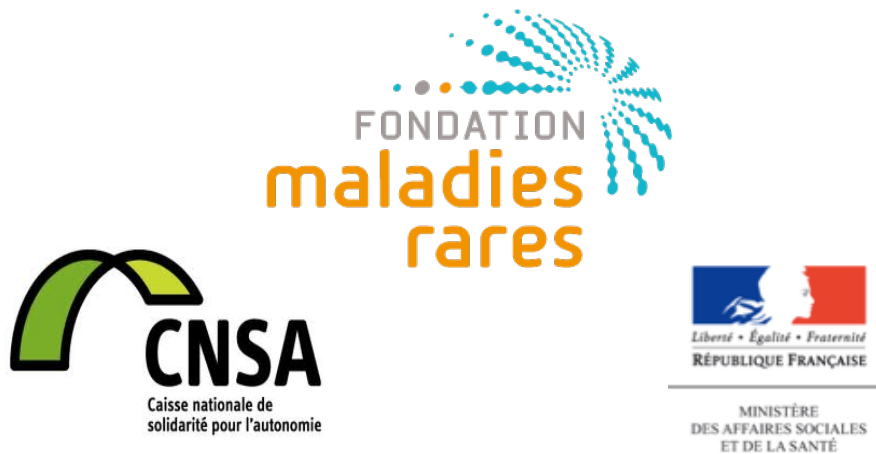




Projets de recherche « SHS & MR »

*Recherche en Sciences Humaines et Sociales
dans le contexte des Maladies Rares*

Rapport final

Critères de recevabilité

- ☐ Formulaires complétés renvoyés dès que possible et
 - au plus tard le **25 novembre 2016** pour le formulaire scientifique,
 - au plus tard le **25 juin 2016** pour l'état budgétaire.
- **par courriel** à : shs-mr@fondation-maladiesrares.com
- **et par courrier** à : Fondation maladie rares - Plateforme maladies rares
96 rue Didot - 75014 Paris
- ☐ Annexes intégrées au rapport (pas de documents séparés).
- ☐ Nom des documents : « SHS1_RF_Nom de famille du porteur principal ».

FORMULAIRE PROJET

I – IDENTIFICATION DU PROJET

Nom de famille du porteur principal	Titre du projet (en français)
POSTAL-LE DORSE	EVALUATION DE L'IMPACT DES CAPACITES COGNITIVES, EXECUTIVES ET EMOTIONNELLES SUR LES DIFFICULTES D'ADAPTATION ET DE SOCIALISATION DES PATIENTS (ENFANTS, ADOLESCENTS ET ADULTES) ATTEINTS DU SYNDROME DE PRADER WILLI ET ELABORATION D'UN PROGRAMME DE FORMATION A L'ATTENTION DES SOIGNANTS QUI SERA INTEGRE DANS LE GUIDE DE PRATIQUES PARTAGEES EN COURS DE REALISATION

Engagement du porteur principal		
Je soussigné, <i>POSTAL-LE DORSE Virginie</i> , certifie être l'investigateur principal du présent projet présenté, tel qu'il est décrit dans ce rapport de mi-parcours, et l'avoir rédigé en concertation avec toutes les équipes impliquées dans le projet.		
Signature électronique* :	Fait à : BORDEAUX	Le : 25/11/2016
		

