intellectuelle dans la zone moyenne forte. L'évaluation neuropsychologique ne mettait pas en évidence de difficulté cognitive majeure dans ce groupe. Autrement dit, les adolescents ayant un SSR présentaient globalement des performances similaires aux adolescents contrôles. Seul le score de copie de figure de Rey était altéré. Les performances amoindries étaient dues à des imprécisions (e.g., longueur d'un trait trop petit) ou des oublis de petits éléments (e.g., une petite barre oubliée) sauf chez une personne où les difficultés étaient plus importantes. Les difficultés observées à cette épreuve ne semblaient pas résulter de difficultés visuo-spatiales au regard des scores réalisés aux subtests Cubes et Puzzles visuels. Il pourrait être intéressant d'analyser le type de reproduction (e.g., construction sur l'armature, juxtaposition de détails ; Osterrieth, 1944) ou de proposer dans une étude future une reproduction avec une aide dite « programme par étapes » (Van der Linden & al., 2000) afin de déterminer la place des fonctions exécutives, et particulièrement de la planification, dans les difficultés observées à cette épreuve. En effet, une copie débutant par un détail puis continuant par une reproduction de proche en proche pourrait faire penser à des difficultés de planification, d'organisation ou de résolution de problème selon Rey (1959). Par ailleurs, il pourrait également être intéressant de réaliser un bilan psychomoteur plus exhaustif afin d'investiguer la sphère motrice chez ces adolescents.

Des retards moteurs ayant été observés pendant la petite enfance (e.g., Noeker & Wollmann, 2004 ; Wakeling et al., 2010), des difficultés de motricité fine pourraient avoir perduré jusqu'à l'adolescence et peut-être expliquer ces résultats. Dans ce groupe, seul un adolescent présentait un trouble des apprentissages connus, soit 13% des adolescents du groupe. Néanmoins, il nous semble important de souligner que l'ensemble de ces résultats sont une nouvelle fois rassurants pour les familles.

5.1.2. Phénotype cognitif des adultes

Dans cette recherche, les adultes porteurs d'un SSR présentaient une efficacité intellectuelle dans la zone moyenne. Cependant, une grande variabilité inter-individuelle était observée dans ce groupe constitué uniquement de personnes ayant un défaut de méthylation du locus *IGF2/H19* dans la région 11p15. Le quotient intellectuel allait de la zone supérieure à la zone limite pour trois personnes. Cette variabilité chez les individus présentant cette anomalie moléculaire était aussi observée dans la littérature (e.g., Lane et al., 2020). Celle-ci pourrait peut-être s'expliquer par la présence de troubles cognitifs chez certains adultes.

Une évaluation neuropsychologique plus exhaustive a mis en évidence des difficultés cognitives chez les adultes porteurs d'un SSR. L'épreuve Cubes était notamment altérée chez les adultes ayant un SSR, suggérant de possibles perturbations visuo-spatiales et visuo-constructives. Les faibles résultats (non significatifs) aux épreuves puzzles visuels et copie de figure de Rey pourraient également étayer cette hypothèse. Cependant, les capacités attentionnelles (visuelles) et les fonctions exécutives, notamment la planification, étant impliquées dans ces trois épreuves (Cognet & Bachelier, 2017), nous ne pouvons exclure l'hypothèse d'un trouble exécutif et/ou attentionnel. Cette hypothèse peut également être appuyée par les difficultés observées à l'épreuve Séquences lettres-chiffres, à l'indice de capacité de concentration et aux erreurs de confusion du d2-R. La lenteur de réalisation observée au TMT, partie A et partie B, pourraient également résulter de potentielles difficultés attentionnelles. Cette hypothèse est également renforcée par les plaintes exprimées par les adultes : 55% des adultes ayant un SSR exprimaient notamment des préoccupations concernant leur capacité d'attention. Ici, nous avons tendance à exclure des difficultés de vitesse de traitement, car les subtests Code et Symboles n'étaient pas altérés. Néanmoins, des investigations supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer ou non ces différentes hypothèses.

Dans ce groupe, deux adultes présentaient également un trouble spécifique des apprentissages connu depuis l'enfance/adolescence, soit 18% des adultes porteurs d'un SSR. La proportion des troubles des apprentissages dans ce groupe n'est pas négligeable et pourrait soutenir les impressions cliniques des professionnels de santé selon lesquelles les personnes ayant un SSR sont plus susceptibles de développer un trouble des apprentissages (Saal et al., 2019). Par ailleurs, des difficultés (non significatives) étaient relevées aux indices de l'indice de vitesse de lecture de l'Alouette-R et à l'indice de vitesse d'écriture du BHK ADO. Ces résultats suggéraient que les adultes ayant un SSR présentaient une vitesse de lecture et d'écriture plus lente par rapport aux adultes témoins. Les difficultés observées pourraient résulter, au cas par cas, de difficultés attentionnelles et/ou exécutives, de difficultés graphomotrices (pour le BHK-ADO), ou de difficultés imputables aux troubles des apprentissages (e.g., dyslexie). Des difficultés de lecture et d'écriture avaient déjà été décrites dans la littérature chez plusieurs enfants ayant un SSR clinique (e.g., Barbosa et al., 2006 ; Garcia et al., 2012 ; Lai et al., 1994).

5.2. Qu'en est-il du profil psychosocial ?

Globalement, les adolescents et les adultes porteurs d'un SSR estimaient avoir une bonne voire une très bonne qualité de vie, ce qui corrobore les données relevées dans une cohorte d'adolescents et d'adultes britanniques (Lokelo-Sodipe et al., 2020). Dans l'ensemble, les résultats des questionnaires d'estime de soi, d'anxiété et d'inventaire des problèmes émotionnels et comportementaux des adolescents et adultes porteurs d'un SSR étaient similaires à ceux des adolescents et adultes contrôles. Ces résultats sont une nouvelle fois rassurants pour les familles, car le SSR ne semble pas influencer de façon majeure ces aspects. Néanmoins, une variabilité inter-individuelle était observée et quelques différences ont été relevées. Une nouvelle fois celles-ci ne se manifestaient pas de la même façon dans nos sous-groupes d'âge.

5.2.1. Profil psychosocial des adolescents

Les adolescents porteurs d'un SSR étaient notamment moins satisfaits de leur santé que leurs camarades du même âge. À cet âge, les adolescents ayant un SSR ont encore de nombreux suivis médicaux (e.g., avec un endocrinologue, diététicien, gastro-entérologue, orthopédiste) et

traitements (e.g., GH et/ou GnRHa, orthodontique, voire pour certains d'une gastrostomie), ce qui pourrait leur donner une perception différente de leur santé par rapport à leurs pairs. Des différences à l'échelle de problèmes de pensées du CBCL ont également été retrouvées. Par rapport aux adolescents contrôles, les adolescents porteurs d'un SSR avaient davantage de pensées obsessionnelles ou de comportements répétitifs centrés sur le corps (e.g., se gratter la peau, s'arracher les cheveux). Une grande variabilité inter-individuelle était observée à cette échelle : cinq adolescents présentaient des scores non pathologiques tandis que trois autres avaient des scores qui se situaient dans la zone limite. Ces trois adolescents présentaient également des scores pathologiques ou dans la zone limite à d'autres échelles du CBCL (e.g., échelle de somatisation, échelle de repli sur soi, échelle de problèmes sociaux). Une évaluation psychologique plus exhaustive ainsi qu'un accompagnement psychologique pourraient être nécessaires chez ces adolescents. Les problèmes émotionnels et comportementaux observés pourraient occasionner une souffrance psychologique, mais aussi se répercuter sur la scolarité.

5.2.2. Profil psychosocial des adultes

Les adultes porteurs d'un SSR déclaraient comme les adolescents avoir une bonne qualité de vie. Selon l'OMS, la qualité de vie se définit comme « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement » (WHOQOL Group, 1994). En ce sens, la qualité de vie englobe différents domaines (e.g., santé physique, santé psychologique, relations sociales, environnement) évalués par le WHOQOL-BREF. Malgré une qualité de vie satisfaisante, les adultes porteurs d'un SSR présentaient une moins bonne qualité de vie que les adultes contrôles dans le domaine des relations sociales. Le score de santé psychologique était également moins élevé. Ces deux scores étaient également inférieurs aux données normatives de référence dans la population générale française (Baumann et al., 2010). Ces résultats semblent corroborer les observations d'une récente étude dans laquelle des adultes porteurs d'un SSR ont exprimé leurs difficultés à nouer des relations sociales et plus particulièrement des relations amoureuses (Ballard et al., 2019). Notre cohorte étant constituée principalement

de jeunes adultes célibataires, ces derniers pourraient s'inquiéter de ne pas avoir de relation amoureuse à cause de leur « différence ».

Par ailleurs, même si aucune différence n'a été trouvée entre les scores d'estime de soi, d'anxiété et des échelles de l'ABCL des adultes ayant un SSR et ceux des adultes contrôles, une grande variabilité inter-individuelle était observée. En effet, plusieurs adultes avaient une très faible estime de soi, une forte anxiété trait et des scores cliniques sur l'échelle « anxieux/dépressif ». Ces difficultés psychosociales rencontrées par ces adultes ont pu émerger à l'âge adulte, mais aussi dès l'enfance ou l'adolescence et s'être accentuées à l'âge adulte. La plupart de ces adultes n'avaient pas bénéficié d'une prise en charge multidisciplinaire précoce incluant notamment un soutien psychologique. Par ailleurs, plusieurs étaient en demande à l'âge adulte d'un accompagnement psychologique. Ces résultats soutiennent donc l'importance d'une évaluation psychosociale et d'un soutien psychologique aux différentes étapes de la vie (enfance, adolescence, âge adulte). Si toutes les personnes ayant un SSR ne présenteront pas le besoin d'être accompagné, elles devraient néanmoins avoir connaissance de cette possibilité. Si cela n'est pas déjà le cas, il pourrait être approprié d'orienter les adultes porteurs d'un SSR vers les associations de patients (e.g., Association Française des Familles touchées par le Syndrome de Silver-Russell et des personnes nées Petites pour l'Âge Gestationnel et leurs amis : AFIF SSR/PAG, Association Grandir) afin qu'ils puissent échanger avec d'autres personnes ayant ce syndrome et ainsi trouver un soutien supplémentaire.

Par ailleurs, comme le soulignent Ballard et al. (2019), la période de transition des services pédiatriques aux services adultes ou à la fin du suivi devrait également faire l'objet d'un potentiel accompagnement pour limiter de potentielles difficultés psychosociales. En effet, à l'âge adulte, plusieurs adultes et familles de notre groupe ont exprimé le fait de se sentir « démuni » face à l'arrêt du suivi du syndrome. Les difficultés liées à cette période de transition enfant-adulte ne sont pas uniques au SSR, mais communes à l'ensemble des maladies rares et maladies chroniques (Durieu, 2013). Ce sujet a notamment fait l'objet de l'axe 7 « Améliorer le parcours de soin » du 3^{ème} PNMR 2018-2022 et d'un travail des filières maladies rares. Un groupe inter-filières « transition » maladies rares a notamment travaillé sur ces questions et a

identifié des outils et projets pour faciliter cette transition (e.g., Groupe ETP – Transition Inter-Filière de Santé Maladies Rares, 2020)²¹.

5.3. Comment expliquer ces différents profils ?

Les difficultés cognitives, émotionnelles et comportementales observées étaient ainsi différentes chez les adolescents et les adultes ayant un SSR, suggérant deux profils différents. Globalement, les adultes semblaient présenter davantage de difficultés, notamment des difficultés cognitives. Les difficultés observées ne semblaient donc pas être une composante stable de ce syndrome ni s'inscrire dans un contexte de retard de développement, mais celles-ci pourraient être spécifiques à l'âge adulte. Pour tenter d'expliquer ces différences, deux pistes pourraient être explorées :

1) La première repose sur l'amélioration progressive de la prise en charge du SSR au cours de ces dernières années. En effet, les connaissances sur le SSR et sa prise en charge se sont considérablement améliorées. La majorité des adolescents de notre groupe a été suivie au centre de référence du SSR et a bénéficié d'une prise en charge précoce et multidisciplinaire du syndrome (e.g., endocrinologue, diététicien, gastro-entérologue, psychologue) par rapport aux adultes de notre groupe. Ainsi, la prise en charge des adolescents n'était pas uniquement focalisée sur l'amélioration de la taille finale, mais sur l'ensemble des problématiques auxquelles sont confrontées les personnes ayant un SSR (e.g., soutien nutritionnel, prévention de l'hypoglycémie, traitement du reflux gastro-œsophagien, correction du retard statural, prise en charge orthopédique et maxillo-faciale). Cette amélioration de l'état de santé général des patients pourrait avoir des répercussions positives sur le développement cognitif et psychologique des adolescents ayant un SSR et serait donc à investiguer.

