

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Silver-Russell

**Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la
Croissance et du Développement (CRMERCD)**

Juillet 2021

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant.....	5
Texte du PNDS	7
1 Introduction.....	7
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	8
3 Diagnostic et évaluation initiale	9
3.1 Diagnostic clinique	9
3.1.1 Score clinique	9
3.1.2 Signes associés	10
3.1.3 Syndrome de Temple	10
3.1.4 Corrélations épigénotype/ phénotype	11
3.2 Diagnostic moléculaire	11
3.2.1 Algorithme	11
▶ Chromosome 11	11
▶ Chromosome 7	12
▶ Chromosome 14	12
▶ Disomies uniparentales maternelles des chromosomes 16 et 20	12
▶ Variants dans <i>IGF2</i> , <i>CDKN1c</i> , <i>HMG2</i> , <i>PLAG1</i>	13
3.2.2 Annonce et conseil génétique	13
3.2.3 Diagnostic anténatal	13
3.2.4 Facteurs environnementaux	14
3.3 Diagnostic différentiel	14
4 Prise en charge thérapeutique	14
4.1 Gastro entérologie et nutrition	15
4.1.1 Soutien nutritionnel	15
4.1.2 Prévention de l'hypoglycémie	16
4.1.3 Reflux gastro-oesophagien	17
4.1.4 Constipation	17
4.2 Endocrinologie	17
4.2.1 Traitement par hormone de croissance ⁷	17
4.2.2 Avance d'âge osseux et puberté	19
4.3 Neurocognition	20
4.4 Orthopédie	21
4.5 Odontologie et chirurgie maxillo-faciale	21
4.6 Oto-Rhino-Laryngologie	22
4.7 Malformations associées	22
4.8 Situations particulières	23
4.8.1 Intervention chirurgicale et anesthésie	23
4.8.2 Jeûne	23
4.9 Vie quotidienne et aspects psychosociaux	24
4.10 Prise en charge paramédicale	25
5 Adulte.....	25
5.1 Diagnostic	25
5.2 Complications à long terme	26
5.3 Autres symptomatologies	27
5.4 Grossesse-Fertilité	27
6 Conclusion	28

Annexe 1. Liste des participants	29
Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s)de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	30
▶ Centre de diagnostic moléculaire du syndrome de Silver-Russell :	30
▶ Centre de référence national :	30
▶ Centre de compétence de la filière FIRENDO :	30
▶ Associations de patients	30
Annexe 3. Arbre décisionnel diagnostique	31
Annexe 4. Fréquence des signes associés chez les patients avec SSR selon leur génotype.	32
Annexe 5. Diagnostics différentiels, selon la taille du périmètre crânien de naissance...	33
Annexe 6. Liste des points à considérer dans la prise en charge des patients atteints de SSR selon leur tranche d'âge	34
Annexe 7. Situations d'urgence	35
Annexe 8. Carte d'urgence.....	36
Annexe 9. Prescription hors AMM.....	37
Références bibliographiques.....	38

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché
AMP : Assistance médicale à la procréation
CGH array : Comparative genomic hybridization array
CNV : Copy number variation
DLMI : Différence de longueur des membres inférieurs
DS : Déviation standard
GH : Hormone de croissance (*growth hormone*)
GnRH : Gonadolibérine
IGF-I : Insulin-like growth factor 1
IGF2 : Insulin-like growth factor 2
IGFBP-3 : IGF binding protein 3
IMC : Indice de masse corporelle
MDPH : Maison départementale pour les personnes handicapées
Mupd7 : Disomie uniparentale maternelle du chromosome 7
NH-CSS : Score de Netchine-Harbison
PAI : Plan d'accueil individualisé
PAG : Petit pour l'âge gestationnel
PNDS : Plan national de diagnostic et de soins
RGO : Reflux gastro-œsophagien
SAOS : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SNP : Single nucleotide polymorphism
SSR : Syndrome de Silver-Russell

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Silver-Russell (SSR) a fait l'objet d'un consensus international d'experts en novembre 2015 ayant conduit à l'élaboration de recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ([article](#)).

- Diagnostic

Le SSR repose sur un diagnostic clinique. Il est évoqué le plus souvent à l'âge pédiatrique devant un enfant présentant au moins 4 des 6 caractéristiques suivantes :

- Poids et/ou taille de naissance petit(s) pour l'âge gestationnel
- Macrocéphalie relative à la naissance
- Retard de croissance post-natal
- Difficultés alimentaires
- Front bombant
- Asymétrie corporelle

Une fois le diagnostic évoqué, le diagnostic peut être confirmé sur des bases moléculaires dans un laboratoire expert¹. Néanmoins, chez quelques patients ayant des résultats moléculaires négatifs, après élimination des diagnostics différentiels fréquents (déficit en hormone de croissance) ou plus rares (annexe 5), le diagnostic clinique de SSR peut aussi être retenu.

- Prise en charge

Le SSR nécessite un suivi multidisciplinaire, précoce et spécialisé. Les principaux objectifs thérapeutiques sont le soutien nutritionnel, la prévention de l'hypoglycémie et la correction du retard statural (annexe 6).

- Nutrition

La cible pour un état nutritionnel satisfaisant dépend de la masse musculaire individuelle. Des apports énergétiques excessifs par rapport aux besoins spécifiques de ces enfants peuvent être responsables d'une augmentation trop rapide de la masse grasse. L'intervention régulière d'un(e) diététicien(ne) formé(e) est donc fortement recommandée afin de guider la famille quant aux apports nutritionnels nécessaires et adaptés pour leur enfant. Chez moins de

¹ Laboratoire de biologie moléculaire, hôpital Armand Trousseau, Paris, [site](#)

10% des patients, une nutrition entérale peut être indiquée et justifie un avis du centre de référence².

- Prévention de l'hypoglycémie

Les enfants avec SSR, en particulier avant l'âge de 5 ans, ont un risque accru d'hypoglycémie, principalement lors du jeûne ou d'une maladie aiguë. La surveillance de la cétonurie est généralement efficace pour anticiper ce risque d'hypoglycémie.

- Traitement par hormone de croissance (GH)

Le SSR étant associé à une réduction significative de la taille adulte, un excès de masse grasse, une hypoplasie musculaire et des hypoglycémies, un traitement par GH est recommandé précocement (autour de 2 ans).

- Adrénarchie et puberté

La puberté débute généralement aux âges les plus bas de la norme pour le sexe (et parfois plus précocément). De plus, elle peut progresser très rapidement. L'apparition de caractères sexuels secondaires est à surveiller et un avis auprès du centre spécialisé référent est nécessaire pour discuter d'un traitement personnalisé.

- Situations d'urgence

Toute situation occasionnant une baisse d'alimentation est à risque d'hypoglycémie et de déshydratation chez ces patients. Une hospitalisation pour perfusion de soluté glucosé doit être envisagée dans les situations de jeûne (annexe 7).

- Adulte

Les individus nés petits pour l'âge gestationnel présentent un risque accru de pathologies à l'âge adulte, principalement cardio-vasculaires et métaboliques (diabète et obésité).

- Rôles du médecin traitant

- Assurer que le patient puisse bénéficier d'une confirmation diagnostique et d'un plan de suivi par un centre spécialisé
- Assurer un premier recours pour la prise en charge des complications de la maladie, en coordination avec les équipes référentes.

² [Explorations fonctionnelles endocriniennes](#), hôpital Armand Trousseau, Paris
Informations (annexe 2) : [Orphanet](#), Associations de patients [AFIF-SSR-PAG](#) et [Grandir. Centre de référence](#). Filière [FIRENDO](#)

Texte du PNDS

1 Introduction

Le syndrome de Silver-Russell (SSR) est une pathologie rare responsable principalement d'une restriction de croissance à début anténatal et de troubles métaboliques. L'anomalie moléculaire identifiée la plus fréquente est une perte de méthylation au niveau d'un centre d'empreinte situé dans la région chromosomique 11p15. Chez 10% environ des patients est mise en évidence une disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 (mupd7). Chez 40% des patients aucune anomalie moléculaire n'est identifiée (1). La prévalence du SSR (OMIM # 180860), (également connu sous le nom du syndrome de Russell Silver, RSS) est estimée à environ 1:30.000 à 1:100.000 enfants selon des études internationales (2,3). Concernant la France spécifiquement, la prévalence n'est pas connue. Le diagnostic est fait majoritairement à l'âge pédiatrique.

En 2015 s'est tenu un consensus international de 41 experts originaires de 16 pays différents avec des représentants des 4 sociétés savantes d'endocrinologie pédiatrique internationales (European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE), Pediatric Endocrine Society (PES), Asian Pacific Pediatric Endocrine Society (APPES) et Sociedad Latino-Americana de Endocrinología Pediátrica (SLEP)), ainsi que des associations de patients issues de 6 pays différents. Ce travail majeur a consisté en une analyse bibliographique exhaustive (> 600 articles) et a permis, après une concertation en différents temps selon une méthodologie proche du Delphi, l'élaboration de 76 recommandations autour du diagnostic clinique et moléculaire du SSR, ainsi que de sa prise en charge. Les recommandations ont été votées avec différents niveaux de confiance par les experts. Ce travail a été soutenu exclusivement par des financements académiques. Ce document essentiel, publié en 2016, a constitué la base d'élaboration de ce PNDS qui a été enrichi des données de la littérature publiées depuis et adaptées aux spécificités françaises (4). L'objectif du PNDS étant de guider la prise en charge médicale diagnostique et thérapeutique des patients, les aspects moléculaires du diagnostic y sont synthétisés brièvement et il conviendra de se référer au document de référence dans lequel ils sont plus largement développés (4). *(Les recommandations issues du consensus international portent le sigle #en début de phrase).*

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de syndrome de Silver-Russell. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de syndrome de Silver-Russell. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence ([CRMERCD](http://www.crmrcd.fr))

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Diagnostic clinique

#Le SSR est un diagnostic clinique, reposant sur une combinaison de caractéristiques. Les tests moléculaires peuvent confirmer le diagnostic clinique et la stratification moléculaire peut aider à guider la prise en charge. Chez les personnes ayant des résultats moléculaires négatifs, un diagnostic clinique devrait permettre l'accès aux groupes de soutien (voir liste en Annexe 2) et à un traitement approprié, y compris par hormone de croissance recombinante.

3.1.1 Score clinique

#Le diagnostic clinique repose sur la présence d'au moins 4 signes du score de Netchine-Harbison (NH-CSS, tableau 1) (5). Ce score a été validé lors du consensus pour sa sensibilité élevée (98%) et une bonne valeur prédictive négative (89%), ce qui permet de considérer les patients ayant un score inférieur à 4 sur 6 critères comme non atteints.

Tableau 1 Score clinique de Netchine-Harbison (5). DS : déviation standard ; DLMI : différence de longueur de membre ; IMC : indice de masse corporelle.

Critère Clinique	Définition
Restriction de croissance fœtale	Poids et/ou taille de naissance ≤ -2 DS pour l'âge gestationnel
Retard de croissance post-natale	Taille à 24 mois ≤ -2 DS ou inférieure de plus de 2 DS à la taille cible parentale
Macrocéphalie relative	Périmètre crânien à la naissance supérieur de plus d'1,5 DS au poids et/ou à la taille de naissance
Front bombant	Front se projetant au-delà du plan facial de profil (avant l'âge de 3 ans)
Asymétrie corporelle	DLMI de $\geq 0,5$ cm ou asymétrie de bras ou DLMI $< 0,5$ cm avec au moins deux autres parties asymétriques du corps (dont une excluant le visage)
Difficultés d'alimentation	IMC ≤ -2 DS à 24 mois ou nécessité d'une nutrition entérale ou de cyproheptadine pour stimuler l'appétit

#Un score incomplet peut cependant conduire au diagnostic : en effet, les informations sur la croissance postnatale et l'indice de

masse corporelle (IMC) peuvent ne pas être disponibles si le diagnostic est évoqué précocement. Si tous les tests moléculaires actuellement proposés sont normaux, seuls les patients ayant 4 critères ou plus, dont un front bombant et une macrocéphalie relative, seront considérés comme « SSR clinique » (#Annexe 3).