Résumé grand public (1500 caractères maximum - français) *
<i>Ce texte sera utilisé dans les supports de communication de la Fondation maladies rares.</i>
Le projet PRASOC (PRAdér-willi SOCialisation) a pour but d'enrichir les connaissances à propos des capacités des personnes atteintes du syndrome Prader-Willi (SPW) en vue d'une amélioration de leur prise en charge et accompagnement. Ce projet, unique en son genre, réunit un laboratoire de recherche en Psychologie (Université de Bordeaux), deux centres de référence (Hôpital Marin de Hendaye et CHU de Toulouse) et l'association Prader Willi France. Il s'agit d'identifier les capacités cognitives et exécutives (mémoire, raisonnement, planification) qui sont déficitaires ou, du moins, dont l'efficacité diffère de la population normale et qui seraient susceptibles d'expliquer une partie des difficultés d'adaptation et de socialisation des personnes SPW. Un vaste programme d'évaluation des processus cognitifs (4 sessions expérimentales de 1h30, 13 tests ou épreuves neuropsychologiques administrées, des mesures de la réponse électrodermale) dans lequel la valence des informations (positif, négatif, neutre) ainsi que la relation à la nourriture sont manipulées a été mené chez des enfants et des adultes jeunes (près de 200 participants dont 71 personnes avec SPW). Ce projet transdisciplinaire en Sciences humaines et en Santé a permis de spécifier le déficit de fonctions exécutives liées au syndrome en le distinguant des déficits liés au niveau intellectuel. En effet, plusieurs résultats indiquent que le niveau d'efficacité intellectuelle explique une partie des difficultés des patients et donc des difficultés d'adaptation au quotidien. D'autres résultats soulignent également des difficultés spécifiques au syndrome (indépendantes du niveau intellectuel) et l'influence du contexte émotionnel dans le traitement de l'information.

Public abstract (1500 digits maximum – in english) *
<i>This text will be used by the French Foundation for rare diseases in its communication supports.</i>

The aim of the PRASOC (PRAdler-willi socialization) project is to enrich the knowledge about the capabilities of people with the Prader-Willi syndrome (PWS) to improve their care and support. This project, which is unique of its kind, brings together a laboratory of research in Psychology (University of Bordeaux), two centers of reference (Hopital Marin of Hendaye and Toulouse University Hospital) and the association of Prader Willi France. This is to identify cognitive and executive abilities (memory, reasoning, planning) that are impaired or, at least, whose efficiency is different from the normal population and that could explain some of the difficulties of adaptation and socialization of people SPW. A great program of cognitive processes assessment (4 experimental sessions of 1 h 30, 13 tests or administered Neuropsychological tests, measures of the electrodermal response) in which the valence of the (positive, negative, neutral) information as well as the relationship with food are manipulated was conducted among children and young adults (nearly 200 participants including 71 people with SPW). This transdisciplinary project in Humanities and health has allowed to specify the deficit of executive functions related to the syndrome by distinguishing deficits related to the intellectual level. Indeed, several results indicate that intellectual efficiency explains some of the difficulties of patients and thus difficulties on a daily basis. Some other results also highlight difficulties specific to the syndrome (independent of the intellectual level) and the influence of the emotional context in the treatment of the information.