Par exemple, les adolescents pourraient avoir bénéficié d'une meilleure prévention des hypoglycémies associées au SSR. Or, les hypoglycémies peuvent avoir un retentissement néfaste sur le développement cognitif (Wakeling et al., 2017). La majorité des adolescents porteurs d'un SSR avait également bénéficié d'un traitement par GH et GnRHa contrairement aux adultes de notre groupe. Par ailleurs, l'âge du début et la durée des traitements ont

²¹ Pour les patients, voir site internet transitionmaladiesrares.com et pour les professionnels de santé, voir le guide « Les 5 dimensions de la transition dans le champ des maladies rares ».

également pu être très différents entre les adolescents et les adultes porteurs d'un SSR. Or, les effets bénéfiques du traitement par GH sur la stature, la composition corporelle et l'appétit ou de la GnRHa sur la puberté sont bien connus dans le SSR (e.g., Smeets et al., 2016a, 2016b ; Wakeling et al., 2017). Des études portant sur d'autres syndromes génétiques, notamment le syndrome de Prader-Willi, suggèrent également des effets bénéfiques du traitement par GH sur le développement cognitif et moteur des patients (pour une revue, voir Passone et al., 2020), même si ces effets restent controversés (Deal et Rogol, 2020). Il pourrait donc être intéressant de recueillir des éléments précis concernant les épisodes d'hypoglycémie (e.g., fréquence, durée des épisodes) et les traitements médicamenteux (e.g., âge de début, durée des traitements) afin d'étudier les liens entre ces éléments et les profils cognitifs.

Pour prendre en considération l'amélioration de la prise en charge, il pourrait être intéressant de réaliser une étude longitudinale portant sur le profil cognitif et psychosocial d'enfants ayant bénéficié d'une prise en charge précoce et multidisciplinaire conforme aux recommandations du consensus sur le SSR (Wakeling et al., 2017). Cela permettrait d'étudier le phénotype cognitif et psychosocial dans le SSR d'une population ayant bénéficié d'une prise en charge semblable. Au regard de nos résultats, une évaluation des praxies, des capacités visuo-spatiales, de l'attention selon différentes modalités, des fonctions exécutives (e.g., planification et mémoire de travail) et des problèmes émotionnels et comportementaux, pourrait être pertinente dans une population pédiatrique.

2) La seconde piste repose sur une potentielle évolution du profil cognitif à l'âge adulte. Les différences observées pourraient par exemple s'expliquer par la présence de comorbidités métaboliques chez plusieurs adultes. En effet, certains de nos adultes porteurs d'un SSR présentaient un prédiabète ou un diabète sucré de type 2 avec une survenue relativement précoce. Le diabète sucré de type 2 a notamment été associé à une altération des fonctions cognitives (McCrimmon et al., 2012 ; S. Roy et al., 2015). Dans notre groupe, deux adultes avaient un diabète de type 2, tandis que d'autres présentaient également un risque de prédiabète, avec une résistance à l'insuline ou une glycémie à jeun élevée. Il serait donc intéressant de regarder les liens entre ces comorbidités et les difficultés observées chez les adultes. Une étude longitudinale permettrait également d'étudier l'effet de ces comorbidités sur le profil cognitif des adultes ayant un SSR à long terme.

5.4. L'anomalie moléculaire : un facteur de risque

Si les profils des adolescents et des adultes porteurs d'un SSR semblaient se différencier, les profils des adolescents ayant une hypométhylation de la région 11p15 et des adolescents ayant une mUPD7 semblaient également différents. En effet, l'ensemble de nos résultats suggèrent une potentielle corrélation entre le phénotype cognitif et comportemental et le génotype des adolescents. Les adolescents ayant une mUPD7 présentaient notamment un QIT moyen plus faible et des scores moyens plus faibles aux différentes épreuves (e.g., copie de figure de Rey, indices de l'Alouette-R et du BHK-ADO) que ceux ayant une épimutation 11p15. Cependant, ces différences n'étaient pas significatives. Les difficultés émotionnelles et comportementales semblaient également plus fréquentes chez les adolescents porteurs d'un SSR dû à une mUPD7. Ces résultats semblent corroborer les données de la littérature (e.g., Wakeling et al., 2010). L'anomalie moléculaire pourrait donc être un signe d'alerte de fragilités ou difficultés cognitives et comportementales potentielles. Il pourrait donc être important que les enfants ayant une mUPD7 soient vus régulièrement en consultation par un psychologue. En fonction des situations, une évaluation aux étapes importantes du développement et de la scolarité pourrait être recommandée. Celle-ci devrait comprendre une évaluation de l'efficacité intellectuelle, mais aussi une investigation plus exhaustive des fonctions cognitives (e.g., attention, capacités visuo-spatiales, motricité fine, fonctions exécutives) et des aspects socio-émotionnels (e.g., estime de soi, problèmes émotionnels et comportementaux).

5.5. Limites et perspectives de recherche

Nos travaux de recherche ne sont pas exempts de défauts et de limites²². L'une des principales limites de cette recherche porte sur le nombre et les caractéristiques des participants. Compte tenu du caractère rare du SSR, la taille de notre échantillon ($N = 19$) pourrait être considérée comme satisfaisante. Cependant, nos analyses portaient essentiellement sur des comparaisons de nos sous-groupes d'âge : comparaisons entre les adolescents ($n = 8$) et les adultes ($n = 11$) porteurs d'un SSR et les adolescents et les adultes contrôles. La taille réduite de nos échantillons limite donc la généralisation de nos résultats. Par ailleurs, l'un des objectifs

²² Plusieurs défauts et limites ont déjà été abordées dans les différentes discussions de ce document.

de nos travaux était d'étudier les liens entre le phénotype (cognitif et psychosocial) et le génotype de nos participants. Cependant, nos échantillons étaient constitués majoritairement de personnes ayant une hypométhylation de la région 11p15, anomalie moléculaire la plus fréquemment retrouvée dans le syndrome (identifiée dans 40 à 60% des cas selon Netchine et al., 2007). Seuls trois adolescents étaient porteurs d'un SSR dû à une mUPD7. La généralisation de nos résultats concernant les relations phénotype-génotype est donc une nouvelle fois limitée. Des études complémentaires avec des populations variées et de plus grands échantillons seraient nécessaires pour confirmer et généraliser nos résultats.

De plus, si nos travaux de recherche apportent des éléments de compréhension du phénotype cognitif et psychosocial du SSR, ils ouvrent également de nouvelles perspectives de recherche. À partir de nos résultats, nous proposons que les futures recherches se concentrent sur l'exploration des praxies, des capacités visuo-spatiales et de l'attention. Ces éléments ont été peu explorés dans notre étude, mais des difficultés dans l'un ou plusieurs de ces domaines pourraient expliquer les difficultés observées chez les adolescents et adultes porteurs d'un SSR de notre étude.

Par ailleurs, les futures recherches devraient utiliser une approche longitudinale. Cette approche nous semble essentielle pour appréhender une éventuelle évolution du profil cognitif et psychosocial des personnes ayant un SSR, mais aussi pour analyser les trajectoires individuelles développementales et les différents facteurs (facteurs de risque ou facteurs de protection) qui pourraient influencer ces trajectoires (e.g., traitements médicamenteux, prises en charge). En effet, comme le souligne Tardif (2017), les trajectoires développementales individuelles s'avèrent particulièrement intéressantes, car elles permettent « *de tenir compte de la diversité des signes cliniques s'organisant autour d'un noyau commun, mais aussi de la variabilité des profils développementaux de chaque individu, de leur évolution tout au long de la vie, et donc des changements susceptibles d'intervenir dans le processus développemental sous l'influence des interactions entre des facteurs endogènes, exogènes et des expériences interpersonnelles* » (p. 410).

Conclusion générale

Cette recherche, qui s'inscrivait au croisement entre le champ de la médecine et celui de la psychologie, est à notre connaissance le premier travail d'investigation en France, mais également au niveau international, à avoir exploré de façon aussi complète les caractéristiques cliniques, cognitives, psychologiques et comportementales des personnes ayant un SSR.

Notre travail a permis de mettre en évidence le potentiel intellectuel et les compétences cognitives des adolescents et adultes porteurs d'un SSR. Quelques difficultés cognitives et psychosociales ont néanmoins été objectivées dans ces deux groupes. Cependant, les difficultés observées se manifestaient de manière différente chez les adolescents et les adultes ayant un SSR, et celles-ci semblaient plus marquées chez les adultes. Les différences observées entre ces deux groupes d'âge pourraient résulter de différences en matière de prises en charge : les adolescents semblent avoir bénéficié d'une prise en charge « améliorée », multidisciplinaire et précoce du SSR comparativement aux adultes.

Les résultats de nos travaux de thèse offrent une meilleure compréhension du syndrome et ouvrent des perspectives de recherche et de prise en charge. Ils soulignent l'importance d'une prise en charge précoce et multidisciplinaire incluant un accompagnement psychologique et une évaluation neuropsychologique exhaustive pour mettre en évidence les capacités des individus porteurs d'un SSR et d'éventuelles difficultés.

Liste des références

A

- Abi Habib, W., Brioude, F., Azzi, S., Rossignol, S., Linglart, A., Sobrier, M.-L., Giabicani, E., Steunou, V., Harbison, M. D., Le Bouc, Y., & Netchine, I. (2019). Transcriptional profiling at the DLK1/MEG3 domain explains clinical overlap between imprinting disorders. *Science Advances*, 5(2), eaau9425. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau9425>
- Abi Habib, W., Brioude, F., Edouard, T., Bennett, J. T., Lienhardt-Roussie, A., Tixier, F., Salem, J., Yuen, T., Azzi, S., Le Bouc, Y., Harbison, M. D., & Netchine, I. (2018). Genetic disruption of the oncogenic HMGA2–PLAG1–IGF2 pathway causes fetal growth restriction. *Genetics in Medicine*, 20(2), 250-258. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.105>
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2001). *Manuel for the ASEBA School-Age Forms and Profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Centre for Children Youth and Families.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2003). *Manuel for the ASEBA Adult Forms and Profiles for Ages 18-59: Adult Self-Report, Adult Behavior Checklist. An integrated System of Multi-informant Assessment*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Centre for Children Youth and Families.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2019). Fetal Growth Restriction. ACOG Practice Bulletin No. 204. *Obstetrics & Gynecology*, 133(2), 390-392. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003071>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5 (5th Edition)*. Arlington: American Psychiatric Publishing.
- American Speech-Hearing Association. (2007). Childhood apraxia of speech : Technical report. <https://doi.org/10.1044/policy.TR2007-00278>
- Anderson, J., Viskochil, D., O’Gorman, M., & Gonzales, C. (2002). Gastrointestinal complications of Russell-Silver syndrome : A pilot study. *American Journal of Medical Genetics*, 113(1), 15-19. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10667>

Augustine, E. F., Blackburn, J., Pellegrino, J. E., Miller, R., & Mink, J. W. (2013). Myoclonus-dystonia syndrome associated with Russell Silver syndrome : Letters: New Observation. *Movement Disorders*, 28(6), 841-842. <https://doi.org/10.1002/mds.25483>

Azzi, S., Salem, J., Thibaud, N., Chantot-Bastaraud, S., Lieber, E., Netchine, I., & Harbison, M. D. (2015). A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 52(7), 446-453. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102979>

B

Bacon, C., & Rappold, G. A. (2012). The distinct and overlapping phenotypic spectra of FOXP1 and FOXP2 in cognitive disorders. *Human Genetics*, 131(11), 1687-1698. <https://doi.org/10.1007/s00439-012-1193-z>

Ballard, L. M., Jenkinson, E., Byrne, C. D., Child, J. C., Davies, J. H., Inskip, H., Lokulo-Sodipe, O., Mackay, D. J. G., Wakeling, E. L., Temple, I. K., & Fenwick, A. (2019). Lived experience of Silver-Russell syndrome : Implications for management during childhood and into adulthood. *Archives of Disease in Childhood*, 104(1), 76-82. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-314952>

Ballard, L. M., Jenkinson, E., Byrne, C. D., Child, J. C., Inskip, H., Lokulo-Sodipe, O., Mackay, D. J. G., Wakeling, E. L., Davies, J. H., Temple, I. K., & Fenwick, A. (2021). Experiences of adolescents living with Silver-Russell syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, archdischild-2020-321376. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321376>

Barbosa, R. C., Ribeiro, E. M., & Giacheti, C. M. (2006). Distúrbio de leitura e escrita na síndrome de Silver-Russell [Writing and reading disorder in Silver-Russell syndrome]. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, 19(2), 113-117. Consulté sur <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=40819208>

Barker, D. J. P. (2004). The developmental origins of adult disease. *Journal of the American College of Nutrition*, 23(6), 588S-595S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719428>

- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions : Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, *121*(1), 65-94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>
- Bartholdi, D., Krajewska-Walasek, M., Őunap, K., Gaspar, H., Chrzanowska, K. H., Ilyana, H., Kayserili, H., Lurie, I. W., Schinzel, A., & Baumer, A. (2009). Epigenetic mutations of the imprinted IGF2-H19 domain in Silver–Russell syndrome (SRS) : Results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. *Journal of Medical Genetics*, *46*(3), 192-197. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.061820>
- Baumann, C., Erpelding, M. L., Régat, S., Collin, J. F., & Briancon, S. (2010). The WHOQOL-BREF questionnaire: French adult population norms for the physical health, psychological health and social relationship dimensions. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, *58*(1), 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2009.10.009>
- Bellver-Pradas, J., Cervera-Sánchez, J., Boldó-Roda, A., Martín-Cortés, A., Ferreres-Gómez, L., Serra-Serra, V., & Romeu-Sarrió, A. (2001). Silver-Russell syndrome associated to Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome, diabetes and hirsutism. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *265*(3), 155-157. <https://doi.org/10.1007/s004040100172>
- Bergman, A., Kjellberg, H., & Dahlgren, J. (2003). Craniofacial morphology and dental age in children with Silver-Russell syndrome. *Orthodontics and Craniofacial Research*, *6*(1), 54-62. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0280.2003.2c209.x>
- Binder, G., Begemann, M., Eggermann, T., & Kannenberg, K. (2011). Silver–Russell syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *25*(1), 153-160. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.06.005>
- Binder, G., Schweizer, R., Blumenstock, G., & Ferrand, N. (2017). Adrenarche in Silver-Russell Syndrome : Timing and Consequences. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *102*(11), 4100-4108. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00874>
- Binder, G., Seidel, A.-K., Martin, D. D., Schweizer, R., Schwarze, C. P., Wollmann, H. A., Eggermann, T., & Ranke, M. B. (2008). The endocrine phenotype in Silver-Russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *93*(4), 1402-1407. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1897>
- Black, J. (1961). Low birth weight dwarfism. *Archives of Disease in Childhood*, *36*(190), 633-644. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.36.190.633>

- Bliek, J., Terhal, P., van den Bogaard, M.-J., Maas, S., Hamel, B., Salieb-Beugelaar, G., Simon, M., Letteboer, T., van der Smagt, J., Kroes, H., & Mannens, M. (2006). Hypomethylation of the *H19* gene causes not only Silver-Russell syndrome (SRS) but also isolated asymmetry or an SRS-like phenotype. *The American Journal of Human Genetics*, 78(4), 604-614. <https://doi.org/10.1086/502981>
- Blissett, J., Harris, G., & Kirk, J. (2001). Feeding problems in Silver-Russell syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43(01), 39. <https://doi.org/10.1017/S0012162201000068>
- Bogdanow, A., Menasse-Palmer, L., Lesser, I., Levy, P., & Marion, R. (1995). Association between Russell-Silver Syndrome (RSS) and Attention Deficit Disorder (ADD)/Attention Deficit disorder with Hyperactivity (ADHD) and/or Learning Disabilities (LD) : Report of 16 cases. *American Journal of Human Genetics*, 57(Suppl.), 84.
- Brickenkamp, R., Liepman, D., Schmidt, L. (2015). *D2-R : Test d'attention concentrée révisé*. Editions Hogrefe France.
- Brioude, F., Kalish, J. M., Mussa, A., Foster, A. C., Bliek, J., Ferrero, G. B., Boonen, S. E., Cole, T., Baker, R., Bertolotti, M., Cocchi, G., Coze, C., De Pellegrin, M., Hussain, K., Ibrahim, A., Kilby, M. D., Krajewska-Walasek, M., Kratz, C. P., Ladusans, E. J., ... Maher, E. R. (2018). Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith–Wiedemann syndrome : An international consensus statement. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(4), 229-249. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.166>
- Brown, L. A., Rupps, R., Peñaherrera, M. S., Robinson, W. P., Patel, M. S., Eydoux, P., & Boerkoel, C. F. (2014). A cryptic familial rearrangement of 11p15.5, involving both imprinting centers, in a family with a history of short stature. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164(6), 1587-1594. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36490>
- Bruce, S., Hannula-Jouppi, K., Peltonen, J., Kere, J., & Lipsanen-Nyman, M. (2009). Clinically distinct epigenetic subgroups in Silver-Russell Syndrome : The degree of *H19* hypomethylation associates with phenotype severity and genital and skeletal anomalies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(2), 579-587. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1805>

C

- Calkins, K., & Devaskar, S. U. (2011). Fetal origins of adult disease. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 41(6), 158-176.
<https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2011.01.001>
- Canton, A., Brioude, F., & Netchine, I. (2016, septembre 10). Silver-Russell Syndrome with 11p15 Epimutation : Clinical Analysis of Adrenarche, Central Puberty and Body Mass Index in a Cohort of French Children. [Poster presentation]. *55th Annual European Society for Paediatric Endocrinology*, Paris.
<http://abstracts.eurospe.org/hrp/0086/hrp0086p1-p817.htm>
- Cantril, H. (1965). *The Pattern of Human Concerns*. New Brunswick: Rutgers University Press.
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux. Performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge, et du niveau d'étude [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta neurologica Belgica*, 90(4), 207-217.
- Clayton, P. E., Cianfarani, S., Czernichow, P., Johannsson, G., Rapaport, R., & Rogol, A. (2007). Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood : A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(3), 804-810. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2017>
- Cocchi, G., Marsico, C., Cosentino, A., Spadoni, C., Rocca, A., De Crescenzo, A., & Riccio, A. (2013). Silver-Russell syndrome due to paternal H19/IGF2 hypomethylation in a twin girl born after in vitro fertilization. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 161(10), 2652-2655. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36145>
- Cognet, G., & Bachelier, D., (2017). *Clinique de l'examen psychologique de l'enfant et de l'adolescent*. Paris: Dunod. <https://doi.org/10.3917/dunod.cogne.2017.01>
- Coopersmith, S. (1984). *SEI : Inventaire d'estime de soi de Coopersmith, Forme scolaire et adulte*. Pearson France-ECPA

Crocq, M.-A., Guelfi, J. D., Boyer, P., Pull, C., & Pull-Erpelding, M. (2015). *DSM-5* ® : *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (5e édition)*. Elsevier Masson.

D

D'Andon, A., Barré, S., Hamers, F., & Pénicaud, M. (2011). L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire : Évaluation du service rendu à la collectivité. *HAS/Service Évaluation des Médicaments et Service Évaluation Économique et Santé Publique*. Consulté sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/hormone_de_croissance_velong_valide_college_vudoc_mise_en_ligne.pdf

Deal, C. L., & Rogol, A. D. (2020). Growth hormone treatments and cognitive functioning in children with Prader-Willi syndrome. *European Journal of Endocrinology*, *182*(6), C21-C25.

DeChiara, T. M., Efstratiadis, A., & Robertsen, E. J. (1990). A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature*, *345*(6270), 78-80. <https://doi.org/10.1038/345078a0>

Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, *64*(1), 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

Dias, R. P., Nightingale, P., Hardy, C., Kirby, G., Tee, L., Price, S., MacDonald, F., Barrett, T. G., & Maher, E. R. (2013). Comparison of the clinical scoring systems in Silver–Russell syndrome and development of modified diagnostic criteria to guide molecular genetic testing. *Journal of Medical Genetics*, *50*(9), 635-639. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101693>

Donze, S. H., Damen, L., Mahabier, E. F., & Hokken-Koelega, A. C. S. (2020). Cognitive functioning in children with Prader-Willi syndrome during 8 years of growth hormone treatment. *European Journal of Endocrinology*, *182*(4), 405-411. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0479>.

Durieu, I. (2013). La transition de la pédiatrie en médecin adulte : un défi à réussir. *La revue de médecine interne*, *34*(3), 174-176. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2012.09.002>

Dykens, E. M., Roof, E., & Hunt-Hawkins, H. (2016). Cognitive and adaptative advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(1), 64-74.

E

Édouard, T., & Tauber, M. (2012). Retard de croissance. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 25(6), 331-345. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2012.09.001>

Eggermann, K., Bliiek, J., Brioude, F., Algar, E., Buiting, K., Russo, S., Tümer, Z., Monk, D., Moore, G., Antoniadi, T., Macdonald, F., Netchine, I., Lombardi, P., Soellner, L., Begemann, M., Prawitt, D., Maher, E. R., Mannens, M., Riccio, A., ... Eggermann, T. (2016). EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of chromosome 11p15 imprinting disorders : Silver–Russell and Beckwith–Wiedemann syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 24(10), 1377-1387. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.45>

Eggermann, T. (2005). Epigenetic mutations in 11p15 in Silver-Russell syndrome are restricted to the telomeric imprinting domain. *Journal of Medical Genetics*, 43(7), 615-616. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.038687>

Eggermann, T., Brioude, F., Russo, S., Lombardi, M. P., Bliiek, J., Maher, E. R., Larizza, L., Prawitt, D., Netchine, I., Gonzales, M., Grønskov, K., Tümer, Z., Monk, D., Mannens, M., Chrzanowska, K., Walasek, M. K., Begemann, M., Soellner, L., Eggermann, K., ... Lapunzina, P. (2016). Prenatal molecular testing for Beckwith–Wiedemann and Silver–Russell syndromes : A challenge for molecular analysis and genetic counseling. *European Journal of Human Genetics*, 24(6), 784-793. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.224>

Eggermann, T., Perez de Nanclares, G., Maher, E. R., Temple, I. K., Tümer, Z., Monk, D., Mackay, D. J. G., Grønskov, K., Riccio, A., Linglart, A., & Netchine, I. (2015). Imprinting disorders : A group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci. *Clinical Epigenetics*, 7(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0143-8>

Elliot, C. D., & Smith, P. (2011). *British ability scales, third edition (BAS3)*. GL Assessment.

F

Falletti, M. G., Maruff, P., Burman, P., & Harris, A. (2006). The effects of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on cognitive performance in adults: a meta-analysis of the current literature. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(6), 681-691.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.01.005>

Fancello, G. S., & Cianchetti, C. (2008). *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence—III (WPPSI-III). Edizione italiana*. Giunti Psychometrics.

Fauque, P., Jouannet, P., & Jammes, H. (2008). Empreinte parentale et Assistance médicale à la procréation. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, *36*(11), 1139-1146.
<https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2008.08.007>

Feuk, L., Kalervo, A., Lipsanen-Nyman, M., Skaug, J., Nakabayashi, K., Finucane, B., Hartung, D., Innes, M., Kerem, B., Nowaczyk, M. J., Rivlin, J., Roberts, W., Senman, L., Summers, A., Szatmari, P., Wong, V., Vincent, J. B., Zeesman, S., Osborne, L. R., ... Hannula-Jouppi, K. (2006). Absence of a paternally inherited FOXP2 gene in developmental verbal dyspraxia. *The American Journal of Human Genetics*, *79*(5), 965-972. <https://doi.org/10.1086/508902>

Fine, J. G., Semrud-Clikeman, L., Bledsoe, J. C., & Musielak, K. A. (2013). A critical review of the literature on NLD as a developmental disorder. *Child Neuropsychology*, *19*(2), 190-223. <https://doi.org/10.1080/09297049.2011.648923>

Fuke, T., Mizuno, S., Nagai, T., Hasegawa, T., Horikawa, R., Miyoshi, Y., Muroya, K., Kondoh, T., Numakura, C., Sato, S., Nakabayashi, K., Tayama, C., Hata, K., Sano, S., Matsubara, K., Kagami, M., Yamazawa, K., & Ogata, T. (2013). Molecular and Clinical Studies in 138 Japanese Patients with Silver-Russell Syndrome. *PLoS ONE*, *8*(3), e60105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060105>

G

- Garcia, P. F., Salvador, K. K., Moraes, T. F. D., Feniman, M. R., & Crenitte, P. A. P. (2012). Processamento auditivo, leitura e escrita na síndrome de Silver-Russell : Relato de caso [Traitement auditif, lecture et écriture dans le syndrome de Silver-Russell: à propos d'un cas]. *Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia*, 17(1), 101-105.
<https://doi.org/10.1590/S1516-80342012000100018>
- Geoffron, S., Abi Habib, W., Chantot-Bastaraud, S., Dubern, B., Steunou, V., Azzi, S., Afenjar, A., Busa, T., Pinheiro Canton, A., Chalouhi, C., Dufourg, M.-N., Esteva, B., Fradin, M., Geneviève, D., Heide, S., Isidor, B., Linglart, A., Morice Picard, F., Naud-Saudreau, C., ... Giabicani, E. (2018). Chromosome 14q32.2 imprinted region disruption as an alternative molecular diagnosis of Silver-Russell syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(7), 2436-2446.
<https://doi.org/10.1210/jc.2017-02152>
- Giabicani, E., Boulé, M., Aubertin, G., Galliani, E., Brioude, F., Dubern, B., & Netchine, I. (2019). Sleep disordered breathing in Silver–Russell syndrome patients : A new outcome. *Sleep Medicine*, 64, 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.05.020>
- Gicquel, C., Rossignol, S., Cabrol, S., Houang, M., Steunou, V., Barbu, V., Danton, F., Thibaud, N., Merrer, M., Burglen, L., Bertrand, A.-M., Netchine, I., & Le Bouc, Y. (2005). Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nature Genetics*, 37(9), 1003-1007.
<https://doi.org/10.1038/ng1629>
- Girard, J., & Kaufmann, H. J. (1965). Der Russel-Zwerg. Eine Sonderform des Zwergwuchses bei bereits intrauterinem Wachstumsrückstand. *Mschr. Kinderheilk*, 113, 696-702.
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. (2000). *Behavior Rating Inventory of Executive Function: BRIEF*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Godefroy, O., & GREFEX. (2008). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques*. Évaluation en pratique clinique. Solal.

