



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



Hôpitaux
Universitaires
Paris Est

TROUSSEAU
LA ROCHE-GUYON



Centre de Référence
des Maladies Endocriniennes de la
Croissance et du Développement

Silver Russell Syndrome
Global Alliance

Pour les patients, leurs familles et aidants

POINTS CLÉS et RÉSUMÉ du

«Premier consensus international d'experts pour le diagnostic et la prise en charge du syndrome de Silver-Russell»

Synthèse réalisée par Jennifer B. Salem, Emma L. Wakeling,
Deborah J.G. Mackay, Thomas Eggermann et Irène Netchine.

Traduction en français révisée par le Pr Irène Netchine, centre constitutif de l'hôpital Trousseau des maladies rares de la croissance et du développement, diagnostic moléculaire et consultation pluridisciplinaire pour le Syndrome de Silver Russell.

Consensus original : Diagnosis and Management of Silver-Russell Syndrome: First International Consensus Statement. Nature Reviews/Endocrinology, 13, 105-124 (2017). Publié en ligne le 2 septembre 2016. Auteurs : Emma L. Wakeling, Frédéric Brioude, Oluwakemi Lokulo-Sodipe, Susan Mary O'Connell, Jennifer Salem, Jet Blik, Ana Pinheiro Machado Canton, Krystyna Halina Chrzanowska, Justin Huw Davies, Renuka P. Dias, Béatrice Dubern, Miriam Elbracht, Eloise Giabicani, Adda Grimberg, Karen Grønskov, Anita Charlotte Suzanna Hokken-Koelega, Alexander Augusto Jorge, Masayo Kagami, Agnes Linglart, Mohamad Maghnie, Klaus Mohnike, David Monk, Gudrun Elisabeth Moore, Philip G. Murray, Tsutomu Ogata, Isabelle Oliver Petit, Silvia Russo, Edith Said, Meropi Toumba, Zeynep Tümer, Gerhard Binder, Thomas Eggermann, Madeleine D. Harbison, I. Karen Temple, Deborah J.G. Mackay, Irène Netchine



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



Silver Russell Syndrome Global Alliance

Pour les patients, leurs familles et aidants

POINTS CLÉS et RÉSUMÉ du «Premier consensus international d'experts pour le diagnostic et la prise en charge du syndrome de Silver-Russell»

Synthèse réalisée par Jennifer B. Salem, Emma L. Wakeling,
Deborah J.G. Mackay, Thomas Eggermann et Irène Netchine.

Traduction en français révisée par le Pr Irène Netchine, centre constitutif de l'hôpital Trousseau des maladies rares de la croissance et du développement, diagnostic moléculaire et consultation pluridisciplinaire pour le Syndrome de Silver Russell.

Consensus original : Diagnosis and Management of Silver-Russell Syndrome: First International Consensus Statement. *Nature Reviews/Endocrinology*, 13, 105-124 (2017). Publié en ligne le 2 septembre 2016. Auteurs : Emma L Wakeling, Frédéric Brioude, Oluwakemi Lokulo-Sodipe, Susan Mary O'Connell, Jennifer Salem, Jet Blied, Ana Pinheiro Machado Canton, Krystyna Halina Chrzanowska, Justin Huw Davies, Renuka P Dias, Béatrice Dubern, Miriam Elbracht, Eloise Giabicani, Adda Grimberg, Karen Grønsvov, Anita Charlotte Suzanna Hokken-Koelega, Alexander Augusto Jorge, Masayo Kagami, Agnes Linglart, Mohamad Maghnie, Klaus Mohnike, David Monk, Gudrun Elisabeth Moore, Philip G Murray, Tsutomu Ogata, Isabelle Oliver Petit, Silvia Russo, Edith Said, Meropi Toumba, Zeynep Tümer, Gerhard Binder, Thomas Eggermann, Madeleine D Harbison, I Karen Temple, Deborah JG Mackay, Irène Netchine

Ce document est une version abrégée du premier consensus international sur le syndrome de Silver Russell (SSR). Il n'y est fait mention d'aucune étude ni référence. Le consensus sur le SSR a été rédigé par un groupe de 36 spécialistes internationaux du SSR, puis adopté en réunion en octobre 2015 et publié en octobre 2016. Il définit des recommandations pour le diagnostic clinique, les investigations moléculaires et la prise en charge des patients présentant un SSR. Le consensus original sur le SSR et toutes les références qui y sont citées peuvent être consultés via le lien suivant : <https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.138>

Introduction

Le syndrome de Silver-Russell (SSR) est un trouble de la croissance observé chez 1 sur 30 000 à 100 000 enfants. Il se caractérise par une petite taille pour l'âge gestationnel (PAG), un déficit de croissance persistant après la naissance (*retard de croissance postnatale*), une tête volumineuse par rapport au reste du corps (*macrocéphalie relative à la naissance*), un front bombé (*front proéminent, particulièrement visible entre 12 et 36 mois*), une asymétrie corporelle et des difficultés alimentaires et/ou un indice de masse corporelle (IMC) faible. Une cause moléculaire peut être identifiée dans environ 60 % des cas de diagnostic clinique de SSR : il s'agit le plus souvent d'une perte de méthylation (*hypométhylation*) de la région chromosomique 11p15 (30 à 60 % des patients) ou d'une disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 (*mUPD7* ; 5 à 10 % des patients). Ce résumé du consensus clinique présente les principales recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge du SSR.

Définitions

Petit pour l'âge gestationnel (PAG)

Diagnostiqué en cas de poids et/ou taille de naissance inférieur(s) à -2 déviations standards (DS) pour l'âge gestationnel [3^e percentile environ].

Retard de croissance intra-utérin (RCIU)

Diagnostic prénatal établi à partir d'au moins deux mesures échographiques du fœtus montrant un ralentissement de la croissance, sous le seuil du 10^e percentile. Un enfant présentant un RCIU peut ou non naître PAG.

Diagnostic clinique

Le diagnostic de SSR est avant tout clinique. Il repose sur la combinaison de plusieurs signes caractéristiques. Ce diagnostic clinique peut être confirmé par des analyses moléculaires. En cas de résultat positif, ces analyses permettent d'orienter la prise en charge du patient présentant un SSR. Si aucune anomalie moléculaire n'est identifiée (*résultats négatifs*), le diagnostic clinique facilitera l'accès du patient à un traitement adapté et à des associations de patients ou des groupes de soutien.

Les caractéristiques physiques du SSR sont très variables en fonction des individus, et un grand nombre d'entre elles sont communes à d'autres troubles de la croissance. C'est pourquoi ce consensus recommande le calcul du score clinique de Netchine-Harbison (NH-CSS ; *Tableau 1*) pour déterminer quand pratiquer des analyses génétiques et quand établir un diagnostic clinique de SSR. Le NH-CSS se compose de six facteurs ou critères. Statistiquement, il est très peu probable que les patients présentant trois critères ou moins aient un SSR, tandis que les patients présentant quatre critères ou plus sont plus susceptibles d'avoir un SSR et auraient intérêt à réaliser des tests génétiques. Ce score peut facilement être établi par un médecin et il est assez souple pour être utilisé même si les données sont incomplètes.