3.1.2 Signes associés

En plus des caractéristiques cliniques du NH-CSS, un certain nombre d'autres caractéristiques sont fréquemment observées chez les patients avec SSR, au premier rang desquels : la clinodactylie du cinquième doigt (et/ou orteil), la micrognathie, l'encombrement dentaire, la faible masse musculaire ou une transpiration excessive. Ces caractéristiques peuvent être présentes chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (PAG), mais elles sont plus fréquentes dans le cas de SSR (5–7) (Annexe 4).

Des anomalies congénitales associées au SSR ont également été décrites en particulier chez les patients avec hypométhylation en 11p15. Les anomalies génitales, principalement cryptorchidie et hypospadias, sont fréquemment décrites chez les garçons, tandis que quelques cas de syndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (hypoplasie ou aplasie congénitale de l'utérus et de la partie supérieure du vagin) sont rapportés chez les filles (7–11). Enfin, de rares anomalies rénales structurales et des malformations cardiaques congénitales ont également été signalées (6,7,12).

3.1.3 Syndrome de Temple

Le syndrome de Temple (OMIM #616222) a été décrit dans les années 1990 chez des patients porteurs de disomie uniparentale maternelle du chromosome 14 (13). Plusieurs publications récentes ont mis en avant le chevauchement clinique important de ces patients avec ceux ayant un SSR, avec plus de 70% d'entre eux ayant un score NH-CSS $\geq 4/6$ (14–17). Ces patients présentent néanmoins quelques signes plus spécifiques, dont une hypotonie néonatale, une obésité précoce, une puberté précoce et de petites extrémités (acromicrie). De récents résultats fondamentaux plaident également pour un mécanisme physiopathologique commun entre les deux syndromes (18). De ce fait il s'agit d'un diagnostic alternatif mais dont la prise en charge semble devoir être calquée sur celle des patients avec SSR³.

³ Les causes moléculaires rares de syndrome de Temple (délétions) nécessitent un avis en centre de référence et ont un risque augmenté de cancer thyroïdien.

3.1.4 Corrélations épigénotype/ phénotype

Certains signes cliniques ont une fréquence très différente entre les patients selon la cause moléculaire identifiée (Annexe 4). Ainsi, les patients avec hypométhylation en 11p15 ont plus fréquemment de signes dysmorphiques ou malformatifs que les patients avec une mupd7. La présence de talons proéminents est, quant à elle, quasiment constante chez les patients avec mupd7 (6). Les patients avec mupd7 ont également plus fréquemment un développement neurocognitif perturbé, bien qu'il existe une grande variabilité d'expression, allant d'enfants au développement normal à certains avec des troubles du spectre autistique majeurs ainsi qu'un retard de langage (5–8,19).

3.2 Diagnostic moléculaire

3.2.1 Algorithme

Un résultat de test moléculaire positif confirme un diagnostic clinique et permet la stratification dans un sous-groupe moléculaire spécifique qui, à son tour, peut guider la prise en charge. #L'algorithme de l'annexe 3 résume la démarche du diagnostic moléculaire. #Le seuil de score clinique recommandé pour initier une recherche moléculaire ($\geq 3/6$ critères) est inférieur à celui permettant un diagnostic clinique de SSR ($\geq 4/6$ critères) ; il n'est donc pas recommandé de réaliser de recherche moléculaire chez les patients ayant un score $< 3/6$.

► Chromosome 11

Le SSR fait partie des maladies altérant l'empreinte parentale, qui est une expression différente de certains gènes selon leur origine paternelle ou maternelle. Entre 30 et 60% des patients avec un SSR présentent des anomalies moléculaires de la région 11p15. Cette région contient notamment un centre d'empreinte (*H19/IGF2:IG-DMR*), région du génome qui est méthylée uniquement sur l'allèle paternel et va conduire à l'expression de gènes différents selon l'origine parentale de l'allèle. Dans le cadre du SSR, il y a une hypométhylation de ce centre d'empreinte qui conduit à une diminution d'expression d'*IGF2* sur l'allèle paternel pendant la vie foetale. *IGF2* étant un facteur de croissance essentiel dès la vie intra-utérine, sa baisse d'expression explique le phénotype de restriction

de croissance des patients avec SSR. L'étude du niveau de méthylation de ce centre d'empreinte doit être réalisée dans un laboratoire de biologie moléculaire expert, permettant une analyse quantitative. À l'heure actuelle en France, seul le laboratoire de l'hôpital Trousseau à Paris réalise cette analyse (Annexe 2). Par ailleurs, les variations du nombre de copies (Copy Number Variant, CNV) de la région 11p15 conduisent à des phénotypes différents en fonction de leur taille, de leur contenu génique et de l'origine parentale de l'anomalie (20,21). Enfin, l'hypométhylation de *H19/IGF2:IG-DMR* peut varier selon les tissus (ex : leucocytes, muqueuse buccale ou fibroblastes cutanés) et/ou peut être à l'état de mosaïque, et donc ne pas être détectée si elle est minime. #L'algorithme de diagnostic moléculaire (Annexe 3) reprend les modalités de prescription des analyses génétiques adaptées selon la clinique du patient.

► **Chromosome 7**

Environ 5 à 10% des patients présentent un SSR à la suite d'une disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 (mupd7), c'est-à-dire que les deux copies de tout ou partie du chromosome 7 sont héritées uniquement de la mère (22). De ce fait, la présence de mupd7 peut conduire à l'expression clinique de certaines maladies récessives telles que la mucoviscidose même si seulement la mère est hétérozygote pour une variation pathogène (23–26).

► **Chromosome 14**

Des anomalies moléculaires impliquant la région méthylée sur l'allèle paternel situé en 14q32.2 peuvent être responsables du syndrome de Temple qui présente un important chevauchement clinique avec le SSR. Les anomalies peuvent être des délétions paternelles, des hypométhylations ou des disomies uniparentales maternelles du chromosome 14 (13,14).

► **Disomies uniparentales maternelles des chromosomes 16 et 20**

Des disomies uniparentales maternelles des chromosomes 16 et 20 ont été détectées chez des patients nés PAG avec quelques caractéristiques cliniques du SSR, mais habituellement sans macrocéphalie relative ni asymétrie corporelle ne répondant donc pas toujours aux critères du score clinique NH-CSS (27,28).

► Variants dans *IGF2*, *CDKN1c*, *HMGGA2*, *PLAG1*

Dans certaines formes familiales de SSR, mais également dans certains cas sporadiques, des variants pathogènes sont identifiés dans des gènes impliqués dans la physiopathologie du SSR (29–31). Là aussi le tableau clinique peut-être plus ou moins complet (relative macrocéphalie et asymétrie corporelle peu fréquentes pour certains des gènes impliqués). Le nombre de patients porteurs de telles formes reste extrêmement rare.

3.2.2 Annonce et conseil génétique

L'annonce du diagnostic doit comprendre les principales caractéristiques de la maladie (en précisant que l'expression du SSR est très variable d'un individu à l'autre), les mécanismes génétiques responsables du SSR, les possibilités de prise en charge, l'existence d'associations de patients, et proposer un éventuel accompagnement psychologique aux parents (32).

Pour ce qui concerne le conseil génétique, il dépend de la cause moléculaire sous-jacente identifiée. Il est rassurant dans la majorité des cas. L'hypométhylation en 11p15 est associée à un faible risque de récurrence dans la descendance, en dehors des rares cas de délétion du centre d'empreinte (estimés à environ 1%) (33). Le risque de transmission pour les personnes ayant une mupd7 ou avec un SSR clinique sans cause moléculaire identifiée est également faible. Il existe cependant de rares cas familiaux de SSR, où le risque de récurrence peut atteindre 50%, notamment en cas de CNV de la région 11p15 ou de variant dans *IGF2*, *CDKN1c*, *HMGGA2* ou *PLAG1*, dépendant du type de variant et du sexe du parent transmetteur⁴. Il est donc important de mener une enquête génétique approfondie pour pouvoir évaluer le risque de transmission ultérieur et délivrer un conseil génétique adapté par un médecin expert dans les pathologies liées à l'empreinte parentale.

3.2.3 Diagnostic anténatal

La survenue d'un retard de croissance intra-utérin, d'autant plus qu'il est précoce et sévère, fait parfois poser l'indication d'un diagnostic anténatal pour dépister des pathologies sévères. Cependant, à ce jour, une analyse de la méthylation des régions des chromosomes 7, 11 et 14 dans le liquide amniotique à la recherche des causes moléculaires principales du SSR n'est pas validée (34). Il est possible en revanche d'identifier des anomalies génétiques telles

⁴ [Tableau 4](#), GeneReviews® - NCBI – Silver-Russell syndrome

que des mutations ponctuelles, des disomies uniparentales maternelles ou des micro-remaniements chromosomiques.

3.2.4 Facteurs environnementaux

La survenue de pathologies liées à l’empreinte parentale est plus fréquente en cas de grossesse multiples (monozygotes) et en cas de recours à l’assistance médicale à la procréation (AMP) (35–39). Il n’y a, à ce jour, pas d’explications à ces phénomènes. Pour ce qui concerne l’AMP, on ne sait pas si c’est la cause de l’infertilité qui favorise la survenue d’anomalies liées à l’empreinte parentale ou si ce sont les techniques d’AMP, ou bien les deux. En effet, les techniques d’AMP peuvent interférer lors de la mise en place de certaines marques épigénétiques régulant l’empreinte et entraîner la survenue d’anomalies responsables de pathologies.

3.3 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des enfants nés PAG comprend de nombreux diagnostics syndromiques et réarrangements chromosomiques, dont certains ont des implications critiques pour la prise en charge, notamment la contre-indication au traitement par hormone de croissance (4). Ces diagnostics différentiels doivent être envisagés en présence de certaines caractéristiques atypiques, comme la microcéphalie relative (périmètre crânien inférieur à la taille et le poids de naissance en DS), un retard de développement global ou une déficience intellectuelle, des anomalies congénitales supplémentaires, une dysmorphie faciale ou l’absence complète de difficultés alimentaires (#Annexe 5).

4 Prise en charge thérapeutique

#Le SSR entraînant de nombreux aspects médicaux de prise en charge, un suivi multidisciplinaire⁵ et une intervention précoce et spécialisée sont nécessaires. Les différents points de la prise en charge sont résumés en fonction des âges de la vie en Annexe 6.

⁵ Médecin traitant, endocrinologue, gastro-entérologue, diététicien(ne), orthophoniste, psychologue, psychomotricien(ne), généticienne(ne), néonatalogue, orthopédiste, chirurgien(ne) maxillo-facial, orthodontiste, ORL, assistant(e) sociale, ergothérapeute, kinésithérapeute, chirurgien(ne) viscéral, stomathérapeute, anesthésiste, urgentiste etc.