- Goedegebuure, W. J., Smeets, C. C. J., Renes, J. S., de Rijke, Y. B., & Hokken-Koelega, A. C. S. (2018). Gonadal function and pubertal development in patients with Silver–Russell syndrome. *Human Reproduction*, *33*(11), 2122-2130.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dey286>
- Goldman, V., McCoy, T. H., Harbison, M. D., Fragomen, A. T., & Rozbruch, S. R. (2013). Limb lengthening in children with Russell–Silver syndrome : A comparison to other etiologies. *Journal of Children’s Orthopaedics*, *7*(2), 151-156.
<https://doi.org/10.1007/s11832-012-0474-3>
- Groupe ETP-Transition Inter-Filières de Santé Maladies Rares. (2020). Les 5 dimensions de la transition dans le champ des maladies rares. Consulté sur <https://transitionmaladiesrares.com/l-etp-et-la-transition>
- Guettard, E., Portnoi, M.-F., Lohmann-Hedrich, K., Keren, B., Rossignol, S., Winkler, S., El Kamel, I., Leu, S., Apartis, E., Vidailhet, M., Klein, C., & Roze, E. (2008). Myoclonus-Dystonia due to maternal uniparental disomy. *Archives of Neurology*, *65*(10).
<https://doi.org/10.1001/archneur.65.10.1380>

H

- Hannula, K., Kere, J., Pirinen, S., Holmberg, C., & Lipsanen-Nyman, M. (2001). Do patients with maternal uniparental disomy for chromosome 7 have a distinct mild Silver-Russell phenotype? *Journal of Medical Genetics*, *38*(4), 273-278.
<https://doi.org/10.1136/jmg.38.4.273>
- Heaton, R. (1993). *Wisconsin card sorting test: Manual*. Psychological assessment resources.
- Hodge, N., Evans, C. A., Simmons, K. E., Fadavi, S., & Viana, G. (2015). Occlusal Characteristics of Individuals with Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Russell-Silver Syndrome. *Journal of Dentistry for Children*, *82*(3), 135-140.
- Hodges, L. (2020). *Falling short : The psychosocial impact of living with Russell-Silver syndrome*. University of the West of England.

I

Ishida, M., & Moore, G. E. (2013). The role of imprinted genes in humans. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(4), 826-840. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.06.009>

K

Kagami, M., Nagai, T., Fukami, M., Yamazawa, K., & Ogata, T. (2007). Silver-Russell syndrome in a girl born after in vitro fertilization : Partial hypermethylation at the differentially methylated region of PEG1/MEST. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 24(4), 131-136. <https://doi.org/10.1007/s10815-006-9096-3>

Källén, B., Finnström, O., Nygren, K. G., & Olausson, P. O. (2005). In vitro fertilization (IVF) in Sweden : Risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 73(3), 162-169. <https://doi.org/10.1002/bdra.20107>

Karher, K., & Banda, I. (2017). Behavioral problems in Silver–Russell syndrome – Case report. *European Psychiatry*, 41, S445. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.458>

Kaufman, A. S., & Kaufman, N. L. (1983). *Kaufman-Assessment Battery for Children*. American Guidance Service.

Kinugawa, K., Vidailhet, M., Clot, F., Apartis, E., Grabli, D., & Roze, E. (2009). Myoclonus-dystonia : An update. *Movement Disorders*, 24(4), 479-489. <https://doi.org/10.1002/mds.22425>

Kotilainen, J., Hölttä, P., Mikkonen, T., Arte, S., Sipilä, I., & Pirinen, S. (1995). Craniofacial and dental characteristics of Silver-Russell syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 56(2), 229-236. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320560223>

Kotzot, D., Schmitt, S., Bernasconi, F., Robinson, W. P., Lurie, I. W., Ilyina, H., Méhes, K., Hamel, B. C. J., Otten, B. J., Hergersberg, M., Werder, E., Schoenle, E., & Schinzel, A. (1995). Uniparental disomy 7 in Silver—Russell syndrome and primordial growth retardation. *Human Molecular Genetics*, 4(4), 583-587. <https://doi.org/10.1093/hmg/4.4.583>

L

- Lai, K. Y., Skuse, D., Stanhope, R., & Hindmarsh, P. (1994). Cognitive abilities associated with the Silver-Russell syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, *71*(6), 490-496. <https://doi.org/10.1136/adc.71.6.490>
- Lane, C., Robinson, L., & Freeth, M. (2020). Autistic traits and cognitive abilities associated with two molecular causes of Silver-Russell syndrome. *Journal of Abnormal Psychology*, *129*(3), 312-319. <https://doi.org/10.1037/abn0000481>
- Lazaraviciute, G., Kauser, M., Bhattacharya, S., Haggarty, P., & Bhattacharya, S. (2015). A systematic review and meta-analysis of DNA methylation levels and imprinting disorders in children conceived by IVF/ICSI compared with children conceived spontaneously. *Human Reproduction Update*, *21*(4), 555-557. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv017>
- Le Bouc, Y., Rossignol, S., Azzi, S., Steunou, V., Netchine, I., & Gicquel, C. (2010). Epigenetics, genomic imprinting and assisted reproductive technology. *Annales D'endocrinologie*, *71*(3), 237-238. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2010.02.004>
- Lefavrais, P. (2005). *Test d'analyse de la lecture et de la dyslexie (Alouette-R)*. Pearson France-ECPA.
- Lemoine, A., Harbison, M. D., Salem, J., Tounian, P., Netchine, I., & Dubern, B. (2018). Effect of cyproheptadine on weight and growth velocity in children with Silver-Russell syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *66*(2), 306-311. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001708>
- Lokulo-Sodipe, O., Ballard, L., Child, J., Inskip, H. M., Byrne, C. D., Ishida, M., Moore, G. E., Wakeling, E. L., Fenwick, A., Mackay, D. J. G., Davies, J. H., & Temple, I. K. (2020). Phenotype of genetically confirmed Silver-Russell syndrome beyond childhood. *Journal of Medical Genetics*, *57*, 683-691. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106561>
- Lussier, F., Chevrier, E., & Gascon, L. (2017). *Neuropsychologie de l'enfant et de l'adolescents : Troubles développementaux et de l'apprentissage*. Dunod.

M

- Mammarella, I. C., & Cornoldi, C. (2014). An analysis of the criteria used to diagnose children with Nonverbal Learning Disability (NLD). *Child Neuropsychology*, 20(3), 255-280. <https://doi.org/10.1080/09297049.2013.796920>
- Marsaud, C., Rossignol, S., Tounian, P., Netchine, I., & Dubern, B. (2015). Prevalence and management of gastrointestinal manifestations in Silver–Russell syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 100(4), 353-358. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305864>
- Matczak, A., Piotrowska, A., & Ciarkowska, W. (1997). *Skala inteligencji D. Wechslera dla dzieci – wersja zmodyfikowana (WISC-R)*. Podręcznik.
- Mattes, J. A. (1980). The role of frontal lobe dysfunction in childhood hyperkinesis. *Comprehensive Psychiatry*, 21(5), 358-369. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(80\)90017-6](https://doi.org/10.1016/0010-440X(80)90017-6)
- McCrimmon, R. J., Ryan, C. M., Frier, B. M. (2012). Diabetes and cognitive dysfunction. *The Lancet*, 379(9833), 2291-2299. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60360-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60360-2)
- Melchers, P., & Preuss, U. (1991). *Kaufman-Assessment Battery for Children : K-ABC*. German edition. Swets & Zeitlinger.
- Ministère des Solidarités et de la Santé (2021, 10 août). Le carnet de santé de l'enfant. Consulté sur <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-des-populations/enfants/carnet-de-sante>
- Ministère des Solidarités et de la Santé (2021, 25 mai). Les maladies rares. Consulté sur <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
- Morcel, K., Camborieux, L., & Guerrier, D. (2007). Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2(1), 13. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-13>
- Mosbah, H., Netchine, I., & Poitou, C. (2017). Metabolic signatures in an adolescent with Silver-Russell syndrome and outcomes after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 13(7), 1248-1250. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.01.044>

N

- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, *12*(4), 313-324. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(76\)80035-4](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(76)80035-4)
- Netchine, I., Rossignol, S., Dufourg, M.-A., Azzi, S., Rousseau, A., Perin, L., Houang, M., Steunou, V., Esteva, B., Thibaud, N., Raux Demay, M.-C., Danton, F., Petriczko, E., Bertrand, A.-M., Heinrichs, C., Carel, J.-C., Loeuille, G.-A., Pinto, G., Jacquemont, M.-L., ... Le Bouc, Y. (2007). 11p15 Imprinting Center Region 1 Loss of Methylation Is a common and specific cause of typical Russell-Silver Syndrome : Clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *92*(8), 3148-3154. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0354>
- Noeker, M., & Wollmann, H. A. (2004). Cognitive development in Silver–Russell syndrome : A sibling-controlled study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *46*(05). <https://doi.org/10.1017/S0012162204000556>

O

- O’Boyle, C. A., Browne, J., Hickey, A., McGee, H. M., & Joyce, C. R. B. (1995). *Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life (SEIQoL): a direct weighting procedure for quality of life domains (SEIQoL-DW)*. Administration Manual. Dublin: Departement of Psychology, Royal College of Surgeons.
- Organisation Mondiale de la Santé. (2018). International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision). Consulté sur <https://icd.who.int/fr>
- Orsini, A., & Pezzuti, L. (2013). *Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition (WAIS-IV)*. Edizione italiana. Giunti Psychometrics.
- Orsini, A., Pezzuti, L., & Picone, L. (2012). *Wechsler Intelligence Scale for Children—IV (WISC-IV)*. Edizione italiana. Giunti Psychometrics
- Osterrieth, P. A. (1944). *Le test de copie de figure complexe*. Delachaux & Niestlé.

Öunap, K. (2016). Silver-Russell syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome : Opposite phenotypes with heterogeneous molecular etiology. *Molecular Syndromology*, 7(3), 110-121. <https://doi.org/10.1159/000447413>

P

Passone, C., Franco, R. R., Ito, S. S., Trindade, E., Polak, M., Damiani, D., & Bernardo, W. M. (2020). Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. *BJM Paediatrics Open*, 4(1), e000630. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000630>

Patti, G., Coutinho, V., Doummar, D., & Netchine, I. (2016). Cognitive Evaluation in Silver Russell Children. *Hormone Research in Paediatrics*, 86(Suppl 1), 446. <https://doi.org/10.1159/000449142>

Patti, G., Giaccardi, M., Capra, V., Napoli, F., Cangemi, G., Notarnicola, S., Guzzetti, S., Russo, S., Maghnie, M., & Di Iorgi, N. (2018). Clinical manifestations and metabolic outcomes of seven adults with silver-russell syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(6), 2225-2233. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02589>

Patti, G., De Mori, L., Tortora, D., Severino, M., Calevo, M., Russo, S., Napoli, F., Confalonieri, L., Schiavone, M., Thiabat, H. F., Casalini, E., Morana, G., Rossi, A., Ramenghi, L. A., Maghnie, M., & Di Iorgi, N. (2020). Cognitive profiles and brain volume are affected in patients with Silver–Russell syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(4), e1478-e1488. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz151>

Patton, M. A. (1988). Russell-Silver syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 25(8), 557-560. <https://doi.org/10.1136/jmg.25.8.557>

Pham, A., Giabicani, E., Steunou, V., Netchine, I., & Brioude, F. (2018). Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndromes : Mosaic distribution of epigenetic anomalies. *Hormone Research in Paediatrics*, 90(suppl 1), 428. <https://doi.org/10.1159/000492307>

Plotts, C. A., & Livermore, C. L. (2007). Russell-Silver Syndrome and Nonverbal Learning Disability : A Case Study. *Applied Neuropsychology*, 14(2), 124-134.

<https://doi.org/10.1080/09084280701322684>

Price, S. M., Stanhope, R., Garrett, C., Preece, M. A., & Trembath, R. C. (1999). The spectrum of Silver-Russell syndrome : A clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *Journal of Medical Genetics*, 36(11), 837-842.

<https://doi.org/10.1136/jmg.36.11.837>

Puri, M., & Badillo, M. (2014). Major Depressive Disorder : A Case of an Adolescent Female with Russell-Silver Syndrome. *Journal of Child and Adolescent Behaviour*, 2(3).