Tableau 1 : score clinique de Netchine-Harbison

Critères cliniques	Définition
Être né PAG (en taille et/ou poids de naissance)	≤ -2DS pour l'âge gestationnel
Retard de croissance postnatal	Taille à 24±1 mois ≤ -2DS ou taille ≤ -2DS comparativement à la taille cible parentale
Macrocéphalie relative à la naissance	Différence ≥ 1,5DS entre le périmètre crânien et la taille et/ou le poids de naissance
Front proéminent	Front proéminent par rapport au visage (<i>de profil</i>) chez les enfants âgés de 1 à 3 ans
Asymétrie corporelle	Différence ≥ 0,5 cm entre les membres inférieurs OU asymétrie des bras OU différence < 0,5 cm entre les membres inférieurs avec au moins deux autres parties du corps asymétriques (<i>dont une autre que le visage</i>)
Difficultés alimentaires et/ou IMC faible	IMC ≤ -2DS à 24 mois ou nutrition entérale ou administration de cyproheptadine pour stimuler l'appétit

Suspicion de diagnostic clinique si le patient présente au moins quatre de ces six critères. Si les analyses moléculaires ne révèlent aucune anomalie et après exclusion des diagnostics différentiels, le diagnostic de SSR clinique peut être retenu en présence d'au moins quatre des six critères, dont la proéminence du front et la macrocéphalie relative à la naissance. Abréviations : DS : déviation standard ; PAG : petit pour l'âge gestationnel.

En l'absence de détection d'anomalie moléculaire (*aucune cause génétique n'est identifiée*) (*voir la rubrique Analyses moléculaires*), le diagnostic clinique de SSR doit uniquement être retenu chez les patients obtenant un score de 4 ou plus sur les 6 facteurs NH-CSS et si les critères de front proéminent et de macrocéphalie relative **à la naissance** sont tous deux présents. Il est important de noter que la macrocéphalie relative à la naissance est une caractéristique en faveur du SSR. Cependant, bien que presque tous les enfants et jeunes enfants ayant un SSR présentent une tête volumineuse par rapport au reste de leur corps, cette caractéristique peut être également observée lors d'autres troubles de la croissance et ne permet donc pas à elle seule de diagnostiquer un SSR. Enfin, le diagnostic clinique de SSR peut être complexe chez l'adolescent ou l'adulte, car les caractéristiques faciales évoluent et les mesures initiales peuvent manquer. Pour établir un diagnostic chez un enfant plus âgé, il est important d'obtenir des photographies du visage (*face et profil*), prises entre 1 et 3 ans, ainsi que les mesures de poids, taille et périmètre crânien à la naissance et au cours des deux premières années (*valeurs entrées pour tracer la courbe de croissance*).

En plus des 6 critères cliniques du NH-CSS, plusieurs autres caractéristiques sont fréquemment observées chez les patients ayant un SSR mais ne sont pas propres à ce syndrome (*Tableau 2, p. 3*). La plupart de ces caractéristiques peuvent être présentes chez les enfants nés PAG mais sans SSR, ainsi que dans d'autres syndromes. Cependant, certaines d'entre elles sont plus souvent observées chez les enfants ayant un SSR que chez les enfants nés PAG sans SSR : ces caractéristiques sont marquées d'un astérisque (*) dans le *Tableau 2*.

Diagnostic moléculaire

La *Figure 1 (p. 4)* présente les recommandations relatives aux analyses moléculaires et au diagnostic du SSR. Les analyses moléculaires sont recommandées pour les patients dont le score clinique de Netchine-Harbison est compris entre 4 et 6. Face à un score de 3 sur 6, en particulier si le patient est un nourrisson et/ou si un facteur est «presque» positif (*par exemple, le volume de la tête est très proche du seuil de macrocéphalie relative*), un médecin peut exceptionnellement envisager de demander des analyses moléculaires du SSR. Mais, en règle générale, l'analyse des causes moléculaires de SSR n'est pas recommandée si la réponse est «oui» pour 3 des facteurs du score ou moins. Dans ce cas, il est plutôt recommandé de rechercher d'autres syndromes. **Il est important de retenir qu'un diagnostic moléculaire positif confirme le diagnostic clinique de SSR, alors qu'un résultat négatif ne permet pas d'exclure le diagnostic clinique.** Cependant, connaître l'étiologie moléculaire du SSR peut aider le médecin à adapter la prise en charge thérapeutique de l'enfant. En effet, la perte de méthylation de la région 11p15 et la mUPD7 sont, par exemple, associées à des problèmes de santé spécifiques.

Actuellement, les tests moléculaires se font habituellement sur deux chromosomes, le chromosome 7 et le chromosome 11. La disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 (mUPD7) est observée dans environ 10% des cas de SSR.

Pour le chromosome 11, la région p15 (11p15) est le site d'au moins cinq causes différentes de SSR, représentant environ 45 à 60 % de l'ensemble des cas de SSR :

- A) perte de méthylation du centre d'empreinte paternel ICR1 due à une anomalie d'empreinte (40 à 55 % des cas) ;
- B) duplication d'ICR1 et ICR2 ;
- C) délétion ou duplication touchant ICR1 ou ICR2 ;
- D) mutation du gène CDKN1C ;
- E) mutation du gène IGF2.

Les anomalies moléculaires B et C correspondent à des variations du nombre de copies (VNC), qui peuvent être familiales et transmises. En d'autres termes, si un patient présente une VNC de la région 11p15, il existe un risque que ses frères et sœurs (*nés ou à naître*) et/ou futurs enfants soient porteurs de la même VNC et développent un SSR ou, dans certains cas, un syndrome de Beckwith-Wiedemann (*enfants présentant une croissance excessive*). L'effet d'une VNC peut dépendre du parent dont elle est héritée.

Tableau 2 : autres caractéristiques cliniques du SSR

Caractéristique clinique	Fréquence % (nombre total de patients)
Visage triangulaire	94 % (164)
Clinodactylie du 5 ^e doigt*	75 % (319)
Fossettes au niveau des épaules	66 % (61)
Micrognathie*	62 % (115)
Masse musculaire peu développée*	56 % (103)
Transpiration excessive*	54 % (106)
Implantation basse et/ou rotation postérieure des oreilles	49 % (266)
Coins de la bouche tombants*	48 % (176)
Timbre de voix aigu	45 % (26)
Talons proéminents	44 % (61)
Retard de fermeture de la fontanelle antérieure	43 % (47)
Anomalies de l'appareil génital masculin	40 % (85)
Retard de parole	40 % (189)
Irrégularités ou encombrement dentaire*	37 % (195)
Retard moteur	37 % (254)
Syndactylie des orteils	30 % (264)
Hypoglycémie	22 % (103)
Scoliose et/ou cyphose	18 % (227)

**Ces caractéristiques sont plus fréquemment observées chez les patients ayant un SSR que chez ceux nés PAG mais sans SSR*