III - SECTION SCIENTIFIQUE

Contexte : rappel des objectifs, méthodologie, étapes-clés, calendrier et résultats attendus
Le projet PRASOC est un projet universitaire porté par le Laboratoire de Psychologie de l'Université de Bordeaux en collaboration avec l'Hôpital Marin de Hendaye (AP-HP), le CHU de Toulouse et l'Association Prader-Willi France. Il s'agit d'une étude en sciences humaines visant à mieux comprendre le syndrome Prader-Willi (SPW) et ses conséquences sur la prise en charge au quotidien des personnes atteintes de ce syndrome. Nous nous intéresserons plus particulièrement à l'évaluation des capacités cognitives, exécutives et émotionnelles et de socialisation de ces patients chez des enfants et des adultes SPW, ces dernières étant insuffisamment documentées dans la littérature (Copet et al., 2010 ; Whittington et al., 2004) . En effet, si les premiers travaux de la littérature n'ont pas montré de déficit exécutif chez les SPW (e.g , Walley & Donaldson, 1995), plusieurs études récentes attestent de l'atteinte exécutive dans le SPW (Jauregui et al., 2007, Stauder et al., 2005 ; Woodcock, 2009). L'objectif est d'établir des liens entre les manifestations comportementales du SPW et la mise en évidence de déficits des fonctions exécutives chez les patients afin de pouvoir mieux cibler les processus dysfonctionnels à l'œuvre lors de l'adaptation des individus à leur environnement. Les résultats ainsi obtenus seront diffusés auprès des équipes partenaires du projet, le but étant de pouvoir les intégrer au guide des pratiques partagées publié en mars 2014 par l'association Prader Willi avec le soutien du CNSA. Afin d'identifier si les performances sont spécifiques au syndrome Prader-Willi ou liées au faible niveau d'efficacité intellectuelle de ces patients (QI aux alentours de 60), le projet prévoyait d'apparier les patients à une population contrôle présentant ou non un même niveau de développement intellectuel. L'effectif attendu était de 60 patients Prader-Willi recrutés dans les centres de référence de Hendaye et de Toulouse (30 adultes âgés entre 18 et 40 ans et 30 enfants âgés entre 6 et 17 ans) et 60 participants présentant un déficit intellectuel (30 adultes et 30 enfants) ainsi que 60 participants présentant un développement intellectuel normal (30 adultes et 30 enfants). Le calendrier prévoyait : J1 à J+3 mois (oct. 2013- dec 2013): Mise en place des protocoles adaptés aux enfants, adolescents et adultes (implémentation des programmes informatiques à l'aide du logiciel E-prime et du biopac, édition des cahiers d'observations)-Dépôt du CPP J+3 mois à J+18 mois (janv. 2013 – juin 2014) : Recrutement et déroulement des passations sur les sites impliqués: 3 sessions de 1h30 par patients (60) et par participants contrôles (60) J+18 mois à J+19 mois (juil. 2014): Analyse et synthèse des données J+19 mois à J+24 mois (août – oct 2014): Elaboration des programmes de formation et diffusion des résultats auprès des centres de référence et auprès de l'association Prader Willi France Les évaluations sont basées sur la méthodologie de la psychologie expérimentale qui permet de cibler à l'aide d'épreuves informatisées les différents processus cognitifs, complétée des tests neuropsychologiques classiques. Le projet prévoyait également des mesures électrophysiologiques (réponse électrodermale) permettant précisément d'étudier l'influence du contexte émotionnelle dans le traitement de l'information. Au terme des évaluations cognitives, les différents acteurs de la prise en charge des personnes atteintes du SPW (équipes médicales spécialisées, acteurs du soin, familles) se réuniront afin de mettre en lien les données recueillies avec le vécu des personnes SPW.
Méthodologie
La méthode d'investigation est celle de la psychologie et de la neuropsychologie cognitives. Elle a consisté à administrer l'ensemble des tests et épreuves neuropsychologiques à des patients atteints du syndrome Prader Willi (38 adultes, 31 enfants et adolescents) comparés respectivement à des participants ayant le même niveau d'efficacité intellectuelle (37 adultes, 21 enfants et adolescents) et des participants avec le même âge chronologique (31 adultes, 32 enfants et adolescents). Cf tableau des caractéristiques. 4 sessions expérimentales (env. 1h30) ont été nécessaires : Session 1 : - Evaluation du QI (WAIS III ou WISC IV) - Questionnaire de comportement (DBC-A ; Developmental Behavior Checklist for Adults; Einfeld, Tonge & Mohr, 2002 ou Child Behavior Checklist, CBCL ; Achenbach & Rescola, 2000 ; traduit et validé en français par Fombonne, Chechdan, & Carradec, 1988 et par Vermeersch & Fombonne,

1997),

- questionnaire d'hyperphagie (Hyperphagia Questionnaire, Dykens et al., 2007),
- questionnaire d'anxiété (STAI-Y ; State-Trait anxiety inventory, spielberger, 1983, traduction française Schweitzer & Paulhan, 1993 ou STAI-C ; state-trait inventory anxiety for children) traduit en français par Turgeon et Chartrand, 2003).

Session 2 *:

- Flexibilité mentale (Alternance volontaire, adaptée Arrington & Logan, 2004)
- Mise à jour (N-2-Back, adaptée de Li et al., 2006)
- Inhibition (Go-no go, adaptée de Jacobo et al., 2010)

Session 3 *:

- Stroop (Stroop émotionnel et stroop nourriture)
- Prise de décision (Tâche du Casino)
- Reconnaissance des visages (Tâche de reconnaissance faciale, adaptée d'Ekman)

Les épreuves informatisées ont été administrées à chaque fois dans les différentes versions (émotionnelle ou neutre, liée ou non à la nourriture) et les mesures de la réponse électrodermale ont été effectuées de façon parallèle.