4.1 Gastro entérologie et nutrition

La présentation néonatale typique du SSR est un nouveau-né avec une taille inférieure au poids (en DS). Cependant, après la naissance, du fait de difficultés alimentaires, le poids s'infléchit rapidement et devient volontiers inférieur à la taille (en DS). Dans un second temps, la taille peut s'infléchir suite à la carence calorique chronique (6,19). La stagnation pondérale chez les enfants atteints de SSR est probablement due à une combinaison de facteurs comprenant des difficultés d'alimentation (anorexie, troubles de l'oralité), ainsi que des problèmes gastro-intestinaux fonctionnels (constipation, retard à la vidange gastrique, reflux gastro-oesophagien) et anatomiques (hernie hiatale, malrotation intestinale). #Ces problèmes digestifs ainsi que la dénutrition touchent plus de 70% des patients atteints de SSR et sont à rechercher systématiquement (40).

4.1.1 Soutien nutritionnel

Les principaux objectifs thérapeutiques pour les nourrissons avec SSR sont le soutien nutritionnel, la prévention de l'hypoglycémie et la correction du retard statural lié au déficit calorique avant l'initiation du traitement par hormone de croissance (41). Cependant, une surveillance stricte de la prise de poids est nécessaire, en particulier en cas de support nutritionnel. En effet, si elle est trop rapide, elle est associée à un risque accru de maladies métaboliques et cardiovasculaires à moyen ou long terme (données chez les enfants nés PAG) (42).

Les enfants atteints de SSR ont également une composition corporelle anormale avec une faible masse musculaire, et sont minces par rapport à leur taille (5,43). #La cible pour un état nutritionnel satisfaisant dépend de la masse musculaire individuelle, et la suralimentation, même légère, peut augmenter rapidement la masse grasse relative chez ces patients. #Les objectifs recommandés pour les enfants âgés de 2 à 4 ans (avant l'introduction de l'hormone de croissance) sont les suivants : rapport du poids/poids idéal pour la taille⁶ entre 75 à 85% et/ou IMC de 12 à 14 kg/m². Un poids inférieur à 70% du poids idéal pour la taille compromet la vitesse de croissance, malgré le traitement par hormone de croissance. #Pour les enfants de plus de 4 ans, l'IMC

⁶ Le poids idéal pour la taille correspond au poids moyen à l'âge pour lequel la taille de l'enfant correspond à la moyenne (44).

cible optimal dépend de leur masse musculaire. Ainsi, chez les patients avec hypométhylation en 11p15 avec une masse musculaire très faible et une asymétrie corporelle, un IMC même très bas peut être suffisant (11 à 12 kg/m²) et, au contraire, chez les patients avec mupd7 et dont la masse musculaire est proche de la normale un IMC plus élevé n'est pas excessif (14-15 kg/m²). L'intervention régulière d'un(e) diététicien(ne) formé(e) est donc fortement recommandée afin de guider la famille quant aux apports nutritionnels nécessaires et adaptés pour leur enfant.

La cyproheptadine, utilisée comme stimulant de l'appétit dans d'autres maladies pédiatriques, a montré son intérêt pour la prise de poids chez les patients SSR et peut être utilisée en respectant les modalités usuelles de prescription (augmentation progressive de la posologie, arrêt en cas de situation aiguë et/ou de fièvre)⁷ (45).

#Très rarement, en dehors de la période néonatale, (chez moins de 10% des patients), une nutrition entérale peut s'avérer nécessaire du fait d'une hypotrophie majeure et persistante souvent en rapport avec une anorexie sévère. Il est en revanche injustifié, voir préjudiciable d'un point de vue métabolique, de mettre en place une nutrition entérale chez un enfant qui s'alimente spontanément et chez qui une adaptation du type d'alimentation (enrichissement, fractionnement *etc*) suffit généralement. Ces situations, qui sont souvent complexes, justifient d'un avis dans un centre de référence afin de discuter de l'indication de la nutrition entérale qui est loin d'être systématique.

4.1.2 Prévention de l'hypoglycémie

Les enfants atteints de SSR, en particulier avant l'âge de 5 ans, du fait de leur faible masse musculaire et des difficultés d'alimentation, probablement associées à un foie de petit volume, disposent de réserves faibles. De plus, la persistance d'une relative macrocéphalie majeure leurs besoins énergétiques, notamment en glucides. Ces deux phénomènes sont responsables d'un risque d'hypoglycémie accru, principalement lors du jeûne et peuvent ainsi avoir un retentissement neurocognitif néfaste. L'incidence des hypoglycémies chez ces enfants est d'environ 27%, avec une fréquence élevée d'hypoglycémie spontanée nocturne asymptomatique (8,46,47).

#La surveillance de la cétonurie (par l'utilisation de bandelettes réactives) est généralement efficace pour anticiper le risque

⁷ Du fait de la recommandation d'une prescription ne rentrant pas dans l'AMM, l'annexe 9 précise les précautions liées à cette utilisation.

d'hypoglycémie liée au jeûne, à une augmentation des besoins lors d'une activité physique ou en cas de maladie aigüe. Cette mesure peut être utilisée comme diagnostic et ponctuellement pour déterminer le « temps de jeûne de sécurité » pour chaque enfant. L'hypoglycémie nocturne peut être évitée en ajoutant au repas du soir soit du polymère de glucose à haut poids moléculaire (pour les nourrissons de moins de 10 mois), soit de l'amidon de maïs non cuit (pour les nourrissons plus âgés et les enfants particulièrement à risque).

4.1.3 Reflux gastro-oesophagien

Le reflux gastro-oesophagien (RGO) concerne une majorité des patients (55%). Il est souvent sévère et peut avoir des présentations très atypiques : vomissements persistants après l'âge de 1 an, reflux persistant dans l'enfance, reflux non extériorisé. Il peut être associé à des troubles de la vidange gastrique dans les formes les plus sévères ou des anomalies anatomiques favorisant les vomissements. #La présence d'un RGO pathologique doit donc être impérativement recherchée (à l'interrogatoire et/ou par pHmétrie) et nécessite un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons qui sont généralement efficaces. Le contrôle du RGO peut avoir un impact bénéfique sur la prise alimentaire.

4.1.4 Constipation

La constipation est fréquente, en particulier après 2 ans (40). #Il est important de réguler le transit des patients avec SSR car elle participe aux difficultés alimentaires par la gêne qu'elle occasionne. Le traitement n'est pas spécifique chez ces patients mais doit être adapté. Si une alimentation riche en fibres et une bonne hydratation peuvent parfois suffire, un traitement par des laxatifs osmotiques, type macrogol doit être envisagé, si nécessaire, pour réguler le transit et diminuer l'inconfort des patients.

4.2 Endocrinologie

4.2.1 Traitement par hormone de croissance⁷

Le SSR étant associé à une réduction significative de la taille adulte (environ -3 DS). Il s'agit, pour l'Agence européenne du médicament, d'une indication de traitement par hormone de

croissance dans le cadre d'un « retard de croissance intra-utérin sans rattrapage ». Il dispose à ce titre d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France (4,6,48). La réponse à l'hormone de croissance est similaire chez les patients avec SSR par rapport aux enfants nés PAG sans SSR (gain de taille finale totale de +1,3DS en moyenne) (49,50). D'autre part, il y a également un intérêt du traitement par hormone de croissance sur la diminution du risque d'hypoglycémies, l'augmentation de l'appétit, le développement de la masse maigre et ainsi de la force musculaire, ce qui améliore la motilité globale (51). #Il est donc recommandé, notamment pour ses effets métaboliques, de débiter précocement le traitement par hormone de croissance chez ces enfants, généralement autour de l'âge de 2 ans et après s'être assuré de la prise en charge d'une malnutrition sévère (correction de la part due à la carence calorique du retard statural). Enfin, la tolérance du traitement par hormone de croissance est équivalente chez les enfants avec SSR à celle des enfants nés PAG sans SSR, aucune précaution spécifique n'est donc nécessaire (52). L'avis du centre de référence est à demander pour la prescription d'hormone de croissance avant l'âge de 4 ans chez ces patients du fait qu'il ne rentre pas dans les critères de l'AMM.

Il est à noter que les niveaux d'*insulin-like growth factor 1* (IGF-I) en réponse au traitement par hormone de croissance sont difficiles à interpréter chez les patients avec SSR. En effet, ces patients (majoritairement ceux avec hypométhylation en 11p15) ont des niveaux d'IGF-I significativement plus élevés que les autres enfants nés PAG, ce qui suggère une sensibilité diminuée à l'IGF-I (53,54). Ainsi, des taux sériques de base d'IGF-I élevés (>2DS selon les normes par rapport au sexe et à l'âge) sont fréquents chez ces patients y compris avant la mise en place du traitement par hormone de croissance et malgré leur état nutritionnel pour lequel on s'attendrait à des taux bas. Il en est de même pour les niveaux sériques de l'*IGF binding protein 3* (IGFBP-3), principale molécule de liaison de l'IGF-I circulant (53,55). Le traitement par hormone de croissance aura pour effet une augmentation des taux d'IGF-I fréquemment bien au-dessus des normes. #En pratique, le suivi des taux d'IGF-I au cours du traitement peut être fait mais il n'est pas recommandé d'adapter la posologie d'hormone de croissance à ce taux pour le maintenir dans les normes, du fait de la sensibilité diminuée de ces enfants à l'IGF-I (56). Les mécanismes sous-jacents de ce phénomène sont actuellement non élucidés. La posologie d'hormone de croissance est à adapter à la vitesse de croissance.

Le déficit en hormone de croissance n'étant pas à l'origine de la petite taille des patients avec SSR, et n'étant pas prédictif de la réponse au traitement chez les enfants nés PAG, il n'est pas nécessaire d'explorer le fonctionnement de l'axe somatotrope de manière systématique chez les patients ayant un SSR prouvé sur le plan moléculaire (57,58). En outre, la réalisation de ces tests dynamiques de stimulation de l'hormone de croissance nécessitant un jeûne prolongé, elle expose ces patients à un risque accru de faire des hypoglycémies sévères. #Pour ces raisons, ces tests ne sont pas recommandés chez ces patients.

4.2.2 Avance d'âge osseux et puberté

Chez les patients avec SSR, le retard d'âge osseux initial est suivi par une progression très rapide de celui-ci, généralement autour de 8-9 ans mais parfois beaucoup plus tôt, en particulier chez les enfants avec un gain de poids excessif (43). Le début de la puberté se fait habituellement à un âge normal (8 à 13 ans chez les filles et 9 à 14 ans chez les garçons), mais très souvent dans les âges les plus jeunes de cette fourchette (43,49,59). Il est important de savoir, qu'en raison d'une très probable insuffisance sertolienne, les garçons peuvent garder un petit volume testiculaire alors qu'ils ont démarré une puberté centrale évolutive. Cela peut persister à l'âge adulte. Le diagnostic de puberté doit être alors biologique. L'adrénarche (augmentation de la sécrétion des androgènes surrénaliens responsables de la pilosité pubienne) est également volontiers précoce et plus agressive chez les patients avec SSR (principalement en cas d'hypométhylation en 11p15) que chez les enfants nés PAG sans SSR (59,60).

Dans notre expérience, chez les enfants avec SSR et début d'adrénarche, l'apparition de la puberté centrale se fait plus tôt et progresse plus rapidement que chez les autres enfants (49). Cette puberté évolutive accélère également la maturation osseuse, réduisant d'autant plus la poussée de croissance pubertaire et compromettant la taille finale (61). De plus, une augmentation rapide de l'IMC peut exacerber cette tendance à présenter une adrénarche et une puberté centrale précocement (62).