Les acronymes et leur signification sont présentés à la page 9

CONSENSUS STATEMENT

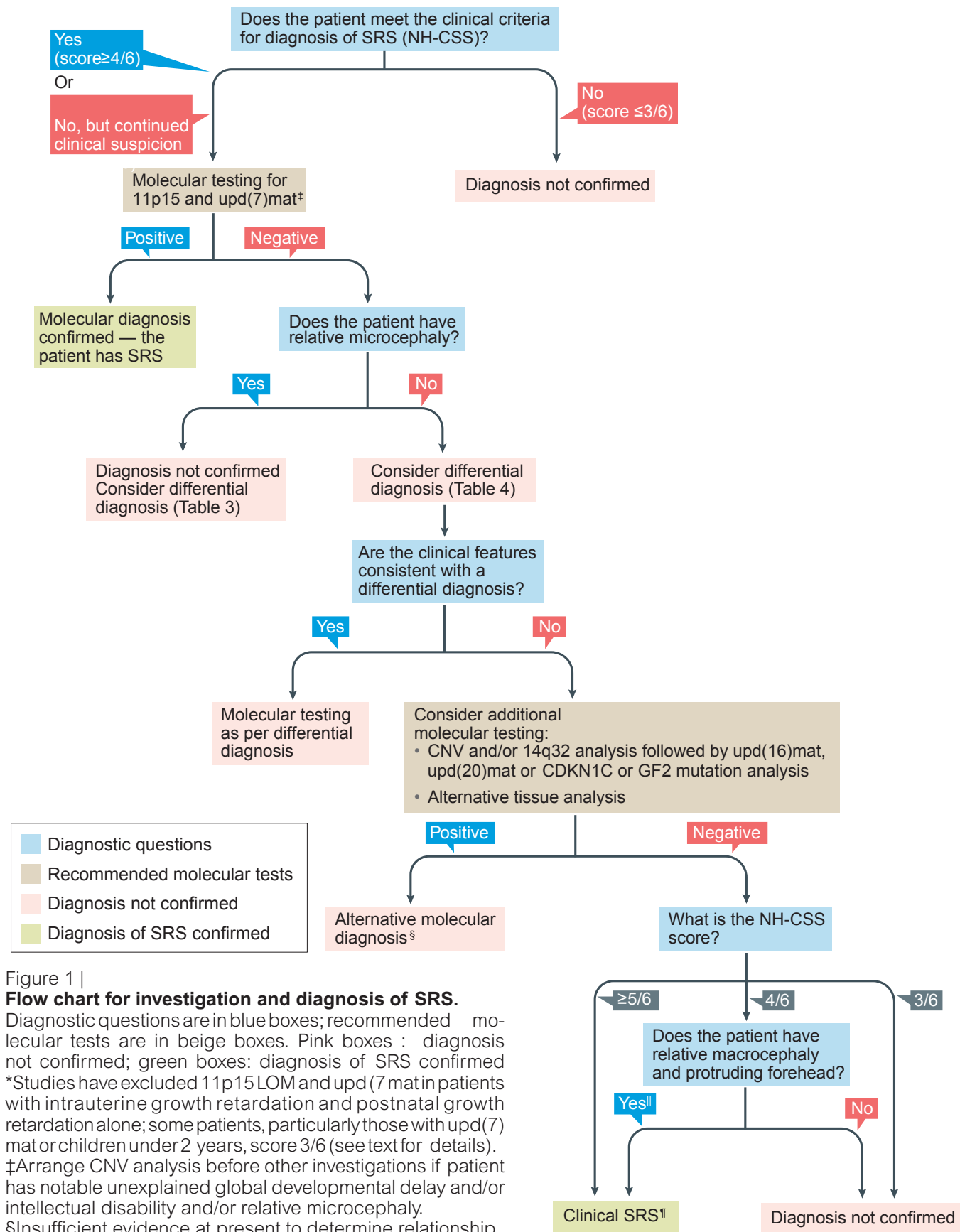


Figure 1 | **Flow chart for investigation and diagnosis of SRS.** Diagnostic questions are in blue boxes; recommended molecular tests are in beige boxes. Pink boxes: diagnosis not confirmed; green boxes: diagnosis of SRS confirmed. *Studies have excluded 11p15 LOM and upd(7)mat in patients with intrauterine growth retardation and postnatal growth retardation alone; some patients, particularly those with upd(7)mat or children under 2 years, score 3/6 (see text for details). †Arrange CNV analysis before other investigations if patient has notable unexplained global developmental delay and/or intellectual disability and/or relative microcephaly. §Insufficient evidence at present to determine relationship to SRS, with the exception of tissue mosaicism for 11p15 LOM. ||Unless evidence of catch-up growth by 2 years. ¶Previously known as idiopathic SRS. CNV, copy number variant; LOM, loss of methylation; NH-CSS, Netchine-Harbinson clinical scoring system; SRS, Silver-Russell syndrome.

C'est pourquoi il convient de proposer des analyses aux deux parents et de discuter des résultats avec un généticien. Les mutations du gène CDKN1C étant à l'origine d'un SSR peuvent être héritées de la mère alors que les mutations du gène IGF2 peuvent être transmises par le père. Des analyses doivent donc être proposées aux parents des enfants porteurs de ces mutations pour discuter de ces résultats avec un généticien.

Si le score NH-CSS d'un patient évoque un SSR (présence d'au moins 4 facteurs sur 6) et que les résultats des analyses des chromosomes 7 et 11p15 sont négatifs, des investigations moléculaires supplémentaires peuvent être envisagées (voir Figure 1). Tout d'abord, plusieurs anomalies chromosomiques peuvent s'associer à des caractéristiques morphologiques similaires au SSR, notamment les mUPD16 (disomie uniparentale maternelle du chromosome 16), les mUPD20 (disomie maternelle uniparentale du chromosome 20) et des anomalies du chromosome 14q32 [syndrome de Temple]. À l'heure actuelle, on ne sait pas si ces diagnostics moléculaires seront un jour considérés comme des causes de SSR, bien que leur prise en charge soit de toute façon comparable.

Certains patients obtiennent un score NH-CSS d'au moins 4 sur 6 facteurs mais présentent des signes peu fréquemment observés dans le SSR : par exemple, un retard de développement prononcé, un handicap intellectuel et/ou une microcéphalie relative (périmètre crânien inférieur au 3^e percentile et en dessous des courbes de croissance staturale et/ou pondérale de l'enfant). Dans ce cas, une analyse ADN par puce à ADN est recommandée. Si une VNC est identifiée dans une région autre que 11p15, même en présence de signes typiques d'un SSR, le diagnostic doit être celui en rapport avec la VNC identifiée et non celui d'un SSR clinique. L'enfant pourra ainsi bénéficier d'une prise en charge plus adaptée.

Enfin, la Figure 1 présente les «diagnostics différentiels» – les autres causes possibles des troubles de la croissance et des caractéristiques morphologiques d'un enfant né PAG. Certaines de ces causes possibles peuvent influencer de manière importante la prise en charge de l'enfant (par exemple, le traitement par hormone de croissance [HC] peut être contre-indiqué dans certains cas). Les médecins doivent envisager ces autres diagnostics, en particulier en présence d'une microcéphalie relative, d'un retard global du développement et/ou d'un handicap intellectuel notable, en l'absence de difficultés alimentaires sévères, en présence d'autres anomalies congénitales ou d'autres caractéristiques inhabituelles pour un SSR. Veuillez vous reporter aux Tableaux 3 et 4 de la version intégrale du Consensus pour une présentation détaillée des diagnostics différentiels les plus importants et/ou probables.

Corrélations (épi)génotype/phénotype

Le phénotype d'un SSR est l'ensemble des caractéristiques physiques d'un individu considérées comme dues au SSR. Le génotype est le profil génétique de cet individu. Étant donné qu'un SSR peut être causé par différents génotypes, il n'est pas surprenant d'observer, malgré l'existence de nombreuses caractéristiques communes à tous les phénotypes de SSR, certaines particularités uniques. Ces dernières sont appelées «corrélations entre le génotype et le phénotype».