Session 4 :

- Théorie de l'esprit ToMI (Hutkins et al., 2011)
- Planification (Tâche du zoo et du marché)

* Les passations ont été réalisées de façon individuelle, soit sur le lieu d'institutionnalisation des patients (CHU Toulouse, Hôpital Marin, ESAT...), soit au CERUP du laboratoire de psychologie de l'Université de Bordeaux, soit à domicile dans un endroit calme. Trois expérimentateurs principaux ont été sollicités, un étudiant en thèse impliqué à 100 % dans le projet et les deux vacataires psychologues recrutées et financées par et pour le projet.

Le projet a fait l'objet de plusieurs réunions d'avancement, notamment lors de rencontres au centre de référence d'Hendaye, lors de réunions du comité scientifique de l'association sur le Prader-Willi et lors des journées nationales Prader-Willi France (cf diffusion de l'activité scientifique).

Tableau : Caractéristiques des participants du projet PRASOC

	SPW	Groupe contrôle - Age mental	Groupe contrôle- Age chronologique
Adultes	N= 38 Moy = 30,26 ans (20-52) QIT= 65,31 (52-90)	N= 37 Moy = 30,35 (21-46) QIT=65,24 (50-95)	N= 31 Moy= 26,74 (18-41) QIT= 112,64 (90-139)
Enfants et adolescents	N= 31 Moy = 11,05 (6-16) QIT = 64,61 (46-119)	N= 21 Moy = 11,68 (8-15) QIT =59,70 (50-71)	N= 32 Moy =11,01 (6-16) QIT = 116,5 (96-147)

Une synthèse des résultats a été présentée au mois d'avril 2016 au centre de référence d'Hendaye, lors de la journée nationale de l'association Prader-Willi France (20 ans), le 15 octobre 2016 et lors du 1er colloque « Sciences humaines et sociales & maladies rares » de la Fondation Maladies rares.

Budget

Merci de compléter le document Excel transmis

Le bilan financier a été précédemment adressé à la fondation Maladies rares

Résultats :

- Etapes-clés réalisées,
- Résultats obtenus.

Les principales étapes du projet PRASOC ont été menées à bien, à savoir la mise en place des protocoles adaptés aux différentes populations, le recrutement et les passations des différentes épreuves et tests cognitifs et neuropsychologiques. Les données ont été en partie traitées (les données électrophysiologiques n'ont pas été toutes extraites et exploitées à ce jour) et ont permis de dégager plusieurs informations intéressantes.

Étapes clés réalisées :

Juillet 2013: Acceptation du projet par la Fondation Maladies rares

Décembre 2013: recrutement de 2 vacataires

Janvier 2014 : début des passations

Décembre 2014 : Rapport mi-parcours et obtention seconde tranche du financement

Novembre 2015: Obtention d'un report de 6 mois de financement

Fin décembre 2015 : Fin des passations chez les adultes

Fin juin 2016: Fin des passations chez les enfants

25 juin 2016: Etat budgétaire

25 novembre 2016: Rapport final

Principaux résultats :

Evaluation du fonctionnement exécutif et implication du contexte émotionnel ou en lien avec la nourriture. Les principaux résultats présentés dans différents colloques sont présentés en annexe.

Cinq tâches permettent d'appréhender le fonctionnement exécutif :

Inhibition :

L'inhibition est mesurée avec une tâche go/no go adaptée de Jacobo et al. (2010). C'est un programme informatisé comprenant 128 essais (dont 32 essais de familiarisation). Le but est de produire ou d'inhiber une réaction comportementale correspondant aux essais go et no go. Le participant doit presser la touche « entrée » du clavier avec son index droit lors des essais go et ne doivent pas appuyer lors des essais no go. Trente et un patients SPW adultes et 32 patients SPW enfants, 31 adultes et 29 enfants sans déficience intellectuelle ainsi que 34 adultes et 13 enfants avec déficience ont réalisé cette tâche. Les résultats pour la partie inhibition (% de fausses alarmes) indiquent dans la version « nourriture », un effet tendanciel du groupe (respectivement, $p=.09$ et $p=.08$ pour adultes et enfants), les patients SPW ayant des performances d'inhibition inférieures à celles du groupe sans déficience mais équivalente à celle du groupe avec déficience. Il n'y a pas d'effet de la condition nourriture chez les enfants mais on observe un effet d'interaction entre la nourriture et le groupe chez les adultes indiquant un déficit plus important pour les patients SPW quand il s'agit des images liées à la nourriture. En ce qui concerne la version émotion, nous observons uniquement un effet du groupe chez les adultes indiquant un déficit d'inhibition chez les SPW et les adultes de même âge mental. Nous avons donc validé l'hypothèse d'un déficit d'inhibition qui serait majoré en présence de nourriture pour les patients SPW mais pas d'influence du contexte émotionnel dans cette tâche.