Certains travaux ont montré une amélioration de la taille finale dans une cohorte d'enfants nés PAG (y compris SSR) avec un traitement combinant un analogue de la gonadolibérine (GnRH) au traitement par hormone de croissance au début de la puberté (si la taille était inférieure à 140cm) et poursuivi pendant au moins 2 ans (63,64). D'autres études sont nécessaires pour examiner

spécifiquement l'impact de ce traitement freinateur de la puberté chez les enfants avec SSR sous traitement par hormone de croissance. #En attendant, un avis concernant la pertinence de cette co-prescription doit être pris auprès du service d'endocrinologie pédiatrique du centre hospitalo-universitaire référent⁷. Le centre spécialisé pourra collégalement décider ou non d'un traitement personnalisé freinateur de la puberté et en assurer sa surveillance. Chez les enfants présentant une adrénarchie avec avance de maturation osseuse sans signe de puberté centrale, les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération (tels que l'anastrozole) pourraient être utiles dans la prévention d'une maturation osseuse rapide, mais n'ont actuellement pas d'autorisation dans l'indication de troubles de croissance et ne sont pas recommandés chez ces patients à ce jour (en dehors de situations exceptionnelles à discuter avec le centre de référence).

4.3 Neurocognition

Un décalage des acquisitions est possible chez les enfants avec SSR (6,8,19,65). Le retard moteur est principalement lié à l'hypotrophie musculaire et à la macrocéphalie, modifiant l'équilibre de ces patients. Une dyspraxie verbale, un retard global de développement ou des difficultés d'apprentissage, généralement bénins, ont été décrits chez certains enfants avec SSR, en particulier ceux avec mupd7 (5). C'est également dans le sous-groupe de patients avec mupd7 que des troubles du spectre autistique ainsi qu'une dystonie myoclonique peuvent être présents (5,8,66,67). En fonction des situations, une évaluation aux étapes importantes du développement et de la scolarité peut être recommandée : à 3-4 ans, 6-7 ans, 11-12 ans, 15-16 ans et à l'âge adulte. Cette évaluation doit comprendre une évaluation de l'efficacité intellectuelle et une évaluation neuropsychologique plus exhaustives (attention, motricité fine, fonctions exécutives, etc) #Il est donc essentiel de suivre le développement des nourrissons et des enfants atteints de SSR afin de mettre en place une intervention appropriée le plus tôt possible lorsque cela est nécessaire (orthophonie, psychomotricité, psychothérapie, remédiations, adaptations scolaires).

4.4 Orthopédie

#Les problèmes orthopédiques associés au SSR incluent principalement l'asymétrie hémi-corporelle qui est responsable d'une inégalité de longueur des membres inférieurs souvent modérée, inférieure à 3 cm. Cette inégalité de longueur, lorsqu'elle est supérieure à 2 cm, peut nécessiter un allongement du membre inférieur le plus court par des équipes d'orthopédie pédiatrique expertes dans ce type de chirurgie (68,69). La technique la plus utilisée ce jour est l'allongement par un clou centro-médullaire télescopique. Plus rarement il est possible de discuter d'une épiphysiodèse du membre inférieur le plus long afin d'entraîner un arrêt prématuré de la croissance du membre. Avant cette éventuelle chirurgie, il est essentiel de compenser la différence de longueur de membre par des semelles recouvrant l'ensemble du pied idéalement situées à l'extérieur de la chaussure. Des semelles de taille différentes peuvent également être placées à l'intérieur des chaussures. Par ailleurs, probablement en partie du fait de l'hypotonie musculaire, il semble exister une prévalence accrue des scolioses chez ces patients. #Le dépistage de ces scolioses doit être clinique avec la recherche annuelle d'une gibbosité en antéflexion du tronc en ayant préalablement ré-équilibré le bassin et l'inégalité de longueur des membres inférieurs par une planchette de compensation sous le membre inférieur le plus court. Enfin, chez certains patients avec SSR, une dysplasie de hanche et/ou des anomalies des mains et des pieds (brièveté du 5^{ème} rayon, raideur des articulations inter-phalangiennes) sont présentes. #La prise en charge sur le plan orthopédique de ces anomalies ne diffère pas du fait qu'elles s'intègrent dans le SSR mais elle doit être précoce et spécialisée.

4.5 Odontologie et chirurgie maxillo-faciale

La micrognathie est assez constante chez les patients avec SSR, probablement secondairement à un manque de croissance mandibulaire, donnant l'aspect d'un petit menton pointu. Au niveau de l'occlusion dentaire, il existe souvent une supraclusion (excès de recouvrement dentaire au niveau des incisives) et un surplomb augmenté (décalage antéro-postérieur entre les incisives maxillaires et mandibulaires) (70). De plus, les arcades dentaires, en particulier l'arcade mandibulaire, sont souvent étroites et associées à un

encombrement dentaire qui peut être sévère en denture permanente (71,72). L'insuffisance vélopharyngée avec ou sans fente sous-muqueuse est assez fréquente chez les patients avec hypométhylation en 11p15 (73). #La prise en charge en odontologie/chirurgie maxillo-faciale doit également être précoce chez ces enfants et réalisée par une équipe experte, idéalement à l'entrée en primaire et peut associer une prise en charge orthodontique et chirurgicale.

4.6 Oto-Rhino-Laryngologie

Les otites moyennes aiguës sont fréquentes chez les jeunes enfants avec SSR et peuvent être prévenues, comme chez les autres enfants, par une pose d'aérateurs trans-tympaniques. Par ailleurs, les enfants ayant un SSR peuvent présenter un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) : ronflements nocturnes, sueurs, sommeil agité, somnolence diurne *etc.* Des enregistrements nocturnes du sommeil ont permis d'identifier des troubles respiratoires du sommeil légers à modérés chez environ 74% des patients (74). L'effet du traitement par hormone de croissance sur ces paramètres de sommeil n'a pas encore été évalué. #Avant la mise en place d'un traitement par hormone de croissance, il est recommandé d'effectuer au minimum une consultation ORL à la recherche d'une hypertrophie amygdalienne et/ou adénoïdienne et, dans la mesure du possible, une polysomnographie afin de documenter un éventuel SAOS. Conjointement, ces deux évaluations permettent d'estimer la nécessité d'un geste chirurgical (adénoïdectomie et/ou amygdalectomie) avant la mise en route du traitement par hormone de croissance. Ces paramètres sont également à surveiller pendant l'enfance et le traitement par hormone de croissance.

4.7 Malformations associées

Les différentes malformations pouvant être présentes chez les patients porteurs de SSR ne requièrent pas une prise en charge spécifique du fait de cette association. Les anomalies uro-génitales sont à adresser avant l'âge de 9 mois (principalement chez les garçons) et dès le diagnostic fait chez les filles et nécessitent une prise en charge dans un centre de référence.

4.8 Situations particulières

4.8.1 Intervention chirurgicale et anesthésie

La prise en charge chirurgicale et anesthésique devra se faire dans un site pédiatrique spécialisé. Toute chirurgie devrait être soigneusement planifiée en raison du risque accru d'hypoglycémie à jeun, voir différée si non-urgente dès que cela est possible chez les plus jeunes. #Il est donc préférable, surtout chez les plus jeunes enfants de privilégier une hospitalisation la veille de l'intervention et de perfuser l'enfant avec un soluté glucosé pendant toute la durée du jeûne pré-opératoire. #Les jeunes patients atteints de SSR sont également à risque d'hypothermie et de mauvaise cicatrisation due à leur malnutrition, il est donc essentiel de veiller à leur température corporelle lors de l'anesthésie et d'assurer un apport nutritionnel optimal associé à un contrôle glycémique régulier avant et après la chirurgie. #Enfin, l'encombrement dentaire et la petite taille de leur mandibule peuvent conduire à des conditions d'intubation trachéale difficile qui devront être anticipées (matériel et éventuelle présence d'un ORL).

4.8.2 Jeûne

Du fait de leur état nutritionnel précaire, toute situation occasionnant une baisse d'alimentation (jeûne, maladie aiguë fébrile, vomissement *etc*) est à risque d'hypoglycémie et de déshydratation chez les patients avec SSR. #La perfusion de soluté glucosé doit être réalisée au moindre signe d'hypoglycémie pour éviter les complications qui surviennent rapidement chez ces patients. Par ailleurs, les enfants atteints de SSR peuvent nécessiter, dans ces circonstances, d'une période de repos intestinal avant l'alimentation orale ou entérale en raison de leur dysmotilité intestinale. #Avant le retour à domicile, il est conseillé de vérifier l'absence de cétonurie après au moins 12h d'alimentation, sans support intraveineux. Un diagramme de prise en charge est proposé en Annexe 7 pour ces situations aiguës. #Enfin, il est recommandé de remettre aux patients porteurs d'un SSR une carte d'urgence mentionnant leur pathologie et les situations à risque ainsi que leur prise en charge, qui aidera le personnel des urgences à évaluer le degré d'urgence de leur prise en charge (Annexe 8).

4.9 Vie quotidienne et aspects psychosociaux

Les particularités présentées par les patients avec SSR peuvent avoir un retentissement plus ou moins important sur leur vie quotidienne, que ce soit au sein de la famille, lors de leur scolarité ou dans les activités courantes (75). En pratique, il n'y a pas de nécessité de contre-indiquer ni les activités sportives ni un mode de garde en collectivité chez les nourrissons, mais la mise en place d'une collation ou d'un plan d'accueil individualisé (PAI) est souvent nécessaire. Le contenu de ce PAI est extrêmement variable et va souvent être centré sur la prise alimentaire des nourrissons, principalement en termes de qualité et de fréquence. Il est important également de bien informer les différents professionnels sur les signes d'alerte (hypoglycémie, déshydratation) pour orienter rapidement les enfants si besoin. De même, il est important de préserver, dans la mesure du possible, la sociabilisation de ces patients avec leurs pairs d'une même classe d'âge et non en fonction de leur taille ou de leur développement. À l'âge scolaire, le recours à un(e) Accompagnant(e) des Elèves en Situation de Handicap (AESH) peut s'avérer nécessaire, notamment pour stimuler la prise alimentaire ou en cas de fatigabilité excessive. Cette demande nécessite de constituer un dossier auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) avec certificat médical. L'équipe enseignante peut être informée des difficultés au cas par cas (repas adaptés pour la cantine, nécessité de collation pouvant être prise en classe, temps d'activité sportive adapté, matériel adapté à la petite taille *etc*) et se documenter sur le syndrome, si les parents et l'enfant le souhaitent par différents documents accessibles facilement (76). Dans certains cas, la scolarité en milieu ordinaire n'est pas envisageable et une scolarité adaptée sera à envisager. Ces différentes adaptations sont à valider auprès de la MDPH.

D'un point de vue social, la prise en charge à 100% par la sécurité sociale dans le cadre d'une affection longue durée hors liste est justifiée chez ces patients dès le diagnostic posé.

Comme dans toute pathologie chronique affectant le quotidien, une consultation en psychologie peut être proposée au moment du diagnostic. Selon les situations et la perception du SSR, une prise en charge psychologique peut s'avérer nécessaire chez certains enfants et adolescents ainsi que pour leur entourage familial (77).

Chez une minorité de patients le SSR occasionne un handicap dans la vie courante qui pourra être reconnu par la MDPH. Il sera donc à la

charge des médecins suivant l'enfant de rédiger le certificat médical idoïne.