Plusieurs corrélations génotype/phénotype ont été identifiées pour le SSR. Les patients ayant un SSR par perte de méthylation de la région 11p15 ont tendance à présenter une plus petite taille et un plus petit poids de naissance (plus de 99 % sont nés RCIU/PAG), une asymétrie corporelle plus fréquente et un plus grand nombre d'anomalies congénitales par rapport à ceux porteurs d'une mUPD7 ou ayant un SSR clinique. Certains patients porteurs d'une mUPD7 ne sont pas nés PAG mais présentent une cassure de leurs courbes de croissance staturale et pondérale immédiatement après la naissance. De plus, les problèmes neurocognitifs (tels que les troubles du spectre de l'autisme et des retards de parole) sont plus fréquents chez ces patients ayant une mUPD7 que chez les autres patients ayant un SSR. Le Tableau 1 complémentaire de la version intégrale du consensus sur le SSR présente les caractéristiques physiques propres aux différents sous-groupes génotypiques du SSR, en comparaison avec des patients nés PAG sans SSR.

Recommandations pour la prise en charge

Le SSR peut entraîner une grande variété de problèmes médicaux. Un suivi par différents spécialistes et des interventions précoces sont nécessaires pour une prise en charge optimale de ce groupe de patients. Près de 60 recommandations relatives à la prise en charge ont été validées par les auteurs du consensus sur le SSR. Ces recommandations sont classées par thème et chacune des rubriques a été résumée ci-après. De plus, une liste détaillée de toutes les recommandations de prise en charge figure à la fin de ce document. Veuillez vous reporter à la version complète du consensus pour en savoir plus et accéder aux références.

Assistance nutritionnelle précoce

Au cours de la grossesse, le SSR entraîne généralement un retard de croissance intra-utérin plus important au niveau statural que pondéral. Ainsi, à la naissance, la taille du nouveau-né présente une déviation plus importante que le poids sur les courbes de croissance par rapport à la moyenne de la population. Cependant, après la naissance, la courbe pondérale du bébé commence à s'infléchir et atteint rapidement un percentile inférieur à celui de la courbe staturale. Puis, alors que la courbe pondérale du bébé ayant un SSR se maintient sous le 3^e percentile, on peut aussi observer une cassure de la courbe staturale, très en-dessous du 3^e percentile (*phénomène souvent qualifié de «retard statur-pondéral»*), en raison d'un apport calorique insuffisant – ce qui signifie que le potentiel de croissance de l'enfant est compromis par cet apport insuffisant en calories.

Chez l'enfant ayant un SSR, le retard statur-pondéral s'explique par la combinaison de facteurs tels que des difficultés alimentaires et des problèmes gastro-intestinaux. Les difficultés alimentaires peuvent être un manque d'appétit ainsi que des dysfonctions oro-motrices (*difficultés à utiliser les lèvres, la langue et la mâchoire*). Les problèmes gastro-intestinaux peuvent être : le reflux gastro-œsophagien (*souvent non extériorisé et sans symptômes visibles chez l'enfant ayant un SSR*), un retard de la vidange gastrique et une constipation (*plus fréquente après l'âge de 2 ans*). Il a été démontré que la cyproheptadine (*telle que Périactine®*), un antihistaminique utilisé pour stimuler l'appétit, permet d'améliorer la prise de poids dans d'autres pathologies en pédiatrie. Des études spécifiques doivent être menées avant de pouvoir officiellement recommander ce médicament chez les patients ayant un SSR.

Chez le nourrisson présentant un SSR, les principaux objectifs thérapeutiques sont l'amélioration nutritionnelle, la prévention de l'hypoglycémie (*taux de sucre abaissé dans le sang*) et le rattrapage du retard de croissance dû à un apport calorique insuffisant, qui doit intervenir avant le traitement par HC. Cependant, une surveillance attentive est requise, en particulier en cas d'alimentation entérale par gastrostomie. Une prise de poids rapide (*hausse trop rapide de la courbe de croissance pondérale et élévation de l'IMC*) est associée à un risque accru de développer plus tard une maladie métabolique ou cardiovasculaire.

La masse musculaire de l'enfant ayant un SSR est anormalement peu développée : son poids est donc généralement faible pour sa taille. Il peut être difficile de déterminer un rapport poids pour taille ou un IMC approprié. L'objectif dépend grandement de la masse musculaire du patient. Chez l'enfant ayant un SSR, une suralimentation, même légère, peut provoquer une augmentation rapide de la masse grasse relative. Mais si le poids ou

l'IMC d'un enfant présentant un SSR est trop faible, la croissance staturale peut être insuffisante et la réponse au traitement par hormone de croissance peut également être compromise. C'est pourquoi il est particulièrement important de surveiller attentivement le poids et l'IMC d'un enfant ayant un SSR. Veuillez consulter le consensus complet pour connaître les recommandations spécifiques en termes d'objectifs de rapport poids pour la taille. En règle générale, un IMC compris entre 12 et 14 kg/m², ou un poids de 75 à 85 % du poids habituellement observé pour la taille (*rapport poids/poids moyen habituel pour la taille*) est recommandé. Après l'âge de 4 ans, l'IMC cible optimal dépend de la masse musculaire (*le muscle étant plus dense que le tissu adipeux (graisse), une masse musculaire plus importante que celle habituellement observée pour les enfants SSR peut indiquer un IMC cible supérieur*). Il existe néanmoins des exceptions à ces recommandations d'IMC pour deux groupes de patients : chez ceux ayant une perte de méthylation de la région 11p15 dont la masse musculaire est très réduite et qui présentent une asymétrie corporelle, un IMC inférieur peut être indiqué (*11-12 kg/m²*) et chez ceux porteurs d'une mUPD7 dont la masse musculaire est proche de la normale, un IMC plus élevé peut être indiqué (*14-15 kg/m²*).

Prévention de l'hypoglycémie

Les enfants ayant un SSR, en particulier s'ils sont âgés de moins de 5 ans, ont un cerveau d'une taille disproportionnée (*grande*) par rapport à leur corps. Ils présentent également une faible masse musculaire, un petit foie ainsi que des difficultés alimentaires. Tous ces facteurs majorent le risque d'hypoglycémie de jeûne, avec des conséquences neurocognitives potentielles. L'hypoglycémie survient souvent la nuit alors que l'enfant est endormi, sans que les symptômes soient visibles.

Chez ces enfants, la présence de corps cétoniques dans l'urine précède généralement l'hypoglycémie due au jeûne, à l'activité physique ou à une maladie. Ainsi, la surveillance du taux de corps cétoniques dans l'urine à l'aide de bandelettes réactives (*telles que Keto-Diastix® ou Keto-Diabur TEST®*) peut permettre d'anticiper efficacement cette hypoglycémie et servir à déterminer une durée de jeûne qui soit «sans risque» (*tolérance au jeûne*). Cette durée correspond au nombre d'heures pendant lesquelles un enfant peut rester sans manger ou boire de lait/préparation infantile sans que des corps cétoniques soient détectés dans l'urine. Elle est particulièrement importante la nuit lorsque l'enfant ne consomme aucun aliment ni boisson pendant une longue période. Si des corps cétoniques sont présents, il est nécessaire d'intervenir, car une hypoglycémie peut se développer rapidement. Il est possible de prévenir l'hypoglycémie nocturne en ajoutant un polymère de glucose (*pour les nourrissons âgés*

de moins de 10 mois) ou de la féculose de maïs non cuite (*pour les nourrissons plus âgés et les enfants particulièrement à risque*) au dernier repas du soir (*lait ou préparation, mais pas pour l'alimentation entérale par gastrostomie*). Le brossage des dents (*ou le rinçage de la bouche avec de l'eau*) est essentiel car les glucides complexes peuvent favoriser les caries.