Mise à jour :

La mise à jour de l'information est étudiée à l'aide d'une tâche N-2-Back, adaptée de Li et al. (2006). C'est un programme informatisé comprenant 128 essais (dont un bloc de 32 essais de familiarisation). Le but est de constamment se remémorer les positions préalables d'un stimulus évoluant dans une grille de 16 cases. L'expérience fait intervenir les images des banques d'images « foodpics » et « GAPED ». Le participant doit appuyer sur la touche « entrée » du clavier dans le cas où la position actuelle du stimulus est la même que deux essais auparavant (48 essais « match »), et d'appuyer sur la touche « 0 » si la position du « M » est différente (48 essais « no match »). Trente et un patients SPW adultes et 32 patients SPW enfants, 31 adultes et 29 enfants sans déficience intellectuelle ainsi que 34 adultes et 12 enfants avec déficience ont réalisé cette tâche. Les

résultats indiquent que quelle que soit la version administrée et l'âge des participants, les patients SPW réussissent moins bien la tâche de mise à jour que les participants du groupe contrôle sans déficience mais de manière identique aux participants avec une déficience intellectuelle. L'effet de la valence et de la nourriture n'apparaît que chez les adultes mais ne semble pas moduler spécifiquement les performances des patients SPW. Ces résultats confirment un déficit de la mise à jour mais qui n'est pas spécifique au SPW car toutes les personnes déficientes intellectuelles ont des performances inférieures à celles du groupe contrôle.

Flexibilité :

La tâche d'alternance volontaire (Arrington & Logan, 2004) permet de mesurer les capacités d'alternance à l'initiative du participant lui-même et non de façon déclenchée par la tâche. Le paradigme d'alternance volontaire est une tâche informatisée comprenant 4 blocs de 32 essais, avec un bloc de familiarisation et trois blocs expérimentaux (96 essais). Le participant doit effectuer deux types de tâches, une première où il doit juger d'identité de la lettre (M ou W) et une seconde où il doit juger du caractère de la lettre (normal ou barré). A ce jour, seuls les résultats des adultes ont pu être exploités, à savoir 31 patients avec SPW, 33 appariés sur le QI et 31 appariés selon l'âge chronologique. Ils indiquent un déficit d'alternance chez les patients SPW et le groupe déficient par rapport au groupe sans déficience, ce qui est conforme à nos hypothèses. Le contexte émotionnel ne module pas ces résultats, par contre la présence d'image de nourriture saine semble réduire le coût d'alternance c'est-à-dire qu'il serait plus facile de se désengager d'une tâche pour en effectuer une autre lorsque le contexte représente de la nourriture saine.

Stroop émotionnel et Stroop nourriture :