4.10 Prise en charge paramédicale

En plus du suivi médical pluridisciplinaire, les patients avec SSR peuvent avoir besoin d'un recours à certaines spécialités paramédicales. La prise en charge précoce en orthophonie est essentielle chez les patients présentant un trouble de l'oralité et doit être effectuée par un professionnel spécifiquement formé à ces problématiques. Elle est aussi fréquemment nécessaire pour les troubles du langage et doit être également mise en place précocement quand nécessaire. En cas d'hypotonie sévère, la kinésithérapie et/ou la psychomotricité est également nécessaire. A l'heure actuelle les séances de psychomotricité ne sont pas remboursées par la sécurité sociale (en dehors des Centres d'Action Médico-Sociale Précoce, Centres Médico Pédagogiques ou Centres Médico Psycho Pédagogiques) mais une prise en charge (partielle ou totale) peut être obtenue, via l'Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (accordée par la MDPH et versée par la Caisse d'Allocations Familiales). De même, en cas de dyspraxies ou en présence de dystonie myoclonique (chez les patients avec mupd7) un recours à l'ergothérapie ou à la psychomotricité permettra d'améliorer sensiblement la vie quotidienne des patients. Enfin, les semelles adaptées à la différence de longueur de membres devront être conçues par des podologues, souvent en suivant les directives techniques émises par l'orthopédiste en charge de l'enfant. Une demande de financement peut être déposée auprès de la MDPH en cas de non remboursement par la mutuelle des semelles orthopédiques.

5 Adulte

5.1 Diagnostic

Le diagnostic clinique de SSR est plus difficile à l'âge adulte, notamment car certains critères du score clinique peuvent ne pas être évaluables. Ainsi, les paramètres de naissance, l'état nutritionnel et la croissance dans l'enfance sont des informations difficiles à retrouver. Concernant la dysmorphie faciale, elle se modifie avec l'âge et est

généralement beaucoup moins caractéristique à l'âge adulte. Idéalement il faut donc essayer d'obtenir des photographies à l'âge de 1-3 ans, en particulier du visage de profil, ainsi que les mesures à la naissance et au cours des 2 premières années. #Poursuivre le suivi des patients avec SSR à l'adolescence et à l'âge adulte et favoriser la collaboration et la transition vers une équipe de médecine de l'adulte formée.

5.2 Complications à long terme

Les individus nés PAG présentent un niveau de risque cardiovasculaire accru à l'âge adulte, principalement avec des problèmes de santé tels que : pathologie coronarienne, hypertension artérielle, dyslipidémie, résistance à l'insuline et obésité (syndrome métabolique) (78). Ce risque est particulièrement élevé en cas de rattrapage pondéral rapide dans la petite enfance.

Chez les adultes avec SSR avec hypométhylation en 11p15 ont été rapportés des prévalences fortes d'hypertension artérielle, de cardiomyopathie dilatée, de diabète de type 2, d'hypercholestérolémie, de stéatose hépatique et d'hyperglycémie chronique (79–83). Cependant il s'agit de quelques descriptions et il est difficile de savoir si elles sont représentatives de l'ensemble de la population. A ce jour, peu de données sont disponibles concernant spécifiquement les enfants avec SSR à l'âge adulte ce qui souligne la nécessité d'amélioration de la prise en charge lors de la transition en médecine adulte des patients pédiatriques. Cette période est d'autant plus sensible qu'il s'agit bien souvent d'une période où le traitement par hormone de croissance a été arrêté et les difficultés nutritionnelles sont moins prégnantes.

Il est à noter que certains travaux montrent les effets métaboliques positifs de l'hormone de croissance chez les enfants nés PAG, avec une amélioration de la composition corporelle, une diminution de la pression artérielle et une amélioration du profil lipidique (84). Pour ces raisons, une surveillance clinique (poids, IMC, tension artérielle et auscultation) et paraclinique (glycémie, insulïnémie, bilan lipidique, bilan hépatique, dépistage du niveau de risque vasculaire) semble raisonnable dans l'attente de publications à plus haut niveau de preuve.

5.3 Autres symptomatologies

Certains adultes peuvent décrire des symptômes possiblement associés au SSR, sans qu'un lien physiopathologique ne soit évident. En effet, des troubles vasomoteurs (sensation de flushs, hypotension orthostatique, malaises) sont décrits par certains patients. De même, il peut exister des douleurs diffuses chroniques assez handicapantes chez ces patients à l'âge adulte. Enfin, des études portant sur les fonctions cognitives supérieures et la qualité de vie de patients adultes ont permis de mettre en évidence des performances normales avec cependant un sentiment de faible estime de soi, d'anxiété ou de dépression rapporté par certains des adultes interrogés (77,85). Une prise en charge psychologique peut être nécessaire afin de minimiser les répercussions de ces problèmes psychosociaux sur la qualité de vie des patients.

5.4 Grossesse-Fertilité

La situation de grossesse des patientes avec SSR a fait l'objet de très peu de publications à ce jour (86). En dehors de l'aspect du conseil génétique abordé précédemment, la petite taille de la mère expose, comme pour d'autres pathologies, à des risques de prématurité et de complications obstétricales liées à une taille et un poids fœtaux habituellement dans les normes. De ce fait, il est préférable d'assurer le suivi de ces grossesses dans des centres avec soins intensifs néonataux (au minimum IIb).

En ce qui concerne la fertilité, il est important d'identifier le plus tôt possible les patientes avec agénésie utérine afin de les accompagner avec une prise en charge multidisciplinaire en centre de référence spécialisé. Chez les hommes, les organes génitaux externes peuvent parfois rester anormaux avec des testicules de petit volume et/ou un micropénis. L'insuffisance gonadique a déjà été rapportée dans la littérature chez certains patients et, même si des données de plus grande ampleur sont nécessaires pour en évaluer la prévalence, il faut savoir explorer précocement chez ces jeunes hommes l'axe gonadotrope, à la recherche d'une insuffisance testiculaire exocrine (80).

6 Conclusion

Les enfants atteints de SSR et leurs familles sont confrontés à des difficultés depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte, comprenant un retard de croissance pré et post-natal, des difficultés d'alimentation importantes, des risques d'hypoglycémie, une adrénarchie prématurée, une puberté avancée et rapide, une résistance à l'insuline, une asymétrie corporelle, des problèmes d'orthodontie, des troubles du sommeil et d'autres anomalies congénitales. Ces recommandations consensuelles pour le diagnostic et la prise en charge s'appliquent à tous les patients cliniquement diagnostiqués avec SSR, avec ou sans diagnostic moléculaire confirmé. La prise en charge doit être multidisciplinaire, précoce et se poursuivre après la transition à l'âge adulte. Bien que des travaux chez les patients à l'âge adulte soient nécessaires pour permettre d'optimiser leur suivi, la prise en charge globale chez l'enfant est très précise et documentée et les praticiens devant prendre en charge ces patients pourront, en plus de ce document de référence, s'aider d'avis ponctuels auprès du centre national de référence.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Irène NETCHINE et le Dr Eloïse GIABICANI (Annexe 2). Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédactrices

- Dr Anne-Sophie CROSNIER, pédiatre endocrinologue, Paris,
- Pr Béatrice DUBERN, pédiatre gastroentérologue, Paris,
- Dr Raphaëlle BILLETTE DE VILLEMEUR, pédiatre endocrinologue, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Fabrizio ANDREELLI, diabétologue, Paris
- Dr Guillaume AUBERTIN, pédiatre pneumologue, Paris
- Dr Nicole BEYDON, EFR et somnologie, Paris
- Dr Frédéric BRIOUDE, endocrinologie moléculaire, Paris
- Mme Mélissa BURGEVIN, neuropsychologue, Rennes
- Pr Isabelle CONSTANT, anesthésiste-réanimateur, Paris
- Mme Caroline CROSNIER-SCHOEDEL, psychologue, Paris
- Mme Béatrice DEMARET, patiente-experte, association GRANDIR
- Dr Bruno DONADILLE, endocrinologue, Paris
- Dr Eva GALLIANI, chirurgienne maxillo-faciale, Paris
- M Ilan HALFON, diététicien, Paris
- Dr Erik HERVIEUX, chirurgien pédiatre, Paris
- Mme Mailys HIRIGOYEN, diététicienne, Paris
- Pr Elvire LE NORCY, orthodontiste, orthopédie dento-faciale, Paris
- Pr Nicolas LEBOULANGER, ORL et chirurgie cervico-faciale pédiatrique, Paris
- Dr Thibault LECARPENTIER, pédiatre urgentiste, Paris
- Pr Agnès LINGLART, pédiatre endocrinologue, Kremlin Bicêtre
- M Welcome MBERO, attaché de recherche clinique, Paris
- Pr Delphine MITANCHEZ, pédiatre néonatalogiste, Tours
- Mme Emilie MOQUET, assistante sociale, Paris
- Dr Sabine NIZERY, médecin généraliste, La Courneuve
- Pr Sylvie ODENT, généticienne médicale, Rennes
- Dr Isabelle OLIVER-PETIT, pédiatre endocrinologue, Toulouse
- Pr Noël PERRETI, pédiatre gastroentérologue, Lyon
- Dr Aurélie PHAM, pédiatre néonatalogiste, Paris
- Pr Sylvie ROSSIGNOL, pédiatre endocrinologue, Strasbourg
- Mme Claudine SAMUEL, patiente-experte, AFIF-SSR-PAG
- Pr Raphaël VIALLE, chirurgien orthopédiste pédiatrique, Paris

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt, consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

► **Centre de diagnostic moléculaire du syndrome de Silver-Russell :**

Endocrinologie moléculaire et pathologies d'empreinte

– Pr Irène Netchine

Hôpital Armand Trousseau

26 avenue du Dr Netter - 75012 PARIS

Tél : 01 87 89 27 01 ; Fax : 01 44 73 66 21

secretariat.bmendocrinienne@aphp.fr

► **Centre de référence national :**

Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du développement

<http://crmerc.aphp.fr/>

► **Centre de compétence de la filière FIRENDO :**

Filière Maladies Rares Endocriniennes FIRENDO

Service d'Endocrinologie, Hôpital Cochin

27 rue du Faubourg Saint Jacques - 75014 Paris

<http://www.firendo.fr>

► **Associations de patients**

AFIF SSR PAG

Association Française des Familles touchées par le **Syndrome de Silver-Russell (SSR)** et des personnes nées **Petites pour l'Age Gestationnel (PAG)** et leurs amis