<https://doi.org/10.4172/jcalb.1000135>

R

Raymond, D., Saunders-Pullman, R., & Ozelius, L. (2019). SGCE Myoclonus-Dystonia. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya (Éds.), GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1414/>

Réglement (CE) n°141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins (JO L 18 du 22 janvier 2000, p1-5). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32000R0141>

Reister, H. C., & Scherz, R. G. (1964). Silver syndrome : A report of two cases and a review of the literature. *American Journal of Diseases of Children*, 107(4), 410-416.

<https://doi.org/10.1001/archpedi.1964.02080060412014>

Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271–276.

<https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>

Rey, A. (1959). *Test de copie d'une figure complexe : Manuel*. Pearson France-ECPA.

Roth, R. M., Isquith, P. K., & Gioia, G. A. (2005). *Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version (BRIEF-A)*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.

- Rourke, B. P. (Éd.). (1995). *Syndrome of Non Verbal Learning Disabilities : Neurodevelopmental Manifestations*. Guilford Press.
- Roy, A., Fournet, N., Roulin, J. L., & Le Gall, D. (2013). *BRIEF-inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives, adaptation française [Behavior rating inventory of executive function]*. Editions Hogrefe France.
- Roy, A., Besnard, J., Lancelot, C., Le Gall, D., & Fournet, N. (2015). *BRIEF-A Inventaire d'Évaluation Comportementale des Fonctions Exécutives – Version Adulte – Adaptation Française*. Editions Hogrefe France.
- Roy, S., Kim, N., Desai, A., Komaragiri, M., Baxi, N., Jassil, N., Blessinger, M., Khan, M., Cole, R., Desai, N., Terrigno, R., & Hunter, K. (2015). Cognitive function and control of type 2 diabetes mellitus in young adults. *North American journal of medical sciences*, 7(5), 220-226. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.157627>
- Russell, A. (1954). A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 examples). *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 47(12), 1040-1044.

S

- Saal, H. M., Harbison, M. D., & Netchine, I. (2019). Silver-Russell Syndrome. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya (Éds.), GeneReviews®. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1324/>
- Saal, H. M., Pagon, R. A., & Pepin, M. G. (1985). Reevaluation of Russell-Silver syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 107(5), 733-737. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(85\)80402-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(85)80402-9)
- Salomon, L. J., & Malan, V. (2014). Bilan étiologique du retard de croissance intra-utérin (RCIU). *La Revue Sage-Femme*, 13(2), 99-110. <https://doi.org/10.1016/j.sagf.2014.01.007>
- Schönherr, N., Meyer, E., Roos, A., Schmidt, A., Wollmann, H. A., & Eggermann, T. (2007). The centromeric 11p15 imprinting centre is also involved in Silver-Russell syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 44(1), 59-63. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.044370>

- Schweizer, R., Martin, D. D., Schönau, E., & Ranke, M. B. (2008). Muscle Function Improves during Growth Hormone Therapy in Short Children Born Small for Gestational Age : Results of a Peripheral Quantitative Computed Tomography Study on Body Composition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(8), 2978-2983. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2600>
- Searle, C., & Johnson, D. (2016). Russel-Silver syndrome : A historical note and comment on an older adult. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 170(2), 466-470. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37442>
- Sheenan, D. V. (1983). *The Sheenan disability scales. The anxiety disease and how to overcome it*. New York: Charles Scribner and Sons.
- Sheridan, M., Bytyci Telegrafi, A., Stinnett, V., Umeh, C., Mari, Z., Dawson, T., Bodurtha, J., & Batista, D. (2013). Myoclonus-dystonia and Silver-Russell syndrome resulting from maternal uniparental disomy of chromosome 7 : Myoclonus-dystonia and Silver-Russell syndrome. *Clinical Genetics*, 84(4), 368-372. <https://doi.org/10.1111/cge.12075>
- Shpiner, D. S., Bardos, J., Barbouth, D. S., & Moore, H. P. (2019). Uniparental Disomy Causing Myoclonus Dystonia Associated with Russell Silver Syndrome. *Movement Disorders Clinical Practice*, 6(5), 409-410. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12768>
- Sieńko, M., Petriczko, E., Biczysko-Mokosa, A., Horodnicka-Józwa, A., Wojtasik, N., Zajączek, S., & Walczak, M. (2010). Ocena zdolności intelektualnych u dzieci z zespołem Silver–Russell [The Appraisal of Intellect in Children with Silver-Russell Syndrome]. *Endokrynologia Pediatria*, 9(2), 53-64. <https://doi.org/10.18544/EP-01.09.02.1235>
- Silver, H. K. (1964). Asymmetry, Short Stature, and Variations in Sexual Development : A Syndrome of Congenital Malformations. *American Journal of Diseases of Children*, 107(5), 495-515. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1964.02080060497011>
- Silver, H. K., Kiyasu, W., George, J., & Deamer, W. C. (1953). Syndrome of Congenital Hemihypertrophy, Shortness of Stature, and Elevated Urinary Gonadotropins. *Pediatrics*, 12(4), 368-376.

- Smeets, C. C. J., Renes, J. S., Van der Steen, M., & Hokken-Koelega, A. C. S. (2016a). Metabolic health and long-term safety of growth hormone treatment in Silver-Russell syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *102*(3), 983-991. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3388>
- Smeets, C. C. J., Zandwijken, G. R. J., Renes, J. S., & Hokken-Koelega, A. C. S. (2016b). Long-term results of GH treatment in Silver-Russell syndrome (SRS) : Do they benefit the same as non-SRS short-SGA? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *101*(5), 2105-2112. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4273>
- Soppelsa, R., & Albaret, J. M., (2013). *Échelle d'évaluation rapide de l'écriture chez l'adolescent*. Pearson France-ECPA.
- Spielberger, C. D. (1993). *Inventaire d'anxiété état-trait (Forme Y)*. Pearson France-ECPA.
- Spreen, O. (2011). Nonverbal learning disabilities : A critical review. *Child Neuropsychology*, *17*(5), 418-443. <https://doi.org/10.1080/09297049.2010.546778>
- Stark, Z., Ryan, M. M., Bruno, D. L., Burgess, T., & Savarirayan, R. (2010). Atypical Silver-Russell phenotype resulting from maternal uniparental disomy of chromosome 7. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *152A*(9), 2342-2345. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33590>
- Stool, S., & Cohen, P. (1963). Silver's syndrome : Syndrome of congenital asymmetry, short stature, and altered pattern of sexual development. *American Journal of Diseases of Children*, *105*(2), 199-203. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1963.02080040201012>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*(6), 643-662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Svensson, J., Björnståhl, A., & Ivarsson, S.-A. (2007). Increased risk of Silver-Russell syndrome after in vitro fertilization? : Correspondence section. *Acta Paediatrica*, *94*(8), 1163-1165. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb02066.x>
- Szalay, G. C. (1963). Pseudohydrocephalus in dwarfs : The Russell dwarf. *The Journal of Pediatrics*, *63*(4), 622-633. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(63\)80372-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(63)80372-8)

T

- Takenouchi, T., Awazu, M., Eggermann, T., & Kosaki, K. (2015). Adult phenotype of Russell-Silver syndrome : A molecular support for Barker-Brenner's theory: Adults with Russell-Silver syndrome. *Congenital Anomalies*, *55*(3), 167-169.
<https://doi.org/10.1111/cga.12105>
- Tanner, J. M., & Ham, T. J. (1969). Low birthweight dwarfism with asymmetry (Silver's syndrome) : Treatment with human growth hormone. *Archives of Disease in Childhood*, *44*(234), 231-243.
- Tanner, J. M., Lejarraga, H., & Cameron, N. (1975). The natural history of the Silver-Russell syndrome : A longitudinal study of thirty-nine cases. *Pediatric Research*, *9*(8), 611-623.
<https://doi.org/10.1203/00006450-197508000-00001>
- Tardif, C. (2017). Psychologie et psychopathologie développementales: un apport mutual fécond. *Enfance*, *4*(4), 407-414.
- The jamovi project (2021). Jamovi (Version 1.6.23.0) [Computer Software]. Retrieved from:
<https://www.jamovi.org>
- Thomas, M. S. C., Annaz, D., Ansari, D., Serif, G., Jarrold, C., & Karmiloff-Smith, A. The use of developmental trajectories in studying developmental disorders. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *52*(2), 336-358. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2009/07-0144\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2009/07-0144))

U

- Uk, A., Collardeau-Frachon, S., Scavion, Q., Michon, L., & Amar, E. (2018). Assisted Reproductive Technologies and imprinting disorders: Results of a study from a French congenital malformations registry. *European Journal of Medical Genetics*, *61*(9), 518-523. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.05.017>

V

- Van der Linden, M. (2000). *Traité de neuropsychologie Clinique*. Marseille, Solal.
- Vilhjalmsson, R., Kristjansdottir, G., & Ward, D. S. (2012). Bodily Deviations and Body Image in Adolescence. *Youth & Society, 44*(3), 366-384.
<https://doi.org/10.1177/0044118X11402850>
- Vo Quang, S., Galliani, E., Eche, S., Tomat, C., Fauroux, B., Picard, A., & Kadlub, N. (2019). Contribution of a better maxillofacial phenotype in Silver–Russell syndrome to define a better orthodontics and surgical management. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery, 120*(2), 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2018.10.011>

W

- Wakeling, E. L., Amero, S. A., Alders, M., Bliet, J., Forsythe, E., Kumar, S., Lim, D. H., MacDonald, F., Mackay, D. J., Maher, E. R., Moore, G. E., Poole, R. L., Price, S. M., Tangeraas, T., Turner, C. L. S., Haelst, M. M. V., Willoughby, C., Temple, I. K., & Cobben, J. M. (2010). Epigenotype–phenotype correlations in Silver–Russell syndrome. *Journal of Medical Genetics, 47*(11), 760-768. <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.079111>
- Wakeling, E. L., Brioude, F., Lokulo-Sodipe, O., O’Connell, S. M., Salem, J., Bliet, J., Canton, A. P. M., Chrzanowska, K. H., Davies, J. H., Dias, R. P., Dubern, B., Elbracht, M., Giabicani, E., Grimberg, A., Grønskov, K., Hokken-Koelega, A. C. S., Jorge, A. A., Kagami, M., Linglart, A., ... Netchine, I. (2017). Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome : First international consensus statement. *Nature Reviews Endocrinology, 13*(2), 105-124. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.138>
- Wechsler, D. (1974). *Intelligence Scale for Children-Revised*. Psychological Corporation
- Wechsler, D. (1991). *WISC-III: Wechsler intelligence scale for children*. Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1992). *WAIS-III: Wechsler intelligence scale for children. 3rd UK revision*. The Psychological Corporation.

- Wechsler, D. (2005). *Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents, 4ème édition – WISC-IV*. Pearson France-ECPA
- Wechsler, D. (2011). *Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes, 4ème édition – WAIS-IV*. Pearson France-ECPA
- Wechsler, D. (2016). *Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents, 5ème édition—WISC-V*. Pearson France-ECPA
- Weng, H.-J., Niu, D.-M., Turale, S., Tsao, L.-I., Shih, F.-J., Yamamoto-Mitani, N., Chang, C.-C., & Shih, F.-J. (2012). Family caregiver distress with children having rare genetic disorders: A qualitative study involving Russell-Silver Syndrome in Taiwan: Family caregiver distress with genetic disorder children. *Journal of Clinical Nursing, 21*(1-2), 160-169. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2010.03583.x>
- WHOQOL Group. (1994). Development of the WHOQOL: Rationale and current status. *International Journal of Mental Health, 23*(3), 24-56. <https://doi.org/10.1080/00207411.1994.11449286>
- WHOQOL Group. (1998). Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychological medicine, 28*(3), 551-558. <https://doi.org/10.1017/S0033291798006667>
- Wollmann, H. A., Kirchner, T., Enders, H., Preece, M. A., & Ranke, M. B. (1995). Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: Review on the basis of 386 patients. *European Journal of Pediatrics, 154*(12), 958-968. <https://doi.org/10.1007/BF01958638>

Y

- Yakoreva, M., Kahre, T., Žordania, R., Reinson, K., Teek, R., Tillmann, V., Peet, A., Õiglane-Shlik, E., Pajusalu, S., Murumets, Ü., Vals, M.-A., Mee, P., Wojcik, M. H., & Õunap, K. (2019). A retrospective analysis of the prevalence of imprinting disorders in Estonia from 1998 to 2016. *European Journal of Human Genetics, 27*, 1649-1658. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0446-x>

Yamaguchi, K. T., Salem, J. B., Myung, K. S., Romero, A. N., & Skaggs, D. L. (2015).
Spinal Deformity in Russell–Silver Syndrome. *Spine Deformity*, 3(1), 95-97.
<https://doi.org/10.1016/j.jspd.2014.06.003>