Il peut être nécessaire d'administrer une perfusion intraveineuse de glucose (*à 10%*) à un enfant ayant un SSR lors de maladies s'accompagnant de fièvre ou d'un refus de s'alimenter, d'un jeûne préalable à une intervention chirurgicale ou à un examen médical. Après une maladie ayant entraîné des vomissements, un enfant ayant un SSR peut avoir besoin de mettre son système digestif au repos avant de se réalimenter en raison de ses problèmes gastro-intestinaux. Avant la sortie de l'hôpital, il est important de s'assurer que l'enfant peut s'alimenter pendant au moins 12 heures sans perfusion intraveineuse et sans détection de corps cétoniques dans l'urine. Si les problèmes d'hypoglycémie persistent, l'instauration précoce d'un traitement par HC peut être envisagée car ce traitement peut contribuer à contrôler les hypoglycémies récurrentes.

Intervention chirurgicale et anesthésie

Les interventions chirurgicales doivent être soigneusement programmées. Les patients doivent généralement jeûner au cours des heures précédant l'intervention, ce qui augmente le risque d'hypoglycémie de jeûne. Une perfusion de glucose par voie intraveineuse [IV] est pratiquement toujours nécessaire. Les jeunes patients ayant un SSR sont également exposés au risque d'hypothermie. De plus, la cicatrisation des plaies peut être plus lente en raison d'une alimentation insuffisante. Une disposition anormale des dents et/ou des mâchoires de petite taille peuvent limiter l'accès aux voies aériennes supérieures et rendre difficile l'intubation. Les familles doivent demander à rencontrer l'anesthésiste préalablement à toute intervention chirurgicale afin de s'assurer que ce dernier a connaissance des risques.

Traitement par hormone de croissance

Le SSR est associé à une petite taille à l'âge adulte – les études mentionnent environ 151-154 cm pour les hommes et 139-147 cm pour les femmes, en l'absence de traitement. La plupart des enfants ayant un SSR peuvent recevoir un traitement par HC dans le cadre de l'indication PAG autorisée par la FDA aux États-Unis et l'Agence européenne des médicaments. Le déficit en hormone de croissance est rare dans le SSR et les tests de stimulation de l'HC peuvent présenter des risques dans la mesure où ils nécessitent un jeûne. De plus, les enfants nés PAG et sans déficit en hormone de croissance répondent au traitement par HC de la même façon

que ceux nés PAG et ayant un déficit en hormone de croissance. C'est pourquoi les tests de stimulation de l'HC doivent être évités chez la plupart des enfants ayant un SSR.

Les études cliniques réalisées sur le traitement par HC de patients nés PAG (dont SSR) ont montré une augmentation de la taille prédite à l'âge adulte de 7 à 11 cm. Le traitement par HC présente aussi l'avantage d'augmenter l'appétit et de développer la masse maigre et la force musculaire, ce qui peut améliorer la mobilité et réduire par ailleurs les risques d'hypoglycémie. La plupart des effets indésirables du traitement par HC sont rares et transitoires (ils disparaissent à l'arrêt de l'HC). Ils ne semblent pas plus fréquents chez les patients ayant un SSR que chez ceux nés PAG sans SSR.

Les enfants ayant un SSR, en particulier s'ils ont une anomalie de méthylation de la région 11p15, présentent souvent un taux relativement élevé d'IGF1 même avant l'instauration du traitement par HC, ce qui suggère une certaine résistance à l'IGF1. Si on compare les taux d'IGF1 de ces enfants aux valeurs de référence pour leur âge, on constate que ces taux se situent dans les valeurs hautes de la normale. Leurs taux d'IGFBP3 tendent également à se rapprocher des limites supérieures de la normale. Aux doses usuelles d'HC, les taux d'IGF1 sont susceptibles de dépasser les valeurs de référence de façon significative. Des études seront nécessaires pour mieux comprendre et interpréter ces taux et pour adapter les doses d'HC administrées aux enfants ayant un SSR et une résistance à l'IGF1.

Avance de l'âge osseux et puberté

Habituellement, un patient ayant un SSR présente initialement un retard d'âge osseux (*l'âge osseux est inférieur à l'âge chronologique des enfants*), mais il pourra s'inverser, l'âge osseux dépassant alors rapidement l'âge chronologique. Cette avance de l'âge osseux raccourcit la période de croissance, la taille adulte étant alors inférieure à celle initialement prédite. L'avance de l'âge osseux est habituellement observée vers 8 ou 9 ans chez les enfants ayant un SSR. Mais cette avance peut avoir lieu bien plus tôt, en particulier si l'IMC est élevé. Chez les enfants ayant un SSR, en particulier ceux porteurs d'une anomalie de méthylation de la région 11p15, l'adrénarchie (*c'est-à-dire les signes de pré-puberté tels que le développement de l'odeur corporelle et de la pilosité axillaire, l'élévation des taux de DHEA ou SDHEA*) peut débuter de façon précoce et progresser plus rapidement que chez les enfants nés PAG sans SSR. Chez les enfants ayant un SSR, l'âge du début de la puberté se situe généralement dans les valeurs normales (*8 à 13 ans chez la fille et 9 à 14 ans chez le garçon*) mais il est plus proche de la limite inférieure de ces tranches d'âge. Les premiers signes de la puberté sont le

développement des bourgeons mammaires chez la fille et une augmentation du volume testiculaire chez le garçon (*bien que la puberté de certains garçons ayant un SSR commence sans augmentation du volume testiculaire*).

L'expérience montre que chez les patients ayant un SSR avec adrénarchie précoce, la puberté commence plus tôt et progresse plus rapidement que prévu. Cette puberté avancée accélère encore plus l'avance de l'âge osseux, ce qui réduit la poussée de croissance observée pendant la puberté. Par conséquent, la taille définitive à l'âge adulte est inférieure à celle initialement prédite. Une élévation rapide de l'IMC peut déclencher l'adrénarchie et la puberté, même chez les jeunes enfants.

L'adrénarchie et l'évolution pubertaire peuvent réduire la période au cours de laquelle un enfant peut être efficacement traité par l'HC. Chez les patients ayant un SSR, la puberté semble commencer plus tôt que chez les enfants nés PAG sans SSR. En l'absence d'intervention, la poussée de croissance pubertaire sera réduite, et la taille adulte définitive sera alors inférieure à celle prédite avant la puberté. Les études menées sur les analogues de la GnRH (*tels que Enantone® ou Décapeptyl®*), utilisés pour la suppression des hormones pubertaires, ont montré leurs effets favorables sur la taille adulte définitive des patients nés PAG, et notamment pour un groupe d'enfants ayant un SSR. Les résultats suggèrent que l'association d'analogues de la GnRH, commencés au début de la puberté et poursuivis pendant au moins 2 ans, à un traitement par HC, augmente la taille adulte définitive chez ces patients. D'autres études doivent être conduites à plus grande échelle pour déterminer l'impact du traitement par analogues de la GnRH sur la taille définitive des patients ayant un SSR.