1217 Chemin de Saint Sylvestre - 30390 DOMAZAN

<http://silver-russell.fr/>

afif.ssr.pag@gmail.com

Grandir

Association des parents d'enfants ayant des problèmes de croissance

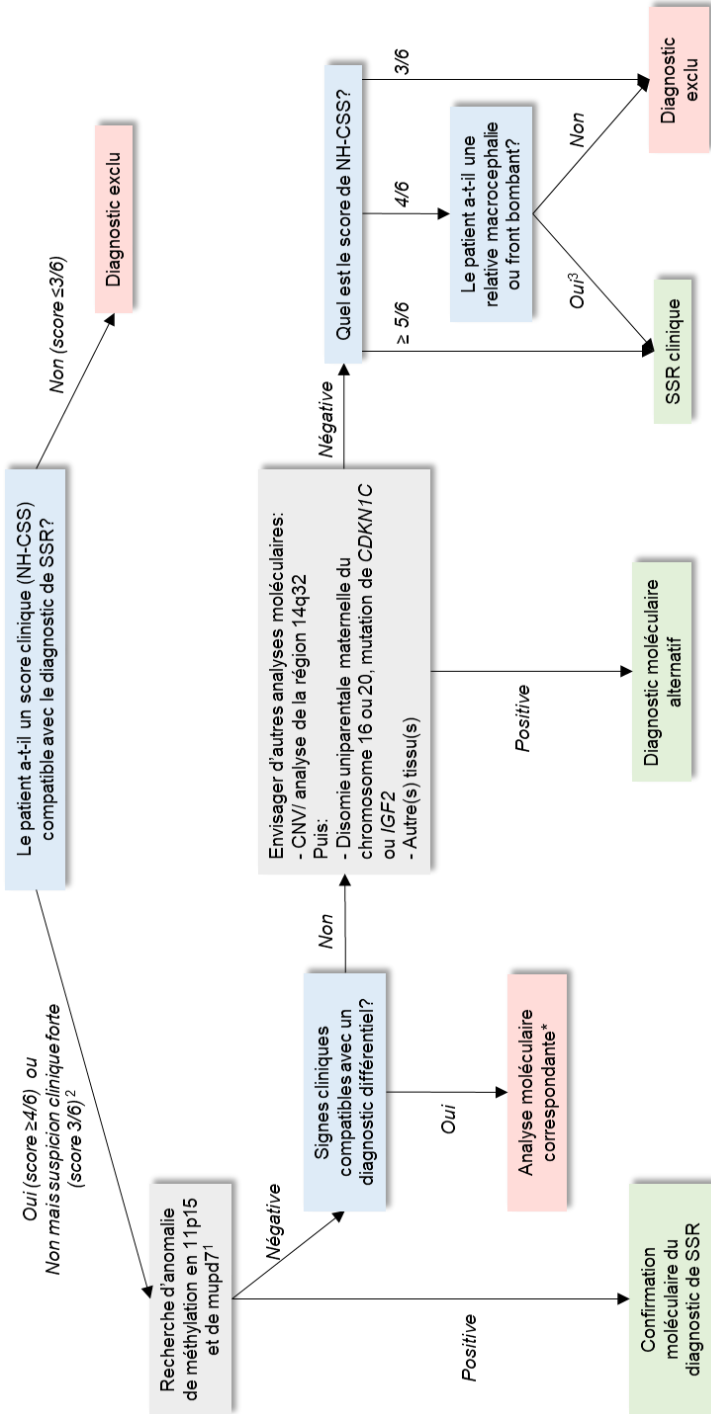
24 rue Hector G. Fontaine - 92600 Asnières sur Seine

Tél : 01 47 90 87 61 ; Fax : 01 74 55 13 26

<http://www.grandir.asso.fr/>

president@grandir.asso.fr

Annexe 3. Arbre décisionnel diagnostique



¹Réaliser la recherche de CNV (copy number variant) dans un premier temps si le patient présente un retard global de développement, un retard mental ou une microcéphalie relative. ²Des études ont montré l'absence de diagnostic de perte de méthylation en 1p15 ou de mupd7 en cas de retard de croissance intra-utérin sans rattrapage isolé. Certains patients avec mupd7 ou âgés de moins de 2 ans peuvent avoir un score clinique à 3/6. ³Sauf si rattrapage statural avant 2 ans. ⁴Voir Annexe 3 pour les diagnostics différentiels à évoquer.

Annexe 4. Fréquence des signes associés chez les patients avec SSR selon leur génotype.

Signe clinique	Fréquence en %		
	Tous	11p15	mupd7
Visage triangulaire	93,9	98,7	50,0
Clinodactylie du 5ème doigt	74,6	80,7	56,3
Fossettes scapulaires	65,6	77,1	66,7
Micrognathie	61,7	74,7	25,9
Masse musculaire faible	56,3	67,2	47,4
Transpiration excessive	53,8	51,4	70,4
Oreilles bas implantées	49,3	50,0	68,8
Coins de bouche tombants	47,7	57,0	25,7
Voix haut perchée	45,2	39,0	71,0
Talons proéminents	44,3	25,7	100,0
Retard de fermeture de la fontanelle	42,6	44,4	36,0
Anomalie génitale masculine	40,0	44,4	21,4
Retard de langage	39,7	31,7	63,9
Encombrement dentaire	36,9	28,6	38,9
Retard de développement moteur	36,6	30,5	58,3
Syndactylie des orteils	29,9	41,8	16,7
Hypoglycémie	22,3	21,7	29,0
Trouble envahissant du développement	18,0	5,7	58,3
Scoliose	17,6	10,0	16,3

Annexe 5. Diagnostics différentiels, selon la taille du périmètre crânien de naissance

Avec relative microcéphalie						
Nom du syndrome	Bloom	Nijmegen breakage	MOPD II*	Meier–Gorlin	Anomalie d'IGF1R	Anomalie d'IGF1
MIM	#210900	#251260	#210720	#224690, #61380, #613803, #613804, #613805	#147370, #612626	#147440
Développement cognitif	Normal	Possible détérioration modérée dans l'enfance	Variable: de normal à déficience modérée	Principalement normal	Variable: de normal à déficience modérée	Déficience sévère
Principales caractéristiques	Télangiectasies malaires, tâches hypo et hyperpigmentées, risque accru de cancer, instabilité chromosomique	Déficit immunitaire, prédisposition tumorale, insuffisance ovarienne prématurée, instabilité chromosomique	Dysplasie osseuse progressive, résistance à l'insuline, anévrysmes intra-crâniens	Hypoplasie patellaire, emphysème pulmonaire, glande mammaire hypoplasique	Taux élevé d'IGF1 sérique, anomalies cardiaques	Surdité
Gène(s) impliqué(s), transmission	<i>RECQL3</i> , autosomique récessif, prévalence élevée dans la population juive ashkénaze	<i>NBN</i> , autosomique récessif, prévalence dans la population slave	<i>PCNT</i> , autosomique récessif	<i>ORC1</i> , <i>ORC4</i> , <i>ORC6</i> , <i>CDT1</i> , <i>CDC6</i> , autosomique récessif	<i>IGF1R</i> , autosomique dominant ou récessif	<i>IGF1</i> , autosomique récessif
Avec normo ou relative macrocéphalie						
Nom du syndrome	3-M	Mulibrey	SHORT	Floating harbour	IMAGE	
MIM	#273750	#253250	#269880	#136140	#614732	
Développement cognitif	Normal	Léger retard moteur et de langage	Normal	Retard de langage, fonctions supérieures de normales à déficience sévère	Normal ou retard léger	
Principales caractéristiques	Talons proéminents, déformation du pectus, hyperlordose, dysplasie de hanche	Hépatomégalie, tâches jaunes rétinienne, péri myocardite restrictive progressive, risque tumoral accru	Lipodystrophie faciale, enfoncement des yeux, anomalie de Rieger#, hyperlaxité, hypogonadisme, néphrocalcinose	Longs cils, enfoncement des yeux, extrémité des doigts larges	Hypoplasie surrénalienne congénitale, dysplasie méta- et épiphysaire, anomalies génitales (garçon)	
Gène(s) impliqué(s), transmission	<i>CUL7</i> , <i>OBSL1</i> , <i>CCDC8</i> , autosomique récessif	<i>TRIM37</i> , autosomique récessif, prévalence élevée dans la population finlandaise	<i>PIK3R1</i> , autosomique dominant	<i>SRCAP</i> , autosomique dominant	<i>GDKN1c</i> , lié à l'empreinte maternelle	

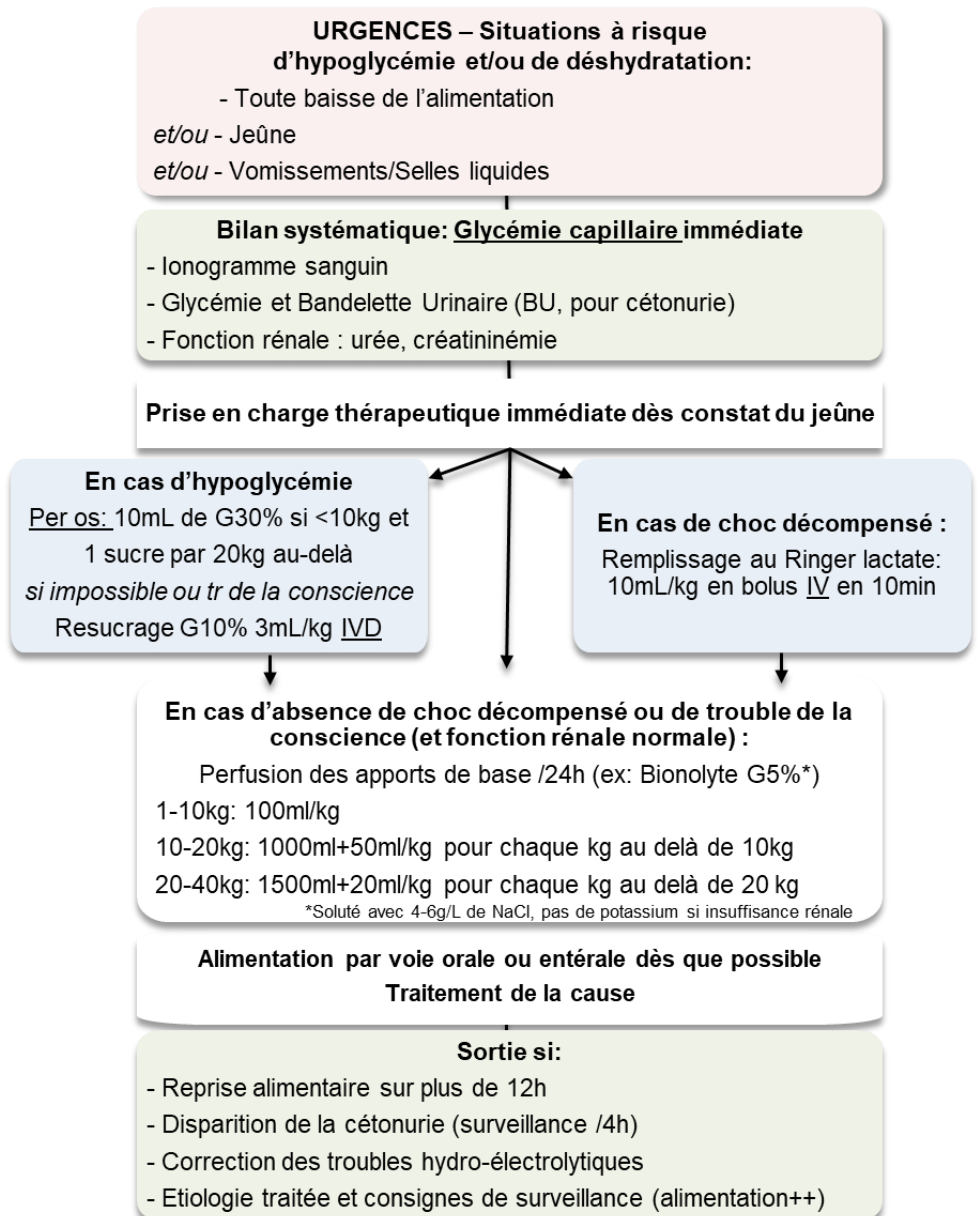
*MOPD II : nanisme primordial microcéphalique ostéodysplasique de type II. # hypoplasie de l'iris

Annexe 6. Liste des points à considérer dans la prise en charge des patients atteints de SSR selon leur tranche d'âge