Liste des tableaux

| | |
|---|-----|
| Tableau 1.1. <i>Prévalences à la naissance de maladies rares liées à l’empreinte parentale en Estonie entre 2004 et 2016 (Yakoreva et al., 2019)</i> | 19 |
| Tableau 1.2. <i>Critères cliniques utilisés par les différents systèmes de notation pour établir le diagnostic clinique de SSR (tableau adapté de Õunap, 2016)</i> | 26 |
| Tableau 1.3. <i>Définition des critères cliniques du NH-CSS (Wakeling et al., 2017)</i> | 27 |
| Tableau 2.1. <i>Pourcentage des difficultés langagières observées dans le SSR en fonction du sous-type moléculaire</i> | 45 |
| Tableau 3.1. <i>Synthèse des données recueillies et des outils utilisés dans cette thèse</i> | 64 |
| Tableau 4.1. <i>Caractéristiques néonatales des participants ayant un SSR</i> | 68 |
| Tableau 4.2. <i>Diagnostic clinique et moléculaire des participants ayant un SSR</i> | 69 |
| Tableau 4.3. <i>Autres caractéristiques cliniques du groupe ayant un SSR</i> | 71 |
| Tableau 4.4. <i>Paramètres de croissance des participants ayant un SSR</i> | 72 |
| Tableau 4.5. <i>Âge d’acquisition de la marche des participants ayant un SSR</i> | 73 |
| Tableau 4.6. <i>Répartition des prises en charges passées ou actuelles des participants ayant un SSR</i> | 74 |
| Tableau 4.7. <i>Caractéristiques familiales des participants ayant un SSR</i> | 75 |
| Tableau 4.8. <i>Niveau d’éducation parentale des participants ayant un SSR</i> | 76 |
| Tableau 4.9. <i>Répartition des préoccupations exprimées par les parents des participants ayant un SSR</i> | 77 |
| Tableau 4.10. <i>Difficultés perçues par les participants ayant un SSR et leur famille</i> | 78 |
| Tableau 4.11. <i>Comparaison de la moyenne du QIT et des cinq indices aux données normatives du WISC-V</i> | 106 |
| Tableau 4.12. <i>Comparaison des indices à la moyenne des notes des cinq indices</i> | 107 |
| Tableau 4.13. <i>Analyse de la dispersion des indices au sein du profil intellectuel</i> | 108 |

| | |
|--|-----|
| Tableau 4.14. <i>Comparaison des scores aux subtests Vocabulaires, Puzzles Visuels, Code et Symboles</i> | 148 |
| Tableau 4.15. <i>Comparaison des scores aux indices de l'Alouette-R et du BHK</i> | 150 |
| Tableau 4.16. <i>Z-scores des adultes ayant un SSR à l'Alouette-R et au BHK</i> | 151 |
| Tableau 4.17. <i>Comparaison des scores en rappel différé à 3 et 20 minutes de la Figure complexe de Rey</i> | 152 |
| Tableau 4.18. <i>Comparaison des scores aux différents tests évaluant les fonctions exécutives et l'attention</i> | 156 |
| Tableau 4.19. <i>Comparaison des scores aux questionnaires BRIEF et BRIEF-A</i> | 157 |
| Tableau 4.20. <i>Comparaison des groupes d'adultes ayant un SSR en fonction des traitements médicamenteux reçus</i> | 159 |

Liste des figures

| | |
|--|-----|
| Figure 1.1. Photographies de deux enfants porteurs d'un SSR présentés par le Dr Russell (1954) | 18 |
| Figure 1.2. Illustration schématique de la région 11p15 | 22 |
| Figure 1.3. Arbre décisionnel diagnostique (traduit en français de Wakeling et al., 2017) | 29 |
| Figure 2.1. Comparaison du volume de matière grise entre le groupe ayant un SSR et le groupe contrôle dans l'étude de Patti et al. (2020) | 47 |
| Figure 3.1. Représentation synthétique de la partie expérimentale de la thèse | 60 |
| Figure 4.1. Répartition de l'âge de notre échantillon de patients ayant un SSR | 67 |
| Figure 4.2. Profil des notes aux indices et QIT en fonction de l'étiologie du SSR | 109 |
| Figure 4.3. Répartition du QIT du groupe ayant un SSR par rapport à la courbe théorique normale | 113 |

Annexes

| | |
|--|-----|
| Annexe 1. <i>Accord du comité d'éthique du CHU de Rennes</i> | 230 |
| Annexe 2. <i>Participation des adolescents et adultes porteurs d'un SSR dans les trois études</i> | 231 |
| Annexe 3. <i>Exemple de formulaire d'information et de consentement libre et éclairé donné dans le cadre de cette recherche</i> | 232 |
| Annexe 4. <i>Questionnaire médical à compléter dans le cadre d'un examen clinique réalisé par un endocrinologue ou généticien</i> | 240 |
| Annexe 5. <i>Synthèse des résultats de l'évaluation neuropsychologique</i> | 248 |

Annexe 1 : Accord du comité d'éthique du CHU de Rennes



COMITE D'ETHIQUE DU CHU

Dr Vincent MOREL
Praticien Hospitalier
☎ 02 99 87 35 53
Fax 02 99 87 35 54
comite.ethique@chu-rennes.fr

Pr Sylvie Odent
Service de génétique clinique
Centre de référence Maladies Rares
CLAD Ouest, CNRS UMR 6290
CHU de Rennes – Hôpital Sud

Avis n° 15.123
Rennes, le 29/12/15

Madame et chère Consœur,

Après étude du projet de recherche

Syndrome de Silver Russell :
Évaluation neuropsychologique, médico-sociale, et médicale
chez des adolescents et adultes

Le comité d'éthique du CHU de Rennes estime que ce projet de recherche ne contrevient pas à l'éthique médicale.

Cet avis du comité d'éthique a été émis à l'unanimité de ses membres présents.

En vous souhaitant bonne réception.

Veillez agréer, Madame et chère Consœur, l'expression de ma considération la meilleure.

Pour le comité d'éthique
Vincent Morel

CHU Rennes Hôtel-Dieu – 2 rue de l'Hôtel-Dieu – CS 26419 – 35064 Rennes Cedex - ☎ 02.99.87.35.53

Annexe 2 : Participation des adolescents et adultes porteurs d'un SSR dans les trois études

| Participant | Groupe | Étude 1 | Étude 2 | Étude 3 |
|--------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| Participant 1 | Adolescent | X | X | X |
| Participant 2 | Adolescent | X | X | X |
| Participant 3 | Adolescent | X | X | X |
| Participant 4 | Adolescent | X | X | X |
| Participant 5 | Adolescent | X | X | X |
| Participant 6 | Adolescent | X | X | X |
| Participant 7 | Adolescent | | X | X |
| Participant 8 | Adolescent | | X | X |
| Participant 9 | Adulte | X | X | X |
| Participant 10 | Adulte | X | X | X |
| Participant 11 | Adulte | X | X | X |
| Participant 12 | Adulte | X | X | X |
| Participant 13 | Adulte | X | X | X |
| Participant 14 | Adulte | X | X | X |
| Participant 15 | Adulte | X | X | X |
| Participant 16 | Adulte | X | X | X |
| Participant 17 | Adulte | X | X | X |
| Participant 18 | Adulte | X | X | X |
| Participant 19 | Adulte | | X | X |

**Annexe 3 : Exemple de formulaire d'information et de consentement libre et éclairé
donné dans le cadre de cette recherche**



**FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT
POUR LES MAJEURS**

RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

**Évaluation neuropsychologique, médico-sociale et médicale d'adolescents et
adultes atteints d'un syndrome de Silver-Russell**

| | |
|----------------------------|--|
| RESPONSABLE DE L'ÉTUDE : | Université de Rennes 2 – LP3C Place du recteur Henri Le Moal 35043 Rennes Cedex |
| INVESTIGATEUR PRINCIPAL | COORDONNATEUR Pr Sylvie Odent Service de génétique clinique Centre de référence Maladies Rares CLAD Ouest, CNRS UMR 6290 CHU de Rennes – Hôpital Sud 16 boulevard de Bulgarie 35203 Rennes Cedex |
| INVESTIGATEURS SECONDAIRES | COORDONNATEURS Pr Agnès Lacroix Mme Mélissa Burgevin , Doctorante LP3C, EA 1285 Université de Rennes 2 Place du Recteur Henri Le Moal 35000 Rennes |
| INVESTIGATEURS ASSOCIÉS | Pr Irène Netchine Dr Frédéric Brioude Service d'endocrinologie pédiatrique et moléculaire, INSERM U938 Hôpital Armand Trousseau 26, avenue du Docteur Arnold-Netter 75012 PARIS |
| DATE DU PROTOCOLE | Décembre 2015 |
| COMITÉ D'ÉTHIQUE | <i>Approuvé le 29/12/2015 Par le comité d'éthique du CHU de Rennes Avis n°15.123</i> |



FORMULAIRE D'INFORMATION

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à la recherche intitulée :

Évaluation neuropsychologique, médico-sociale et médicale chez des adolescents et adultes atteints d'un syndrome de Siver-Russell.

Acronyme : SySiRu

Le Laboratoire de Psychologie : Cognition, Comportement et Communication (LP3C) de l'Université Rennes 2 en collaboration avec l'équipe du Centre de référence du syndrome de Silver-Russell à l'hôpital Armand-Trousseau à Paris, met en place un projet d'étude d'envergure nationale concernant le syndrome de Silver Russell. Vous avez été diagnostiqué(e) avec ce type de maladie et dans ce cadre, il vous est proposé de participer à cette étude.

Le médecin(Prénom Nom) (Service de l'Hôpital - ☎) participant à cette étude est à votre disposition pour vous présenter les objectifs de ce projet de recherche, la façon dont vous pouvez y participer et pour répondre à toutes vos questions.

1. INFORMATION

Ce document a pour but de vous fournir les informations écrites nécessaires à votre décision. Nous vous remercions de le lire attentivement. N'hésitez pas à poser des questions au médecin interlocuteur dans le cadre de cette recherche si vous voulez plus d'information. Vous pouvez prendre le temps pour réfléchir à votre participation à cette recherche, et en discuter avec votre médecin et vos proches. En fin de document, si vous acceptez de participer à cette étude, le médecin interlocuteur dans le cadre de cette recherche vous demandera de compléter les emplacements qui vous sont réservés et d'y apposer votre signature et la date de votre consentement.

2. CONSENTEMENT

Votre participation est **volontaire** : vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche médicale.

Si vous décidez de participer, sachez que vous pourrez retirer à tout moment votre consentement à la recherche, sans que cela modifie votre prise en charge. Cela ne changera en rien vos rapports avec votre médecin. Nous vous demanderons simplement d'en informer le médecin interlocuteur et la psychologue investigatrice dans le cadre de cette recherche. Vous n'aurez pas à justifier votre décision.

Si vous décidez de ne pas participer à la recherche, vous n'aurez pas à vous justifier et la qualité des soins dont vous bénéficiez n'en sera en aucune manière modifiée.

3. CADRE GÉNÉRAL ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

Le syndrome de Silver-Russell est une maladie génétique rare. Nous connaissons les problèmes médicaux et physiques associés à cette maladie, mais nous avons peu d'informations concernant le développement à long terme des enfants et surtout leur devenir à l'adolescence et à l'âge adulte. Peu d'études se sont intéressées aux profils neuropsychologiques des personnes ayant le syndrome de Silver-Russell. Pourtant, une meilleure compréhension du fonctionnement neuropsychologique, mais également du devenir médico-social et médical, permettrait de proposer des prises en charge adaptées aux jeunes ayant ce syndrome, que cela soit au niveau pédagogique, éducatif et thérapeutique. Cela faciliterait également une intégration sociale et professionnelle optimum à l'âge adulte.

C'est pourquoi nous organisons cette recherche, pour mieux comprendre le parcours des adolescents et adultes au travers d'un examen médical (avec une analyse biologique) et d'une évaluation neuropsychologique complète. Cette évaluation permettra d'objectiver les points forts et les points faibles des adolescents et adultes présentant le syndrome de Silver-Russell. L'examen médical et le prélèvement sanguin associés à cette évaluation permettront de préciser les facteurs de risques liés au syndrome.

Nous vous proposons de participer à cette recherche dont le but est d'évaluer les caractéristiques cognitives, psychologiques et comportementales des adolescents et jeunes adultes atteints d'un syndrome de Silver-Russell en fonction de leur statut médical et de leur parcours de vie pour :

- Décrire le développement cognitif et les caractéristiques psychologiques et comportementales associés au syndrome de Silver-Russell,
- Rechercher l'existence d'associations entre certains événements d'intérêts (par exemple : un trouble cognitif particulier) et une mutation décrite dans le syndrome de Silver-Russell (hypométhylation 11p15, mUPD 7, microremaniement chromosomique).
- Rechercher l'existence d'association entre certains événements d'intérêts (par exemple un trouble cognitif particulier) et les données médicales récoltées (ex. : difficultés d'alimentation et hypoglycémie pendant la petite enfance, taille, paramètres biologiques, etc.) afin de préciser les facteurs de risque liés au syndrome.
- Mieux connaître l'histoire clinique et le parcours de vie (éducatif, social, professionnel et médico-social) des adolescents et adultes présentant ce syndrome,
- Identifier des approches thérapeutiques susceptibles d'améliorer l'accompagnement proposé aux patients.