Chez les patients avec adrénarchie et avance de l'âge osseux, mais n'ayant pas encore atteint la puberté, l'administration d'inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération (*tels que l'Anastrozole®*) peut s'avérer intéressante pour prévenir toute accélération de l'avance de l'âge osseux. Ces médicaments ne sont cependant pas autorisés pour les troubles de la croissance. Des études cliniques sont nécessaires.

Complications métaboliques à long terme

Les enfants nés PAG ou ayant un faible poids de naissance présentent un risque accru de problèmes de santé à l'âge adulte : maladie coronarienne, hypertension, dyslipidémie (*taux élevés de cholestérol par exemple*), insulino-résistance et obésité (*tous ces problèmes font partie du syndrome métabolique*). Des études ont également montré que les enfants nés PAG dont le rattrapage pondéral est trop rapide ou excessif sont exposés à un risque plus élevé de développer ces problèmes de santé à l'âge adulte.

Globalement, le traitement par HC semble avoir des effets positifs sur le métabolisme de l'enfant né PAG, notamment par un développement de la masse maigre, une réduction de la masse grasse, une diminution de la pression artérielle et une amélioration du profil lipidique. Ces bénéfices peuvent persister, même après l'arrêt du traitement par HC. Comparativement aux enfants ayant un SSR causé par une mUPD7, ainsi qu'à d'autres enfants nés PAG, les enfants ayant un SSR causé par une anomalie de méthylation de la région 11p15 semblent exposés à des risques métaboliques accrus en raison du faible développement de leur masse musculaire et de taux plus élevés d'IGF1. D'autres recherches sont nécessaires pour déterminer les effets à long terme du traitement par HC sur la composition corporelle et les paramètres métaboliques chez les patients ayant un SSR.

Problèmes neurocognitifs

Les retards moteurs et de langage sont fréquents chez l'enfant ayant un SSR (*Tableau 2*) et il est essentiel d'instaurer rapidement des traitements (*tels que l'orthophonie et la kinésithérapie*). Le retard moteur peut être lié à la faible masse musculaire et au volume relativement important de la tête. Certains enfants ayant un SSR, en particulier s'ils sont porteurs d'une mUPD7, présentent une dyspraxie verbale et un retard global du développement ou de légères difficultés d'apprentissage. Les troubles du spectre de l'autisme ont également été décrits plus fréquemment dans le sous-groupe des enfants ayant une mUPD7. De même, il peut exister un risque de dystonie myoclonique dans ce même groupe.

Problèmes orthopédiques

Les problèmes orthopédiques associés au SSR sont l'asymétrie, la scoliose, la dysplasie de hanche et des anomalies mineures de la main et/ou du pied (voir *Tableau 2*). Chez les enfants ayant un SSR avec asymétrie des membres importante, la chirurgie d'allongement des membres visant à harmoniser leur longueur a montré de bons résultats. Une scoliose a été rapportée chez 9 % à 36 % des patients présentant un SSR. Des études menées pour des groupes de patients sans SSR ont montré que le traitement par HC n'a pas d'influence ni sur le début ni sur l'évolution de la scoliose. D'autres études sont nécessaires concernant les patients ayant un SSR.

Anomalies maxillo-faciales

Le SSR se caractérise par un visage triangulaire et un front proéminent, une micrognathie (*mâchoire inférieure de petite taille, souvent en retrait*) étant assez fréquente. Les enfants ayant un SSR ont souvent un petit menton pointu, ainsi qu'une supra-occlusion car la croissance de la mâchoire inférieure tend à être plus lente que chez les autres enfants.

L'encombrement dentaire est fréquent, en particulier au niveau de la mâchoire inférieure. Les enfants ayant un SSR peuvent aussi présenter un retard d'éruption dentaire. Les techniques d'orthodontie ont été utilisées avec succès pour traiter ces problèmes. Le traitement orthodontique semble également améliorer les otites que les jeunes enfants ayant un SSR développent fréquemment. Les patients présentant un SSR porteurs d'une anomalie de méthylation de la région 11p15 présentent souvent une insuffisance vélopharyngée (*c-à-d. une incapacité à fermer temporairement le passage entre les fosses nasales et la bouche lorsque l'enfant parle ou avale*) avec ou sans fente palatine. La voix du patient peut alors prendre un timbre «nasal». Enfin, de nombreux patients ayant un SSR rapportent une fatigue diurne excessive, des ronflements et/ou des troubles du sommeil. Une étude a identifié des troubles respiratoires au cours du sommeil chez 74 % des patients. Il convient de noter que pour les données actuellement disponibles, le traitement par HC n'a pas aggravé ces troubles respiratoires au cours du sommeil qui restent modérés dans la grande majorité des cas.

Autres anomalies congénitales

Des anomalies congénitales ont été rapportées chez certains patients ayant un SSR, en particulier pour ceux porteurs d'une perte de méthylation de la région 11p15 (*voir le Tableau 1 complémentaire du consensus*). Des anomalies génitales telles que la cryptorchidie (*testicule(s) non descendu(s)*) et l'hypospadias sont fréquemment observées chez les garçons ayant un SSR, ainsi que chez ceux nés PAG, sans SSR. Un très petit nombre de patientes porteuses d'une anomalie de méthylation de la région 11p15 naissent avec un syndrome de Rokitansky, qui se caractérise par l'absence totale ou partielle de l'utérus et de la partie supérieure du vagin. Des anomalies rénales et des malformations cardiaques congénitales ont également été décrites chez certains patients ayant un SSR.

A l'âge adulte

Très peu d'études ont été publiées sur la santé à long terme des adultes ayant un SSR. La plupart des adultes ayant un SSR n'ont pas de suivi médical régulier. Le petit nombre d'adultes connus pour un SSR n'ont présenté que très peu de problèmes médicaux. Cependant, il est bien établi que les enfants nés PAG dont le rapport poids pour la taille a augmenté rapidement, en particulier au début de leur vie, présentent un risque plus important de problèmes métaboliques à l'âge adulte.

Conseil génétique

La pertinence du conseil génétique dépend de la cause moléculaire sous-jacente du SSR. Pour la plupart des parents d'un enfant présentant une mUPD7, une anomalie de méthylation de la région

11p15 ou un SSR clinique, le risque d'avoir un autre enfant ayant un SSR semble très faible. De même, le risque qu'un de ces individus ait un enfant présentant un SSR est lui aussi très faible. Dans de rares cas, essentiellement lors de VNC de la région 11p15 (*duplications, délétions*), ce risque peut atteindre 50 %. Il est donc essentiel de réaliser des tests génétiques avant d'estimer le risque familial de SSR.

Conclusions

Les enfants ayant un SSR et leurs familles sont confrontés dès la naissance et jusqu'à l'âge adulte à différents problèmes : retard de croissance postnatal sévère sans rattrapage, importantes difficultés alimentaires, hypoglycémies récurrentes, adrénarchie prématurée, puberté précoce et/ou rapide, insulino-résistance, asymétrie corporelle, problèmes orthodontiques, troubles respiratoires au cours du sommeil ainsi que le risque de présenter d'autres anomalies congénitales. Les recommandations du consensus pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique s'appliquent à tous les patients chez lesquels un SSR est diagnostiqué, avec ou sans confirmation d'une cause moléculaire. Cependant, l'identification du sous-type moléculaire peut permettre de guider le traitement en fonction de facteurs de risque spécifiques. La prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire, en étroite collaboration avec les parents et les enfants ayant un SSR.