	Au diagnostic	0-2 ans	2-10 ans	10-18 ans
Diagnostic de l'anomalie moléculaire	√√	--	--	--
Informations/coordonnées associations	√√	--	--	--
Conseil génétique	√√	√	√	√
Alimentation et croissance				
Exploration des difficultés d'alimentation	√√	√√	√	√
Assurer le support nutritionnel	√√	√√	√√	√√
Recherche de dysmotilité intestinale	√√	√√	√	√
Recherche des troubles de l'oralité	√√	√	√	√
Contrôle du gain de poids postnatal	√√	√√	√√	√√
Mesure du périmètre crânien	√√	√√	√√	√√
Surveillance de la croissance staturale	√√	√√	√√	√√
Surveillance de l'IMC	√√	√√	√√	√√
Recherche de signes d'hypoglycémie	√√	√√	√	√
Envisager le traitement par GH	√√	√	√√	√√
Surveillance biannuelle IGF-I et/ou IGFBP3	√√	√	√√	√√
Dépistage clinique (± biologique) insulino-résistance	√√	--	√√	√√
Adrénarchie et puberté				
Dépistage de pubarchie précoce	√√	√√	√√	--
Surveillance de l'avance d'âge osseux	√√	--	√√	√√
Envisager un traitement freinateur de la puberté précoce et/ou rapidement évolutive	√√	--	√√	√
Autres				
Dépistage clinique d'apnées obstructives du sommeil	√√	√√	√√	√√
Suivi dentaire/orthodontique	√√	√	√√	√√
Consultation ORL	√√	√	√	√
Neurodéveloppement				
Évaluation du développement psychomoteur	√√	√√	√	√
Recherche de dystonie-myoclonique *	√√	√√	√√	√√
Évaluation du langage	√√	√√	√√	√
Surveillance de la scolarité	√√	--	√	√
Évaluation psychosociale	√√	--	√	√
Appareil locomoteur				
Recherche et prise en charge de différence de longueur des membres inférieures	√√	√	√	√
Recherche de Scoliose	√√	√	√	√
Recherche de dysplasie de la hanche	√√	√√	√	√

-- non applicable; √√ Recommandé; √ À envisager selon les caractéristiques cliniques du patient



Annexe 7. Situations d'urgence



Ce protocole est proposé et peut être substitué par un protocole local adapté. Il est surtout important de ne pas attendre l'hypoglycémie et/ou la déshydratation chez ces enfants et de les perfuser dès la constatation d'une baisse de plus de 50% de l'alimentation. La prise en charge de l'étiologie ne diffère pas des autres enfants.

Annexe 8. Carte d'urgence

Il convient de remettre aux patients porteurs d'un syndrome de Silver-Russell, avec ou sans cause moléculaire identifiée, une carte d'urgence dont voici un spécimen pour accélérer la prise en charge aux urgences. Cette carte est à demander auprès du centre de référence (Annexe 2). Elle est vouée à être actualisée régulièrement.

 <p>maladies rares</p> <p>CARTE D'URGENCE <i>Emergency card</i></p>	<p>PERSONNE(S) À PRÉVENIR EN PRIORITÉ</p> <p>Mme/M. Tél</p> <p>Médecin traitant Tél</p> <p>Spécialiste traitant Tél</p> <p>Suiv(e) par le centre de Tél</p> <p>FIRENDO www.firendo.fr</p> <p> <small>Centre de Référence pour les Maladies Rares de l'Endocrinologie</small></p> <p><small>* Consensus International : Wafarling et al. Nature Reviews Endocrinology, 2017.</small></p>
<p>Photo</p> <p>En raison d'un syndrome de SILVER-RUSSELL</p> <p>Nom :</p> <p>Prénom :</p> <p>Date de naissance :</p>	<p>Me voir en priorité aux urgences pédiatriques. Je suis très fragile!</p> <p>Surveillance en cas de situation aiguë à risque d'hypoglycémie ou de déshydratation (fièvre, vomissements, refus alimentaire) → Perfusion immédiate de soluté glucosé si cétonurie ou si déshydratation. Glucagon inutile. Ne jamais me laisser à jeun sans perfusion IV!</p>
<p>Ma maladie*:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▲ Retard de croissance important avec périmètre crânien normal (besoin en glucose) → Risque d'hypoglycémie ▲ Dénutrition chronique (difficultés alimentaires) → Risque de déshydratation rapide ▲ Micrognathisme et hypomaxillaire → Intubation difficile 	<p>Management: Please, priority at the emergency room !</p>

Annexe 9. Prescription hors AMM

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible⁸, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :
 - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
 - la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
 - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée⁹.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation¹⁰ ».

Les actes, produits ou prestations non remboursés doivent également être signalés dans le PNDS. Les produits ou prestations non remboursés peuvent également faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition que leur utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation¹¹.

⁸ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

⁹ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

¹⁰ Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

¹¹ Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale (CSS).

Références bibliographiques

1. Vals M-A, Yakoreva M, Kahre T, Mee P, Muru K, Joost K, et al. The Frequency of Methylation Abnormalities Among Estonian Patients Selected by Clinical Diagnostic Scoring Systems for Silver-Russell Syndrome and Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Genet Test Mol Biomark.* déc 2015;19(12):684-91.
2. 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 EJHG.* 2019;27(11):1649-58.
3. Toutain A. Syndrome de Silver Russell ORPHA:813 [Internet]. Orphanet; 2007. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=813
4. 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(2):105-24.
5. Azzi S, Salem J, Thibaud N, Chantot-Bastaraut 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.* juill 2015;52(7):446-53.
6. Netchine I, Rossignol S, Dufourg M-N, 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.* août 2007;92(8):3148-54.
7. Bruce S, Hannula-Jouppi K, Puoskari M, Fransson I, Simola KOJ, Lipsanen-Nyman M, et al. Submicroscopic genomic alterations in Silver-

- Russell syndrome and Silver-Russell-like patients. *J Med Genet.* déc 2010;47(12):816-22.
- Exploration with Orchidectomy. *J Endourol Case Rep.* 1 déc 2020;6(4):332-5.
8. Wakeling EL, Amero SA, Alders M, Bliiek J, Forsythe E, Kumar S, et al. Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* nov 2010;47(11):760-8.
 9. Adachi M, Fukami M, Kagami M, Sho N, Yamazaki Y, Tanaka Y, et al. Severe in utero under-virilization in a 46,XY patient with Silver-Russell syndrome with 11p15 loss of methylation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 25 févr 2019;32(2):191-6.
 10. Chang I-F, Chien Y-H, Tsai W-Y, Lee N-C. Russell–Silver syndrome presenting with ambiguous genitalia. *J Formos Med Assoc.* août 2017;116(8):645-6.
 11. Taskovska M, Hawlina S. Intra-Abdominal Testicular Torsion as a Cause of Acute Abdominal Pain in Patient with Silver–Russell Syndrome: First Case of Robot-Assisted Laparoscopic Surgical
 12. Oda R, Nakanishi K, Kawasaki S, Amano A. Atrial septal defect and patent ductus arteriosus closure in an 8-month-old patient with Silver-Russell syndrome. *Clin Case Rep [Internet].* juill 2021 [cité 27 sept 2021];9(7). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccr3.4455>
 13. Temple IK, Cockwell A, Hassold T, Pettay D, Jacobs P. Maternal uniparental disomy for chromosome 14. *J Med Genet.* août 1991;28(8):511-4.
 14. Geoffron S, Abi Habib W, Chantot-Bastaraud S, Dubern B, Steunou V, Azzi S, et al. Chromosome 14q32.2 Imprinted Region Disruption as an Alternative Molecular Diagnosis of Silver-Russell Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2018;103(7):2436-46.
 15. Kagami M, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R,

- Naiki Y, Saitoh S, et al. Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients. *Genet Med* [Internet]. 22 juin 2017 [cité 3 juill 2017]; Disponible sur: <http://www.nature.com/doi-finder/10.1038/gim.2017.53>
16. Goto M, Kagami M, Nishimura G, Yamagata T. A patient with Temple syndrome satisfying the clinical diagnostic criteria of Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet A*. sept 2016;170(9):2483-5.
 17. Luk H-M. Temple syndrome misdiagnosed as Silver-Russell syndrome. *Clin Dysmorphol*. avr 2016;25(2):82-3.
 18. Abi Habib W, Brioude F, Azzi S, Rossignol S, Linglart A, Sobrier M-L, et al. Transcriptional profiling at the *DLK1/MEG3* domain explains clinical overlap between imprinting disorders. *Sci Adv*. févr 2019;5(2):eaau9425.
 19. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, et al. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One*. 2013;8(3):e60105.
 20. Heide S, Chantot-Bastaraud S, Keren B, Harbison MD, Azzi S, Rossignol S, et al. Chromosomal rearrangements in the 11p15 imprinted region: 17 new 11p15.5 duplications with associated phenotypes and putative functional consequences. *J Med Genet*. mars 2018;55(3):205-13.
 21. Begemann M, Spengler S, Gogiel M, Grasshoff U, Bonin M, Betz RC, et al. Clinical significance of copy number variations in the 11p15.5 imprinting control regions: new cases and review of the literature. *J Med Genet*. 1 sept 2012;49(9):547-53.
 22. Kotzot D, Schmitt S, Bernasconi F, Robinson WP, Lurie IW, Ilyina H, et al. Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. *Hum Mol Genet*. avr 1995;4(4):583-7.

23. Voss R, Ben-Simon E, Avital A, Godfrey S, Zlotogora J, Dagan J, et al. Isodisomy of chromosome 7 in a patient with cystic fibrosis: could uniparental disomy be common in humans? *Am J Hum Genet.* sept 1989;45(3):373-80.
24. Lyu J, Huang Z, Chen H, Sun X, Liu Y, Yuan C, et al. Segmental maternal uniparental disomy of chromosome 7q in a patient with congenital chloride diarrhea. *J Clin Lab Anal [Internet].* juill 2021 [cité 27 sept 2021];35(7). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23862>
25. Gerbrands LC, Haarman EG, Hankel MA, Finken MJJ. Cystic fibrosis and Silver-Russell syndrome due to a partial maternal isodisomy of chromosome 7. *Clin Case Rep.* oct 2017;5(10):1697-700.
26. Zhang C, Hao S, Zhang Q, Liu F, Zhou B, Xuan F, et al. Maternal UPD of chromosome 7 in a patient with Silver-Russell syndrome and Pendred syndrome. *J Clin Lab Anal [Internet].* sept 2020 [cité 27 sept 2021];34(9). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23407>
27. Inoue T, Nakamura A, Fuke T, Yamazawa K, Sano S, Matsubara K, et al. Genetic heterogeneity of patients with suspected Silver-Russell syndrome: genome-wide copy number analysis in 82 patients without imprinting defects. *Clin Epigenetics.* 2017;9:52.
28. Kawashima S, Nakamura A, Inoue T, Matsubara K, Horikawa R, Wakui K, et al. Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 20: Physical and Endocrinological Characteristics of Five Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2018;103(6):2083-8.
29. Brioude F, Oliver-Petit I, Blaise A, Praz F, Rossignol S, Le Jule M, et al. CDKN1C mutation affecting the PCNA-binding domain as a cause of familial Russell Silver syndrome. *J Med Genet.* déc 2013;50(12):823-30.