La tâche de Stroop est couramment utilisée en psychologie pour étudier l'interférence produite par des stimuli traités automatiquement dans une tâche réputée moins automatisée, la dénomination de couleur (pour une revue, MacLeod, 1991). Les résultats traditionnellement observés indiquent que les temps de dénomination de la couleur d'un stimulus neutre (ex. **XXXX** écrit en rouge) sont plus courts que ceux d'un stimulus incongruent (ex. le mot **VERT** écrit en rouge), ce qui résulterait du déclenchement automatique de la lecture du mot qui gêne la dénomination de sa couleur dans la situation incongruente. Dans la version émotionnelle de la tâche de Stroop, les noms de couleurs sont remplacés par des mots neutres (ex. **SAC**) ou émotionnels (ex. **PLEURS**), afin d'étudier l'influence des caractéristiques émotionnelles des mots sur l'attention. Une variante de cette tâche est la tâche de Stroop nourriture, où les mots émotionnels présentés font tous référence à de la nourriture (ex. **RIZ**). Les résultats de 28 patients SPW adultes et 20 patients SPW enfants, 28 adultes et 17 enfants sans déficience intellectuelle ainsi que 30 adultes avec déficience ont pu être analysés à ce jour. Chez les adultes, nous observons en effet du groupe, le groupe sans déficience ayant de meilleures performances que les deux autres groupes qui ne diffèrent pas. Concernant la valence de mots, alors que la valence négative ralentit le traitement chez les participants sans déficience, aucun effet n'est observé dans les deux autres groupes semblant indiquer un déficit du traitement émotionnel en lien avec le déficit intellectuel. Concernant la version nourriture, celle-ci n'interagit pas dans le groupe sans déficience mais semble ralentir pour les deux groupes avec déficience. Pour les patients SPW la présence de nourriture (saine ou calorique) ralentit le processus d'inhibition, ce n'est le cas que pour la nourriture calorique pour le groupe avec déficience. Chez les enfants, le processus d'inhibition est globalement ralenti et particulièrement en présence de nourriture, ce qui est assez similaire à ce qui est observé chez les adultes.

Reconnaissance des visages :

Le Pictures Of Facial Affect (POFA, Ekman & Friesen, 1976) est l'un des sets d'images les plus utilisés dans les études sur la reconnaissance des émotions faciales (REF). Il s'agit de visages d'hommes et de femmes exprimant les six émotions de base: joie, tristesse, peur, colère, dégoût, surprise et une expression neutre (Ekman & Friesen;1976). A partir de ces images, Robin et al. (2011) ont créé un outil dynamique par ordinateur : le Multimorph, version adaptée du test de REF développé par Blair, Colledge, Murray & Mitchell (2001) et complétée par une tâche contrôle. Nous nous sommes inspirés du Multimorph pour créer notre test de REF avec des images statiques en faisant varier l'intensité de l'émotion (50 % ou 100%).

Les résultats de 19 patients SPW adultes et 20 patients SPW enfants, 28 adultes et 17 enfants sans déficience intellectuelle ainsi que 30 adultes avec déficience ont pu être analysés à ce jour. Chez les adultes, nous observons un déficit de la reconnaissance de certaines émotions faciales (colère, tristesse, surprise, peur, dégoût) avec une spécificité du déficit pour la colère (50 % et 100 %) et la surprise (100%). Par contre, la joie exprimée à 100% semble bien reconnue. Chez les enfants, les premiers résultats indiquent également un taux de bonne reconnaissance de la joie mais un déficit dans les autres émotions.

Cognition sociale :

Le Theory Of Mind inventory (TOMi, Hutchins, Prelock & Bonazinga, 2012 ; une validation en français est en cours de publication par l'équipe du Pr Nader-Grosbois) est constitué d'une part, d'une batterie d'images et d'un questionnaire. Le TOMi batterie est un test évaluant les compétences impliquées dans la théorie de l'esprit, mettant en avant les capacités de reconnaissance des émotions, d'inférences sur les désirs et les croyances, de fausses croyances et de raisonnement sur les pensées d'autrui. Les résultats de 31 patients SPW adultes et 20 patients SPW enfants, 30 adultes et 17 enfants sans déficience intellectuelle ainsi que 32 adultes avec déficience ont pu être analysés à ce jour.

Les résultats indiquent chez les adultes des difficultés à comprendre un texte simple, à inférer un état mental à autrui et à comprendre ce que les autres pensent. Ces difficultés semblent être en lien avec le déficit intellectuel puisque que les performances des patients SPW et appariés selon l'âge mental ne diffèrent pas. Ces difficultés sont présentes dès l'enfance puisque les patients SPW enfants ont de moins bonnes performances que les sujets contrôles.

Prise de décision :

Le Jeu de Poker (Bechara et al., 1994) est un test utilisé afin d'étudier le processus de prise de décision. Il s'agit d'un jeu de mises successives où à partir d'une somme de départ, le participant doit tirer des cartes au hasard parmi 4 tas de cartes correspondant à un gain final effectif (pour 2 des tas de cartes) et une perte finale effective (les 2 autres tas de carte). Les tas de cartes "désavantageux" représentent des gains immédiats importants mais des pertes différées encore plus importantes tandis que les tas de cartes "avantageux" représentent des gains faibles mais des pertes plus faibles également. Contrairement au participant contrôle, l'individu souffrant de lésions frontales a tendance à privilégier les tas de cartes associés à des gains importants immédiats mais à une perte finale importante.