Acronyme	Signification
SSR	Syndrome de Silver-Russell
IMC	Indice de masse corporelle
VNC	Variation du nombre de copies (<i>ex. : duplication ou délétion</i>)
RGO	Reflux gastro-œsophagien
HC	Hormone de croissance
GI	Gastrointestinal
GnRH	Gonadotrophin-releasing hormone (<i>hormone de libération des gonadotrophines</i>)
ICR	Imprinting control region (<i>centre d'empreinte</i>)
IGF1	Insulin-like growth factor 1 Facteur de croissance analogue de l'insuline de type 1
IGFBP3	Insulin-like growth factor-binding protein 3 (<i>protéine 3 de liaison au facteur de croissance analogue de l'insuline</i>)
mUPD7	Disomie uniparentale maternelle du chromosome 7
MRKH	syndrome de Rokitansky (<i>Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome</i>)
N-H CSS	score clinique de Netchine-Harbisson
DS	Déviations standard

Adresse des auteurs

Jennifer B. Salem,
The MAGIC Foundation
RSS/SGA Research & Education
4200 Cantera Dr.
Warrenville, IL 60555
États-Unis

Emma L. Wakeling
North West Thames Regional Genetics Service
London North West
Healthcare NHS Trust
Watford Road
Harrow HA1 3UJ
Royaume-Uni

Deborah J.G. Mackay
Human Development and Health
Faculty of Medicine
University of Southampton
Southampton SO17 1BJ
Royaume-Uni

Thomas Eggermann
Institute of Human Genetics
Technical University of Aachen
Pauwelsstr. 30
D-52074 Aachen
Allemagne

Irène Netchine, AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Est (AP-HP)
Hôpital des Enfants Armand Trousseau
Service d'Explorations Fonctionnelles Endocriniennes
26 avenue du Dr Arnold Netter
75012 Paris, France.

Coordinatrice du centre de référence constitutif de l'Hôpital Armand Trousseau des maladies rares de la croissance et du développement (*consultation multidisciplinaire pour le Syndrome de Silver Russell, coordination nationale par le centre constitutif de Trousseau pour le diagnostic clinique et moléculaire et la prise en charge du SSR*).

Traduction

Société Vidal pour le compte de l'AFIF SSR/PAG,
avec l'aide de Bénédicte Perrotin et Sophie Cazenave de l'AFIF SSR/PAG,
révisée par le Pr Irène Netchine.

RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SSR tirées du PREMIER CONSENSUS INTERNATIONAL D'EXPERTS POUR LA PRISE EN CHARGE DU SSR

(la numérotation des recommandations correspond à la numérotation dans le consensus original)

PRISE EN CHARGE

4.1 Les patients ayant un SSR doivent bénéficier d'une prise en charge multidisciplinaire dans un centre d'expertise du SSR en coordination avec leur centre local. L'équipe multidisciplinaire doit être composée de pédiatres spécialisés: endocrinologue (coordinateur), gastroentérologue, diététicien, généticien clinicien, équipe craniofaciale, chirurgien orthopédique, neurologue, orthophoniste et psychologue.

ASSISTANCE NUTRITIONNELLE PRÉCOCE

5.1 Au cours des premières années de vie, les recommandations en termes d'objectif nutritionnel sont d'améliorer l'état nutritionnel tout en tenant compte des dangers potentiels d'un rattrapage postnatal rapide qui expose à un plus grand risque de troubles métaboliques ultérieurs.
Remarque: la masse musculaire étant peu développée, les objectifs d'IMC usuels sont excessifs pour ces patients.

5.2 Rechercher et/ou dépister précocement les troubles de la motilité gastro-intestinale (*reflux gastro-œsophagien, retard de la vidange gastrique et constipation*) chez tous les enfants.

5.3 Diagnostiquer et traiter tout dysfonctionnement oro-moteur et/ou sensoriel perturbant l'alimentation par voie orale.

5.4 Chez les patients présentant des difficultés alimentaires sévères ne répondant pas au traitement de référence, les troubles anatomiques ou fonctionnels du tractus GI, tels qu'une malrotation, doivent être exclus.

5.5 Éviter l'alimentation entérale par sonde naso-gastrique ou par gastrostomie chez un enfant capable de manger si les besoins nutritionnels peuvent être couverts de façon adéquate.

5.6 Face à des difficultés alimentaires extrêmes ou à un RGO, envisager une alimentation entérale par gastrostomie (*avec ou sans fundoplicature*) ou par sonde gastro-jéjunale en dernier ressort pour prévenir l'hypoglycémie et/ou la malnutrition.

5.7 En cas d'alimentation entérale, prévenir tout gain pondéral excessif, que l'alimentation soit volontaire ou non.

PRÉVENTION DE L'HYPOGLYCÉMIE

6.1 Surveiller la cétonurie à domicile est utile pour dépister l'imminence d'une hypoglycémie et donc la nécessité d'une intervention. [Remarque: les enfants ayant des antécédents d'hypoglycémie sans corps cétoniques nécessiteront des épreuves de jeûne formelles.]

6.2 Établir un plan avec le pédiatre de l'enfant et le service des urgences local pour une admission rapide et la perfusion de glucose par voie intraveineuse lorsque l'enfant est malade.

6.3 Hospitaliser un enfant ayant un SSR dès le début d'une maladie associée à une cétonurie ou une hypoglycémie, jusqu'à la stabilisation métabolique et la reprise d'une alimentation adéquate.

6.4 Il est déconseillé d'administrer du glucagon pour corriger l'hypoglycémie, en raison des faibles réserves de glycogène et des capacités limitées de néoglucogénèse.

6.5 Fournir aux parents un protocole d'urgence à suivre en cas de maladie.

6.6 Expliquer aux parents comment reconnaître les signes d'une hypoglycémie, doser les corps cétoniques, déterminer la tolérance au jeûne de leur enfant, prévenir l'hypoglycémie à l'aide des glucides complexes et éviter le jeûne en dehors d'un environnement contrôlé.

6.7 Dans les cas d'hypoglycémie de jeûne sévères, après exclusion d'autres causes et si les autres interventions sont inefficaces, envisager:

- l'instauration anticipée d'un traitement par HC pour développer les sources de glucose (*masse musculaire et néoglucogénèse*);
- la pose d'un tube de gastrostomie ou d'une sonde de jéjunostomie.

INTERVENTIONS CHIRURGICALES ET ANESTHÉSIE

- 7.1 Examiner les risques spécifiques au SSR avec l'anesthésiste et le chirurgien avant l'intervention.
- 7.2 Envisager une admission la veille de l'intervention pour l'administration préalable de glucose par voie intraveineuse afin d'éviter toute cétonurie ou hypoglycémie.
- 7.3 Inscrire si possible le patient en premier sur la liste des interventions.
- 7.4 Surveiller la glycémie et administrer du glucose par voie intraveineuse pendant et après l'intervention. Le patient ne doit sortir qu'en l'absence de cétonurie et s'il peut se nourrir par voie orale ou entérale.
- 7.5 Respecter le protocole de maintien de la température en peropératoire défini en fonction de la taille du patient, et non de son âge.
- 7.6 Différer toute intervention non urgente tant que l'enfant n'est pas nourri de façon adéquate.
- 7.7 Connaître le risque élevé de malnutrition après l'intervention et suivre les recommandations appropriées.

TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE

- 8.1 Le traitement par HC ne doit être instauré qu'après résolution des déficits caloriques.
- 8.2 Éviter les tests de stimulation de l'HC.
- 8.3 Les objectifs du traitement par HC sont d'améliorer la composition corporelle (*en particulier la masse maigre*), le développement psychomoteur et l'appétit, de réduire le risque d'hypoglycémie et d'optimiser la croissance.
- 8.4 Traiter par HC dès que possible ; une instauration entre 2 et 4 ans est indiquée pour la plupart des patients ; cependant, il convient de tenir compte des exceptions mentionnées ci-après*.
- 8.5 Commencer par une dose d'HC d'environ 35 µg/kg par jour. Administrer la dose la plus faible permettant la croissance de rattrapage.
- 8.6 Arrêter le traitement par HC lorsque la vitesse de croissance est < 2 cm par an sur une période de 6 mois et l'âge osseux > 14 ans (*chez les filles*) ou > 17 ans (*chez les garçons*).
- 8.7 Si la réponse à l'HC est insuffisante, réévaluer le diagnostic étiologique, la dose d'HC, la réponse de l'IGF1, l'observance du traitement et l'influence d'autres problèmes de santé.
- 8.8 Doser les taux circulants d'IGF1 et IGFBP3 au moins une fois par an pendant le traitement par HC.

*Remarque : le traitement par HC n'est pas spécifiquement indiqué pour le SSR. Il est prescrit sous l'indication PAG (taille < 2,5DS ; âge > 2-4 ans ; dose 35-70 µg/kg par jour). Les indications hors autorisation de mise sur le marché (AMM) appliquées dans certains centres incluent l'instauration d'un traitement par HC avant l'âge de 2 ans en cas d'hypoglycémie de jeûne sévère ; de malnutrition sévère malgré une assistance nutritionnelle et qui risque de nécessiter une gastrostomie en l'absence d'amélioration ; ainsi que pour les situations d'hypotonie musculaire sévère.

AVANCE DE L'ÂGE OSSEUX et PUBERTÉ

- 9.1 Surveiller l'apparition de signes d'adrénarchie prématurée, de puberté centrale précoce et accélérée et d'insulino-résistance.
- 9.2 Surveiller et anticiper toute accélération de l'âge osseux, en particulier à partir de la moyenne enfance.
- 9.3 Envisager un traitement personnalisé par analogues de la GnRH pendant au moins 2 ans chez les enfants montrant des signes de puberté centrale (*débutant avant ou à l'âge de 12 ans chez les filles, et 13 ans chez les garçons*) afin de préserver leur potentiel de croissance.

COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES À LONG TERME

- 10.1 Éviter toute prise de poids rapide ou excessive afin de prévenir une augmentation de l'insulino-résistance, associée à une adrénarchie précoce et rapide, une puberté centrale précoce et, chez la fille, à un risque de développer ensuite un syndrome des ovaires polykystiques.
- 10.2 Sensibiliser les gastroentérologues, diététiciens, néonatalogistes, pédiatres et médecins généralistes à l'importance de ne pas suralimenter ce groupe d'enfants.
- 10.3 Expliquer aux parents, grands-parents et aidants le risque d'insulino-résistance associé au retard de croissance intra-utérin et à la suralimentation.
- 10.4 Surveiller les indicateurs physiques et biochimiques d'insulino-résistance au cours du traitement par HC, en particulier si la masse musculaire est peu développée et les valeurs initiales d'IGF1 élevées.
- 10.5 Chez les patients présentant des signes cliniques d'insulino-résistance, envisager l'évaluation de la sensibilité à l'insuline par un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale sur 2 heures avec dosage des taux d'insuline et de peptide C.

COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES À LONG TERME (suite)

- 10.6 Préconiser une alimentation saine et une bonne hygiène de vie chez l'enfant plus âgé et le jeune adulte, en insistant particulièrement sur l'équilibre du rapport protido-calorique et la pratique d'une activité physique régulière afin d'éviter toute prise de poids excessive, notamment après l'arrêt du traitement par HC.

PROBLÈMES NEUROCOGNITIFS

- 11.1 Orienter si besoin les nourrissons et enfants présentant un SSR vers un spécialiste qui évaluera leur développement pour permettre une prise en charge aussi précoce que possible.
- 11.2 Chez les patients porteurs d'une mUPD7, rechercher des symptômes de dystonie myoclonique lors de chaque examen clinique et orienter rapidement vers un neuropédiatre le cas échéant.
- 11.3 Chez les enfants porteurs d'une mUPD7, surveiller l'apparition de signes de dyspraxie verbale ou oro-motrice et/ou de troubles du spectre de l'autisme.
- 11.4 Informer les parents sur le risque accru de handicaps (*troubles du langage, oro-moteurs et de l'apprentissage*) (*en particulier pour les enfants porteurs de mUPD7*).
- 11.5 Chez les enfants scolarisés, surveiller l'apparition de difficultés d'apprentissage et psychosociales et/ou d'un retard cognitif afin de permettre une intervention appropriée.

PROBLÈMES ORTHOPÉDIQUES

- 12.1 Si besoin, orienter vers un chirurgien orthopédiste pédiatrique en vue de la prise en charge d'une asymétrie corporelle, d'une asymétrie des membres ou d'une scoliose.
- 12.2 Dépister systématiquement une scoliose.
- 12.3 Préalablement à l'instauration d'un traitement par HC, adresser les patients ayant une scoliose à l'équipe ortho-pédique pour suivi des patients sous traitement par HC.
- 12.4 Évaluer l'asymétrie des membres inférieurs et envisager un traitement orthopédique si nécessaire.

ANOMALIES MAXILLO-FACIALES

- 13.1 Développer une approche collaborative avec une équipe de chirurgie maxillo-faciale ou un orthodontiste expérimenté dans la prise en charge des patients ayant un SSR.
- 13.2 Orienter les patients vers l'équipe maxillo-faciale pour une évaluation après l'éruption des premières dents (dentition primaire) si besoin.
- 13.3 Encourager une intervention orthodontique précoce et l'observance du suivi.
- 13.4 Dépister les symptômes de troubles respiratoires du sommeil (*ronflement, apnées, fatigue diurne excessive, troubles du sommeil et agitation*).
- 13.5 En cas de suspicion de troubles respiratoires du sommeil, orienter le patient vers un spécialiste pour l'évaluation d'une apnée obstructive du sommeil.

AUTRES ANOMALIES CONGÉNITALES

- 14.1 Rechercher des anomalies génitales chez les garçons.
- 14.2 Rechercher un syndrome de Rokitansky (ou MRKH) chez les patientes présentant une aménorrhée primaire.

CHEZ L'ADULTE

- 15.1 Envisager la transition du suivi médical des adolescents et jeunes adultes ayant un SSR et instaurer une collaboration avec une équipe de médecine interniste ou d'endocrinologie pour le suivi.
- 15.2 Éviter de perdre le contact avec les patients adultes ayant un SSR afin de faciliter leur participation à des études cliniques à l'avenir, dont ils pourraient potentiellement bénéficier.

CONSEIL GÉNÉTIQUE

- 16.1 Le conseil génétique doit être pris auprès d'un professionnel de santé expérimenté dans le domaine des pathologies liées à des anomalies de l'empreinte. Étant donné que le risque de transmission associé aux VNC dépend de leur étendue, de leur localisation et de l'origine parentale, ces paramètres doivent être pris en compte lors du conseil aux familles.



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