30. Begemann M, Zirn B, Santen G, Wirthgen E, Soellner L, Büttel H-M, et al. Paternally Inherited IGF2 Mutation and Growth Restriction. *N Engl J Med.* 23 juill 2015;373(4):349-56.
31. Abi Habib W, Brioude F, Edouard T, Bennett JT, Lienhardt-Roussie A, Tixier F, et al. Genetic disruption of the oncogenic HMGA2-PLAG1-IGF2 pathway causes fetal growth restriction. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2018;20(2):250-8.
32. B. Salem J, Netchine I, D. Harbison M. The Importance of Collaboration. *The Importance of Collaboration.* 2017;(sup1):1-4.
33. Abi Habib W, Brioude F, Azzi S, Salem J, Das Neves C, Personnier C, et al. 11p15 ICR1 Partial Deletions Associated with *IGF2/H19* DMR Hypomethylation and Silver-Russell Syndrome. *Hum Mutat.* janv 2017;38(1):105-11.
34. Eggermann T, Brioude F, Russo S, Lombardi MP, Bliiek J, Maher ER, et al. Prenatal molecular testing for Beckwith–Wiedemann and Silver–Russell syndromes: a challenge for molecular analysis and genetic counseling. *Eur J Hum Genet.* 28 oct 2015;
35. Uk A, Collardeau-Frachon S, Scavion Q, Michon L, Amar E. Assisted Reproductive Technologies and imprinting disorders: Results of a study from a French congenital malformations registry. *Eur J Med Genet.* sept 2018;61(9):518-23.
36. Hara-Isono K, Matsubara K, Mikami M, Arima T, Ogata T, Fukami M, et al. Assisted reproductive technology represents a possible risk factor for development of epimutation-mediated imprinting disorders for mothers aged ≥ 30 years. *Clin Epigenetics.* déc 2020;12(1):111.
37. Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyauchi N, Kobayashi N, Takahashi S, et al. Association of four imprinting disorders and ART. *Clin*

- Epigenetics. déc 2019;11(1):21.
38. Henningsen AA, Gissler M, Rasmussen S, Opdahl S, Wennerholm UB, Spangsmose AL, et al. Imprinting disorders in children born after ART: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1 mai 2020;35(5):1178-84.
39. Cortessis VK, Azadian M, Buxbaum J, Sanogo F, Song AY, Sriprasert I, et al. Comprehensive meta-analysis reveals association between multiple imprinting disorders and conception by assisted reproductive technology. *J Assist Reprod Genet.* juin 2018;35(6):943-52.
40. Marsaud C, Rossignol S, Tounian P, Netchine I, Dubern B. Prevalence and management of gastrointestinal manifestations in Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child.* avr 2015;100(4):353-8.
41. Anderson S, Brill J, Kuchinski K. Russell-Silver Syndrome and Associated Feeding Challenges. *J Pediatr Health Care.* juin 2021;S0891524521001012.
42. Ezzahir N, Alberti C, Deghmoun S, Zaccaria I, Czernichow P, Lévy-Marchal C, et al. Time course of catch-up in adiposity influences adult anthropometry in individuals who were born small for gestational age. *Pediatr Res.* août 2005;58(2):243-7.
43. Wollmann HA, Kirchner T, Enders H, Preece MA, Ranke MB. Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: review on the basis of 386 patients. *Eur J Pediatr.* déc 1995;154(12):958-68.
44. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J.* 2 sept 1972;3(5826):566-9.
45. Lemoine A, Harbison MD, Salem J, Tounian P, Netchine I, Dubern B. Effect of Cyproheptadine on Weight and Growth Velocity in Children With Silver-Russell Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2):306-11.

46. Azcona C, Stanhope R. Hypoglycaemia and Russell-Silver syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* juill 2005;18(7):663-70.
47. Grünert SC, Matysiak U, Hodde F, Ruzaike G, Lausch E, Schumann A, et al. Isolated Hypomethylation of IGF2 Associated with Severe Hypoglycemia Responsive to Growth Hormone Treatment. *Diagnostics.* 22 avr 2021;11(5):749.
48. Ranke MB, Lindberg A. Height at Start, First-Year Growth Response and Cause of Shortness at Birth Are Major Determinants of Adult Height Outcomes of Short Children Born Small for Gestational Age and Silver-Russell Syndrome Treated with Growth Hormone: Analysis of Data from KIGS. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(4):259-66.
49. Smeets CCJ, Zandwijken GRJ, Renes JS, Hokken-Koelega ACS. 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.* mai 2016;101(5):2105-12.
50. Sienko M, Petriczko E, Zajaczek S, Zygmunt-Gorska A, Starzyk J, Korpysz A, et al. The effects of growth hormone therapy on the somatic development of a group of Polish children with Silver-Russell syndrome. *Neuro Endocrinol Lett.* déc 2017;38(6):415-21.
51. Willemsen RH, Arends NJT, Bakker-van Waarde WM, Jansen M, van Mil EGAH, Mulder J, et al. Long-term effects of growth hormone (GH) treatment on body composition and bone mineral density in short children born small-for-gestational-age: six-year follow-up of a randomized controlled GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 2007;67(4):485-92.
52. Smeets CCJ, Renes JS, van der Steen M, Hokken-Koelega ACS. Metabolic Health and Long-Term Safety of Growth Hormone Treatment in Silver-Russell Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2017;102(3):983-91.

53. Binder G, Seidel A-K, Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Wollmann HA, et al. The endocrine phenotype in silver-russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2008;93(4):1402-7.
54. Andrews A, Maharaj A, Cottrell E, Chatterjee S, Shah P, Denvir L, et al. Genetic Characterization of Short Stature Patients With Overlapping Features of Growth Hormone Insensitivity Syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 16 juin 2021;dgab437.
55. Binder G, Eggermann T, Weber K, Ferrand N, Schweizer R. The Diagnostic Value of IGF-2 and the IGF/IGFBP-3 System in Silver-Russell Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(3-4):201-7.
56. Johannsson G, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Casanueva FF, Chanson P, et al. Growth Hormone Research Society perspective on biomarkers of GH action in children and adults. *Endocr Connect.* mars 2018;7(3):R126-34.
57. Toumba M, Albanese A, Azcona C, Stanhope R. Effect of long-term growth hormone treatment on final height of children with Russell-Silver syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(3):212-7.
58. Binder G, Liebl M, Woelfle J, Eggermann T, Blumenstock G, Schweizer R. Adult height and epigenotype in children with Silver-Russell syndrome treated with GH. *Horm Res Paediatrics.* 2013;80(3):193-200.
59. Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, Ferrand N. Adrenarche in Silver-Russell Syndrome: Timing and Consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2017;102(11):4100-8.
60. Kvernebo Sunnergren K, Ankarberg-Lindgren C, Dahlgren J. Adrenal and Gonadal Activity, Androgen Concentrations, and Adult Height Outcomes in Boys With Silver-Russell Syndrome. *Front*

- Endocrinol. 10 déc
2019;10:829.
61. Kvernebo-Sunnergren K, Ankarberg-Lindgren C, Åkesson K, Andersson MX, Samuelsson L, Lovmar L, et al. Hyperestrogenism Affects Adult Height Outcome in Growth Hormone Treated Boys With Silver-Russell Syndrome. *Front Endocrinol.* 21 déc 2018;9:780.
62. Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(2):69-77.
63. van der Steen M, Lem AJ, van der Kaay DCM, Hokken-Koëelega ACS. Puberty and Pubertal Growth in GH-treated SGA Children: Effects of 2 Years of GnRHa Versus No GnRHa. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2016;101(5):2005-12.
64. Goedegebuure WJ, Smeets CCJ, Renes JS, de Rijke YB, Hokken-Koelega ACS. Gonadal function and pubertal development in patients with Silver-Russell syndrome. *Hum Reprod.* 1 nov 2018;33(11):2122-30.
65. 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.* 1 avr 2020;105(4):e1478-88.
66. Lane C, Robinson L, Freeth M. Autistic traits and cognitive abilities associated with two molecular causes of Silver-Russell syndrome. *J Abnorm Psychol.* avr 2020;129(3):312-9.
67. Martins J, Gabriel D, Borges T, Soares G, Temudo T. Child Neurology: Myoclonus-dystonia in Russell-Silver Syndrome: Two syndromes caused by one genetic defect. *Neurology.* 18 août 2020;95(7):e936-8.
68. Goldman V, McCoy TH, Harbison MD, Fragomen AT, Rozbruch SR. Limb lengthening in children with Russell-Silver syndrome: a comparison to other etiologies. *J Child*

- Orthop. mars
2013;7(2):151-6.
69. Goodbody CM, Buksbaum J, Harbison MD, Fragomen AT, Rozbruch SR. Limb Lengthening in Russell-Silver Syndrome: An Update Confirming Safe and Speedy Healing. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 13 mai 2021 [cité 27 sept 2021]; Publish Ahead of Print. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/BPO.0000000000001855>
70. Hodge N, Evans CA, Simmons KE, Fadavi S, Viana G. Occlusal Characteristics of Individuals with Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Russell-Silver Syndrome. *J Dent Child Chic Ill*. déc 2015;82(3):135-40.
71. Vo Quang S, Galliani E, Eche S, Tomat C, Fauroux B, Picard A, et al. Contribution of a better maxillofacial phenotype in Silver Russell Syndrome to define a better orthodontics and surgical management. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2 nov 2018;
72. Sato C, Ogawa T, Tsuge R, Shiga M, Tsuji M, Baba Y, et al. Systemic and maxillofacial characteristics of 11 Japanese children with Russell-Silver syndrome: Maxillofacial characteristics of RSS. *Congenit Anom*. sept 2016;56(5):217-25.
73. Ko S-J, Seo JY, Kwon Y-D, Cheon K, Park JH. Orthodontic Treatment in Conjunction with Twin-boost Treatment and Growth Hormone Therapy in Silver Russell Syndrome. *J Clin Pediatr Dent*. 1 janv 2017;41(5):392-7.
74. Giabicani É, Boulé M, Aubertin G, Galliani E, Brioude F, Dubern B, et al. Sleep disordered breathing in Silver-Russell syndrome patients: A new outcome. *Sleep Med*. juin 2019;S1389945719301972.
75. Ballard LM, Jenkinson E, Byrne CD, Child JC, Davies JH, Inskip H, et al. Lived experience of Silver-Russell syndrome: implications for management during childhood and into

- adulthood. Arch Dis Child. janv 2019;104(1):76-82.
76. Giabicani E. Silver-Russell (syndrome) [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://www.tousalecole.fr/content/silver-russell-syndrome>
 77. Ballard LM, Jenkinson E, Byrne CD, Child JC, Inskip H, Lokulo-Sodipe O, et al. Experiences of adolescents living with Silver-Russell syndrome. Arch Dis Child. 19 mars 2021;archdischild-2020-321376.
 78. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. BMJ. 4 mars 1989;298(6673):564-7.
 79. Takenouchi T, Awazu M, Eggermann T, Kosaki K. Adult phenotype of Russell-Silver syndrome: A molecular support for Barker-Brenner's theory. Congenit Anom. août 2015;55(3):167-9.
 80. 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. oct 2020;57(10):683-91.
 81. Mosbah H, Netchine I, Poitou C. Metabolic signatures in an adolescent with Silver-Russell syndrome and outcomes after bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg. 2017;13(7):1248-50.
 82. Patti G, Giaccardi M, Capra V, Napoli F, Cangemi G, Notarnicola S, et al. Clinical Manifestations and Metabolic Outcomes of Seven Adults With Silver-Russell Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1 juin 2018;103(6):2225-33.
 83. Searle C, Johnson D. Russel-Silver syndrome: A historical note and comment on an older adult. Am J Med Genet A. févr 2016;170(2):466-70.
 84. Hokken-Koelega ACS, De Waal WJ, Sas TCJ, Van Pareren Y, Arends NJT. Small for gestational age (SGA): endocrine and metabolic consequences

and effects of growth hormone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* mars 2004;17 Suppl 3:463-9.

85. 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.* août 2021;28(4):391-402.
86. Shi M, Ruan L, Shi X, Zhu Y, Qian Y, Dai Z, et al. A spontaneous pregnancy and successful delivery in a Chinese female with Silver-Russell syndrome accompanied by gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* sept 2019;35(9):752-5.