Les résultats de 27 patients SPW adultes et 15 patients SPW enfants, 28 adultes et 25 enfants sans déficience intellectuelle ainsi que 35 adultes et 10 enfants avec déficience ont pu être analysés à ce jour. Chez les adultes, alors que le groupe sans déficience reproduit les résultats de la littérature, à savoir une attirance dans les

premiers tirages à privilégier les gains importants mais peu avantageux car faisant perdre beaucoup d'argent puis une orientation vers les tas qui seront avantageux à la fin (indicateur d'un bon fonctionnement décisionnel), les deux groupes SPW et avec déficience ne semblent pas se détourner des tas dévasantageux qui font gagner beaucoup d'argent mais en perdre également plus, ce qui indique un dysfonctionnement du processus décisionnel. Chez les enfants les différences entre les groupes semblent moins nettes, le processus décisionnel semble bien fonctionner chez les enfants sans déficience et les enfants avec SPW semblent plus tardivement s'orienter quand même vers les tas avantageux alors que ceux présentant une déficience ne s'orientent pas vers ces mêmes tas.

Une série d'analyse a porté également sur les indicateurs de la réponse électrodermale chez les adultes. Nous avons obtenus des résultats très intéressants puisque démontrant une réponse électrodermale plus rapide, mais de plus faible intensité et moins longue que celle observée dans un groupe sans déficience (cf. thèse Johann Chevalère, 2014), ce qui contraste avec le ralentissement du traitement observé dans toutes les tâches. Ceci semblerait indiquer que le traitement des informations induise des réponses physiologiques différentes dans le SPW, ce qui nous amène à penser qu'un ressenti différent peut amener à un traitement différent des informations.

Discussion :

- **Objectifs atteints,**
- **Ecart observé,**
- **Intérêt social,**
- **Suite envisagée.**

Cette étude rend compte de la complexité du syndrome, non seulement du point de vue comportemental mais également cognitif. Les déficits observés se traduisent généralement par un ralentissement (que l'on retrouve chez des personnes avec le même niveau d'efficacité intellectuelle). Il ne semble pas y avoir de déficit spécifique du traitement émotionnel bien que les émotions faciales soient moins bien reconnues, notamment la colère.

La présence d'images de nourriture semble rendre les processus d'inhibition et de flexibilité moins efficaces chez les SPW. Ce projet révèle de façon assez claire que la prise en compte du niveau d'efficacité intellectuelle des patients PWS semble primordiale pour ensuite définir les capacités impactées ou non par le SPW.

La plupart de nos hypothèses ont été validées (déficit du fonctionnement exécutif dans le SPW) et ont permis de spécifier les atteintes spécifiques au syndrome de celles liées au déficit intellectuel. Il est assez surprenant de voir que le contexte émotionnel manipulé par la présence d'images à valence positive, négative ou neutre dans les différentes tâches ne modulent pas autant les performances que nous aurions pu le supposer. Par contre, la présence d'images liées à la nourriture altère à plusieurs reprises la bonne efficacité des processus exécutifs.

Quelques objectifs ne sont à ce jour pas encore atteints. L'ensemble de tous les résultats n'ont pu être analysés (20 % env. encore à traiter). La fin du contrat des vacataires n'a pas pu permettre la finalisation des extractions des données. Il faut souligner ici la particularité des mesures électrodermales (RED): réalisées avec une mesure sous le pied et non pas sur les doigts comme usuellement afin de laisser les participants libres dans leur réponse aux différentes tâches, le seuil de sensibilité est considérablement différent, entraînant des temps d'extraction des données de plusieurs heures à plusieurs jours pour une seule session par participant. L'ensemble des RED sont actuellement en cours d'extraction. Par ailleurs, les passations ayant été effectuées