Plus généralement, ce projet devrait permettre de mieux spécifier l'accompagnement des personnes atteintes d'un syndrome de Silver-Russell.

4. DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE

Cette étude est une étude nationale. L'étude ne nécessite qu'une seule évaluation par participants. La durée prévue de la recherche est de 3 ans (2015-2018) pour permettre l'inclusion d'au moins 40 participants. Les participants seront rencontrés 2 à 3 fois maximum.

Cette recherche nécessitera une évaluation de votre développement cognitif à partir d'exercices et d'activités ludiques afin d'apporter une meilleure compréhension du syndrome. Cette évaluation sera effectuée par une psychologue clinicienne et doctorante au LP3C de l'université Rennes 2, Mélissa Burgevin (MB). La recherche nécessitera également de collecter des données médicales et médico-sociales personnelles vous concernant, ainsi que des données biologiques réalisées dans le cadre du soin courant de votre maladie. Votre participation à cette étude ne nécessitera aucun changement dans votre traitement médicamenteux. Cela ne modifiera en rien votre prise en charge et votre suivi médical habituel.



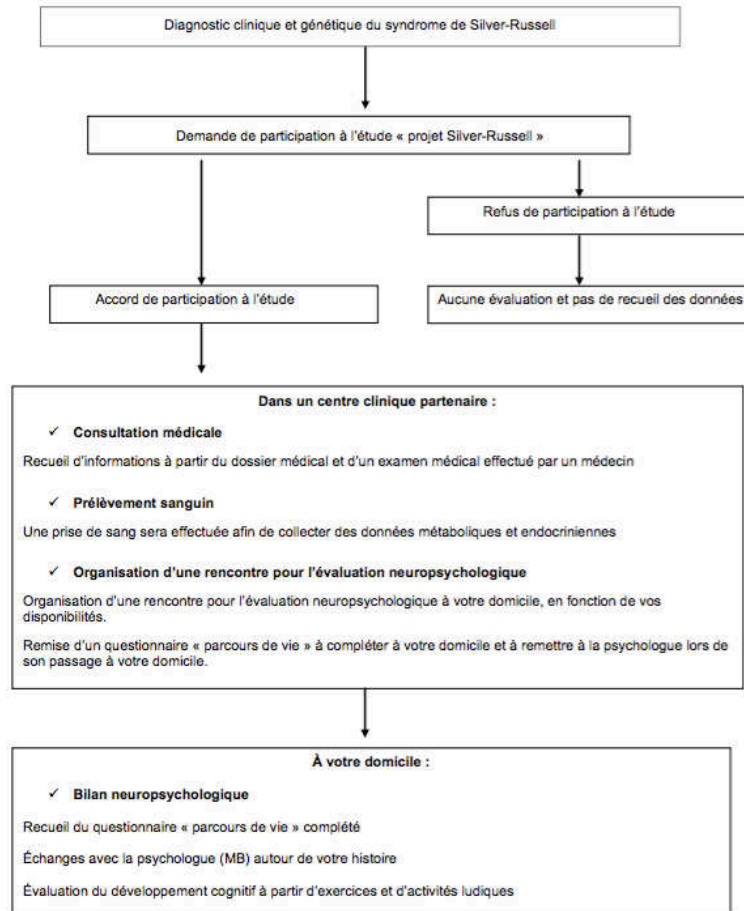
L'étude se déroulera de la façon suivante :

1). Dans un premier temps, nous vous proposerons de vous rencontrer (médecin et psychologue) soit à l'hôpital (service où vous êtes suivi), soit dans un centre d'investigation clinique dans votre région.

2). Lors de cette rencontre, un examen médical sera effectué par un médecin. Lors de cet examen médical, le médecin sera amené à vous poser quelques questions et prendre quelques mesures (poids, tailles), votre tension artérielle, etc. Nous vous proposerons également d'effectuer un prélèvement biologique afin de comprendre les conséquences de votre maladie sur votre métabolisme (*glycémie, ionogramme sanguin avec dosage de la créatinine, HBA1C, cholestérol, triglycérides, insuline, FSH et testostérone pour les hommes ou FSH et estradiol pour les femmes*). La psychologue investigatrice (MB) se déplacera dans chaque centre et aidera le médecin à la collecte de ces renseignements médicaux. À la suite de cet examen, la psychologue (MB) déterminera avec vous une date de rencontre pour l'évaluation neuropsychologique et vous remettra un questionnaire « parcours de vie » à remplir à votre domicile.

3). Par la suite, la psychologue (MB) se déplacera à votre domicile pour réaliser l'évaluation neuropsychologique, à la date de rencontre fixée au préalable. Lors de cette rencontre, la psychologue collectera le questionnaire « parcours de vie » complété et discutera avec vous de votre histoire, de vos difficultés éventuelles et des objectifs de cette évaluation. La rencontre se poursuivra par la réalisation de plusieurs exercices et activités ludiques qui permettront de mieux comprendre votre fonctionnement (points forts et points faibles). Cette rencontre se déroulera sur deux demi-journées ou une journée entière.

4). Suite à cette (ou ces) rencontre(s), la psychologue va corriger les épreuves et analyser les résultats. Ces derniers ainsi que des recommandations qui l'accompagnent seront alors consignés dans un rapport écrit qui vous sera adressé (et éventuellement aux professionnels de santé qui travaillent après de vous si vous le souhaitez). Suite à ce compte-rendu, un entretien vous sera proposé si vous le souhaitez pour discuter de ce document. Pour toutes précisions ou informations complémentaires sur cette évaluation, vous pourrez contacter la psychologue clinicienne (MB).



Si vous participez à cette étude, nous vous demandons votre accord pour recueillir ces informations et les analyser de façon non anonymisée (sans nom et prénom), codées et sécurisées. L'ensemble des données sera enregistré sur un support informatique sécurisé et en accord avec la réglementation. Seules les personnes soumises au secret médical et professionnel pourront consulter ces données.

Les données de cette étude feront l'objet de publications dans lesquelles votre identité n'apparaîtra pas.

5. **BÉNÉFICES ET CONTRAINTES**

Le bénéfice de cette étude est un bénéfice collectif pour une meilleure connaissance du syndrome de Silver-Russell.

Il vous sera demandé, de remplir des questionnaires à votre domicile et de vous déplacer une fois, dans un centre clinique spécifique afin d'y effectuer un examen médical et un prélèvement sanguin. La psychologue investigatrice de cette étude (MB) se déplacera à votre domicile (deux demi-journées ou une journée entière) pour réaliser l'évaluation neuropsychologique.

La participation à cette recherche pourra éventuellement donner lieu à une indemnité financière pour votre déplacement. La consultation médicale et le prélèvement sanguin seront pris en charge comme habituellement par la sécurité sociale et votre mutuelle.

6. DROIT D'ÊTRE INFORMÉ DES RÉSULTATS GLOBAUX

Vous avez le droit d'être informé(e) des résultats globaux de la recherche à l'issue de celle-ci.

Il vous suffit pour cela d'en adresser la demande à **Mme MÉLISSA BURGEVIN** (psychologue clinicienne et doctorante au LP3C de l'Université Rennes 2) par e-mail : melissa.burgevin@univ-rennes2.fr , la psychologue investigatrice dans le cadre de cette recherche.

Pour toutes vos questions, une adresse mail est également mise à votre disposition : etudessr-crpsc@univ-rennes2.fr . Chaque mail sera lu attentivement et adressé aux professionnels le plus à même de répondre à vos questions.

7. CONFIDENTIALITÉ ET TRAITEMENTS DES DONNÉES INFORMATISÉES

Dans le cadre de la recherche à laquelle nous vous proposons de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière.

Ces données seront rendues confidentielles, seront stockées et analysées sur un support électronique ne contenant aucune donnée identifiante. Les tables de correspondances avec les données identifiantes des participants et leur code dans l'étude seront conservées à part de manière sécurisée. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de ces données. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix, à l'ensemble des données médicales vous concernant en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui le suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité.

En cas de retrait de votre consentement

Si au cours de la recherche vous ne souhaitez plus participer, les données vous concernant et acquises avant le retrait de votre consentement seront exploitées par les investigateurs en charge de la recherche, sauf si vous vous y opposez. Dans ce cas ces dernières seront détruites.

8. CADRE RÉGLEMENTAIRE DE CETTE RECHERCHE

Cette recherche est réalisée conformément aux dispositions légales en vigueur régissant les recherches. L'étude a reçu l'autorisation du **comité d'éthique du CHU de Rennes, Avis n°15.123, le 29/12/2015.**

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Je soussigné(e) _____ atteste avoir bien lu et pris connaissance des informations relatives à ma participation à la recherche intitulée «Évaluation neuropsychologique, médico-sociale et médicale chez des adolescents et adultes - Projet Silver-Russell» exposées par écrit sur les pages précédentes (pages 1 à 6 : formulaire d'information) et transmises oralement par le Dr _____, le médecin interlocuteur dans le cadre de cette recherche, et avoir obtenu toutes les réponses aux questions que je lui ai posées.

J'ai bien compris que les contraintes de cette recherche seront de : remplir des questionnaires, de me déplacer dans un centre d'investigation pour y effectuer une consultation médicale avec un prélèvement sanguin et recevoir à mon domicile la psychologue (MB) pour effectuer un bilan neuropsychologique complet. J'ai bien été informé(e) que ma participation à la recherche nécessitera plusieurs rencontres.

J'ai pris connaissance qu'il n'y a pas de risques supplémentaires que ceux auxquels je suis exposé(e) dans le cadre du soin courant.

J'ai été avisé(e) qu'aucune indemnisation n'est prévue pour cette recherche, sauf éventuellement une indemnisation financière pour le déplacement.

J'ai bien noté que mon droit d'accès aux données, prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel du 6 août 2004 s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin.

J'ai eu suffisamment de temps pour réfléchir à ma participation à cette recherche.

Je suis parfaitement conscient(e) que je peux retirer à tout moment mon consentement de participation à cette recherche quelles que soient mes raisons et sans avoir à m'en justifier, sans supporter aucune responsabilité et sans encourir aucun préjudice. J'en informerai simplement mon médecin interlocuteur dans le cadre de cette recherche.

J'accepte que les données enregistrées me concernant à l'occasion de cette recherche et comportant des données médicales, médico-sociales et neuropsychologiques puissent faire l'objet d'un traitement informatique par les investigateurs y compris les données portant sur mes habitudes de vie.

J'accepte également que l'ensemble de mon dossier médical puisse être consulté par les personnes habilitées dans le cadre de cette recherche, dans le respect de la confidentialité de mes données et de mon identité.

Je certifie sur l'honneur que je suis affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

| | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ J'accepte d'être recontacté à l'issue de la recherche en cas de besoin d'informations complémentaires concernant mon développement et ma maladie. | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ J'accepte d'être recontacté à l'issue de la recherche pour participer à une autre étude. | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ J'accepte que les données médicales confidentielles et codées me concernant puissent être partagées avec d'autres équipes française ou étrangère dans le cadre d'une recherche sur le syndrome de Silver-Russell. | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

SIGNATURES

J'accepte librement et volontairement de participer à la recherche décrite ci-dessus. Mon consentement ne décharge en rien le médecin interlocuteur dans le cadre de cette recherche et le gestionnaire de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

| | |
|--|-------------|
| Personne donnant son consentement : | |
| NOM, Prénom : | |
| Date : | |
| Signature | |
| Médecin interlocuteur dans le cadre de cette recherche : | |
| NOM, Prénom : | Date : |
| ☞ : | Signature : |
| Psychologue investigatrice dans le cadre de cette recherche : | |
| NOM, Prénom : | Date : |
| ☞ : | Signature : |

La dernière page de ce document doit comporter les signatures de l'investigateur et de la personne sollicitée et doit être datée de la main de la personne qui a consenti dans l'emplacement prévu et qui lui est réservé. Le paraphe n'engage en rien la personne participante et son recueil ne peut lui être imposé.

*Ce document d'information et de consentement est établi en deux exemplaires originaux : **un exemplaire est remis au participant**, un exemplaire est conservé pendant la durée légale de conservation des documents de la recherche, par les investigateurs coordonnateurs de cette recherche, dans le cadre de cette recherche.*

**Annexe 4 : Questionnaire médical à compléter dans le cadre d'un examen clinique
réalisé par un endocrinologue ou généticien**



**Évaluation neuropsychologique, médico-sociale et médicale d'adolescents et jeunes
adultes atteints d'un syndrome de Silver-Russell**

SySiRu

Questionnaire Médical

Identifiant participant : |_|_|_|/|_|_|/|_|_|/|_|_|

(N° département / N° d'inclusion / Initiales N-P / Age)

Date de visite : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| (jour/mois/année)

Investigateur coordonnateur principal : Pr Sylvie Odent

Investigateurs coordonnateurs secondaires : Agnès Lacroix et Mélissa Burgevin

Investigateurs associés : l'équipe du Pr Irène Netchine, Hôpital Trousseau à Paris

Promoteur : Centre de Recherches en Psychologie, Cognition et Communication (CRPCC), Université de Rennes 2

etudessr-crpcc@univ-rennes2.fr

Informations médicales

1. Biométrie néonatale

| | |
|---|---|
| Problèmes pendant la grossesse, du travail et de l'accouchement ? | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si OUI, précisez : |
| Terme / prématurité (en semaines d'aménorrhée révolues) | |
| Mode d'accouchement | |
| Poids de naissance (g) | |
| Taille de naissance (cm) | |
| Périmètre crânien de naissance (cm) | |
| Apgar 1 minute | |
| Apgar 5 minutes | |

2. Diagnostic génétique

Diagnostic :

- Anomalie de la région 11p15
 - Hypométhylation de ICR1
 - Duplication de la région d'ICR2
 - Duplication de la région ICR1 et ICR2

- Disomie uniparentale maternelle du chromosome 7
- Autre, précisez :

Antécédents familiaux : Oui / Non

Si oui, précisez :

3. Diagnostic clinique : système de notation clinique de Netchine-Harbison (NH-CSS)(Azzi et al, 2015)

| | | |
|---|---|---|
| 1 | Retard de croissance prénatal (poids et/ou taille de naissance $\leq - 2$ SDS pour l'âge gestationnel) | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non |
| 2 | Retard de croissance post-natal (taille à 2 ans ou au plus proche, $\leq - 2$ SDS par rapport aux courbes de croissance) | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non |
| 3 | Périmètre crânien à la naissance relativement préservé (macrocéphalie relative = +1,5 SD par rapport au poids/taille) | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non |
| 4 | Front proéminent pendant l'enfance (présence avant 3 ans) | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non |
| 5 | Asymétrie du corps | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non |
| 6 | Difficulté d'alimentation pendant la petite enfance (IMC ≤ -2 SDS à l'âge de 2 ans, utilisation d'une sonde, d'un enrichissement, stimulation de l'appétit, etc.) | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non |

4. Croissance

Retard de croissance staturo-pondéral dans l'enfance :

Traitement par hormone de croissance (nom(s) de(s) médicament(s), dose(s), fréquence et depuis quand) :

Autres traitements pendant l'enfance ?

5. Puberté

Traitement pour la puberté pendant l'enfance (nom(s) de(s) médicament(s), dose(s), fréquence et depuis quand):

6. Difficultés d'alimentation

Pendant la petite enfance :

| | |
|----------------------------|---|
| Difficultés d'alimentation | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Précisions : |
| Reflux gastro-oesophagien | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Précisions : |
| Nutrition entérale | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Précisions : |

Actuellement, le participant pense-t-il avoir des troubles du comportement alimentaire ? Oui / Non

Hypophagie Oui / Non

Hyperphagie Oui / Non

Autres, précisez :

Pendant l'enfance, l'alimentation et la prise des repas étaient-elles source d'anxiété ? Oui / Non

Précisions éventuelles :

7. Hypoglycémies

Pendant la petite enfance, le participant a-t-il eu des hypoglycémies répétées ? Oui / Non

Si OUI, précisez la fréquence des hypoglycémies :

Le participant a-t-il été hospitalisé suite à une hypoglycémie ?

Oui / Non

Si OUI, combien de fois ?

8. Hypersudation

Pendant la petite enfance, le participant a-t-il eu des épisodes d'hypersudation ? Oui / Non

Si OUI, précisez la fréquence des épisodes :

9. Autres troubles

| | |
|---|---|
| Déficiences de la fonction respiratoire : asthme chronique, insuffisance respiratoire, bronchite chronique, ... | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si oui, précisez : |
| Déficiences de la fonction digestive : reflux persistant, constipation, diarrhée chronique, ... | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si oui, précisez : |
| Déficiences des fonctions hépatiques : hépatite chronique, ictère, ... | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si oui, précisez : |
| Déficiences de la fonction rénale : insuffisance rénale chronique, dialyse, ... | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si oui, précisez : |

6

| | |
|---|---|
| Troubles de la vidange vésicale : incontinence urinaire, vessie neurogène, ... | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si oui, précisez : |
| Déficiences métabolique, endocrinienne ou enzymatique : diabète , hyperthyroïdie, ... | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si oui, précisez : |
| Déficiences hématologique ou du système immunitaire : anémie, infections répétées, déficit immunitaire, thrombopénie, ... | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si oui, précisez : |
| Troubles osseux ou musculaires : scoliose, etc. | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si oui, précisez : |
| Autres, précisez : | |

Intervention sur les organes génitaux externes :

Oui / Non

Si OUI, précisez :

Prise en charge orthodontique ou chirurgie dentaire :

Oui / Non

Si OUI, précisez :

Autres anomalies / difficultés :

Oui / Non

Si OUI, précisez :

Examen médical

| | | |
|---------------------------|--|------|
| Âge au moment de l'examen | | |
| Taille | | (DS) |
| Tour de taille/hanche | | (DS) |
| Poids | | (DS) |
| Périmètre crânien | | (DS) |
| Tension artérielle | | |
| Fréquence cardiaque | | |
| Stade pubertaire | | |

Asymétrie :

- Hémicorps
- Asymétrie du tronc
- Asymétrie d'un membre

Éléments cliniques :

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Visage triangulaire <input type="checkbox"/> Taches café au lait | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mains : <li style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Brachydactylie <li style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Clinodactylie du 5^{ème} doigt |
|--|--|

| | |
|---|--|
| Anomalie dentaire : | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non <u>Si OUI, précisez :</u> |
| Anomalie génitale : | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Non évalué <u>Si OUI, précisez :</u> |
| Anomalie neurologique (ex. : myoclonie- dystonie) : | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non <u>Si OUI, précisez :</u> |
| Anomalie cardiaque : | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non <u>Si OUI, précisez :</u> |

| | |
|--------------------|--|
| Autres symptômes : | <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non <u>Si OUI, précisez :</u> |
|--------------------|--|

Pour les femmes :

Dates des 1ères règles :

Nombre de grossesses éventuelles :

Nombre d'enfants :

Infertilité : Oui / Non

Fausses couches : Oui / Non

Pour les hommes :

Nombre d'enfants :

Infertilité : Oui / Non

Traitement en cours :

Prélèvement sanguin :

- Glycémie
- Ionogramme sanguin avec dosage de la créatinine,
- HBA1C
- Cholestérol
- Triglycérides
- Insuline
- FSH et Testostérone pour les hommes ou FSH et E2 pour les femmes.

Annexe 5 : Synthèse des résultats de l'évaluation neuropsychologique

| | | | Groupes SSR vs Groupe contrôle | Adolescents SSR vs Adolescents contrôlés | Adultes SSR vs Adultes contrôlés |
|-----------------------------------|---|---|--------------------------------|--|---|
| Capacité visuo-spatiale | Puzzles visuels | Note standard | = | = | = |
| Capacité visuo-constructive | Cubes | Note standard | SSR < Contrôle | = | SSR < Contrôle |
| | Copie figure de Rey | Note sur 72 | SSR < Contrôle | SSR < Contrôle | = |
| Mémoire visuo-spatiale | Reproduction en mémoire de la figure de Rey | Score à 3 min | = | = | = |
| | | Score à 20 min | = | = | = |
| Langage oral (production) | Vocabulaire | Note standard | = | = | = |
| Langage écrit | Alouette-R | Indice de vitesse | = | = | Tendance : SSR < Contrôle ($p = 0,055$, $d = 0,87$) |
| | | Indice de précision | = | = | = |
| Graphisme | BHK-ADO | Vitesse (Nombre de caractères réalisés) | SSR < Contrôle | = | Tendance : SSR < Contrôle ($p = 0,063$, $d = 0,84$) |
| Vitesse de traitement | Code | Note standard | = | = | = |
| | Symbole | Note standard | = | = | = |
| Attention sélective | D2-R | Rythme de traitement | = | = | = |
| | | Capacité de concentration | = | = | Tendance : SSR < Contrôle ($p = 0,084$, $d = 0,82$) |
| | | Exactitude | = | = | = |
| | | Erreurs d'omission | = | = | = |
| | | Erreurs de confusion | SSR < Contrôle | = | SSR < Contrôle |
| Flexibilité | Trail Making Test | Temps Partie A | SSR < Contrôle | = | SSR < Contrôle |
| | | Temps Partie B | = | = | SSR < Contrôle |
| | | Temps Partie B – A | = | = | = |
| | Fluences verbales | Scores Lettre « P » | = | = | = |
| | | Score catégorie Animal | = | = | = |
| | Modified Sorting Card Test | Nombre de catégories réalisées | = | = | = |
| Erreurs Erreurs persévératives | | = = | = = | = = | |

| | | | | | |
|-------------------------------------|---------------------------|---|---------------------------------|--|---------------------------------|
| Inhibition | Stroop GREFEX | Temps interférence – temps dénomination | = | = | = |
| | BRIEF/BRIEF-A | CEG IRC IM Échelle d’Inhibition, Échelle de Flexibilité, Échelle de Mémoire de travail Échelle de Planification | = = = = = = = | = = = = Tendance : SSR > Contrôle ($p = 0,083, d = 0,97$) = = | = = = = = = = |
| Mémoire de travail auditivo-verbale | Mémoire des chiffres | Empan endroit | = | = | = |
| | | Empan envers | = | = | = |
| | Séquence Lettres-Chiffres | Score standard | SSR < Contrôle | = | SSR < Contrôle |

Titre : Évaluation neuropsychologique et médico-sociale des adolescents et adultes porteurs d'un syndrome de Silver-Russell

Mots clés : Syndrome de Silver-Russell, Phénotype clinique, Efficience intellectuelle, Cognition, Profil psychosocial, Facteurs associés

En France, les maladies rares constituent un enjeu de santé publique majeur avec plus de 3 millions de personnes touchées par une maladie rare. De par leur caractère rare, ces maladies souffrent généralement de connaissances limitées. Le syndrome de Silver-Russell (SSR), une maladie (épi)génétique rare qui se caractérise par un retard de croissance pré et postnatal, ne déroge pas à ce constat. En effet, si de nombreuses avancées ont été réalisées ces dernières années concernant les connaissances médicales relatives au SSR, des manques subsistent quant au phénotype cognitif et psychosocial des individus porteurs de ce syndrome. Cette thèse qui s'inscrit au croisement de la médecine et de la psychologie poursuit ainsi un double objectif : d'une part, il s'agit d'étudier les caractéristiques cognitives, psychologiques et comportementales des adolescents et adultes porteurs d'un SSR (e.g., efficacité intellectuelle,

fonctions exécutives, estime de soi) et d'autre part, d'identifier les facteurs associés à ces différentes caractéristiques (e.g., âge, anomalie moléculaire). Au total, 19 participants ayant un SSR (8 adolescents et 11 adultes), et 19 participants contrôles ont pris part à cette recherche. Les résultats de nos études montrent que les participants ayant un SSR présentent des capacités intellectuelles similaires à celles de la population générale. Des difficultés cognitives et psychologiques ont été observées chez les participants ayant un SSR. Cependant, ces difficultés ne s'exprimaient pas de la même manière chez les adolescents et les adultes ayant un SSR. Des liens entre le phénotype et le génotype des participants ont également été observés. Ces résultats offrent une meilleure compréhension du SSR et ouvrent des perspectives en matière de prises en charge du SSR.

Titre : Neuropsychological and medico-social assessment of adolescents and adults with Silver-Russell syndrome

Keywords : Silver-Russell syndrome, Clinical phenotype, Intellectual efficiency, Cognition, Psychosocial profile, Associated factors.

In France, rare diseases are a major public health issue with more than 3 million people affected by a rare disease. Because of their rare nature, these diseases generally suffer from limited knowledge. Silver-Russell syndrome (SRS), a rare (epi)genetic disease characterized by pre- and post-natal growth retardation, is no exception to this observation. Indeed, although many advances have been made in recent years concerning medical knowledge of SRS, there are still gaps in the cognitive and psychosocial phenotype of individuals with this syndrome. This thesis, which is at the crossroads of medicine and psychology, has a double objective: on the one hand, to study the cognitive, psychological and behavioral characteristics of adolescents and adults with SRS (e.g., intellectual efficiency,

executive functions, self-esteem) and, on the other hand, to identify the factors associated with these different characteristics (e.g., age, molecular anomaly). A total of 19 participants with SRS (8 adolescents and 11 adults), and 19 control participants took part in this research. The results of our studies show that participants with SRS have intellectual abilities similar to those of the general population. Cognitive and psychological difficulties were observed in our participants with SRS. However, these difficulties were not expressed in the same way in adolescents and adults with SRS. Links between the phenotype and genotype of the participants were also observed. These results offer a better understanding of SRS and open perspectives on SRS management.