jusqu'à la fin du contrat, une lourde charge de dépouillement et d'analyse a été réalisée jusqu'à ce jour mais la totalité des données représentent plus de 200 participants à qui l'on a administré plus de 13 épreuves, soit environ 6 heures de passations par participants. Enfin, les premiers résultats ont été discutés avec les partenaires du projet, acteurs de la prise en charge du centre de référence des adultes SPW à Hendaye (médecins, ergothérapeutes, psychologues, cadres de santé ...) ainsi qu'avec les familles de l'association Prader-Willi. Il reste un travail de diffusion important à entreprendre et la volonté d'amender le guide de pratiques partagées au regard des résultats obtenus dans le projet Prasoc. Le retour des familles est à ce jour très positif car certains résultats font largement écho à leur expérience et permet d'objectiver leur observation. La bonne compréhension du syndrome permettra certainement une adaptation plus fine de la prise en charge. D'ores et déjà un autre projet est en cours l'élaboration concernant les difficultés de planification de patients SPW.

Exploitation :

- Communications,
- Publications,
- Valorisation,
- Actions de santé publique.

Toutes les publications et communications issues de la Recherche doivent obligatoirement faire référence au soutien de la Fondation maladies rares et de ses partenaires (CNSA et DGS)

Les résultats ont été présentés à plusieurs reprises à la communauté scientifique nationale (Paris, Toulouse, Montpellier...) et internationale (Cambridge, Toronto), notamment lors du dernier congrès international du SPW à Toronto en juillet dernier. Deux articles ont été publiés, un est en cours de modification, 8 communications orales ou affichées ont été réalisées et les travaux présentés lors de 7 conférences invitées.

Chevalère, J.*, Postal, V., Jauregi, J., Copet, P., Laurier, V., & Thuilleaux, D. (2015) Executive functions and Prader-Willi Syndrome: global deficit linked with intellectual level and syndrome-specific associations. American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities, 120, 215-229 (IF = 2.08). PsylINFO PubMed

Chevalère, J.*, Postal, V., Jauregui, J., Copet, P., Laurier, V., & Thuilleaux D. (2013). Assessment of Executive Functions in Prader-Willi Syndrome and Relationship with Intellectual Level, Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities, 26, 309-318, DOI: 10.1111/jar.12044 (IF = 1.098) PsylINFO ERIH JCR

V. Postal, A-M. Camblats, J. Chevalère, J*. Jauregui, V. Laurier, J. Tricot, D. Thuilleaux, C. Bellamy, M. Glattard, F. Besnier & M. Tauber, The PRASOC project: Assessment of the impact of cognitive, executive and emotional abilities on the difficulties of adaptation and socialization of patients with Prader-Willi Syndrome, preliminary results, Communication orale, 9th International Prader-Willi Syndrome Organisation Conference 20th -24th July 2016, Toronto, Canada.

Bellamy C., Glattard M., Camblats A., Chevalère J.*, Diene G., Cabal-berthoumieu S, Tricot J., Thuilleaux D, Besnier F., Chirossel C, Tauber M., Postal V., First results of the larger study on the evaluation of the impact of cognitive and executive abilities on socialization difficulties in childhood with PWS, Communication affichée, 9th International Prader-Willi Syndrome Organisation Conference 20th -24th July 2016, Toronto, Canada.

Camblats A., Maire J., Chevalère J.*, Roux S., Mathey S., Tauber M., Michel G., Thuilleaux D., Laurier V. & Postal V., PRASOC project: Study of the cognitive capacities to process emotional and social informations in the Prader-Willi syndrome, Communication affichée, 9th International Prader-Willi Syndrome Organisation Conference 20th - 24th July 2016, Toronto, Canada.

Chevalère, J*. Jauregui, P. Copet, V. Laurier, D. Thuilleaux & V. Postal, Relationship between electrodermal activity and behavioural responses to inhibition and working memory updating tasks in Prader-Willi syndrome: A sub-section of the PRASOC project, Communication affichée, 9th International Prader-Willi Syndrome Organisation Conference 20th -24th July 2016, Toronto, Canada.

Postal V., Chevalère, J*, Camblats, A-M, Maire, J, Mathey, S., Michel, G., Roux, S., Thuilleaux, D., Jauregi, J., Maugard, C., Laurier, V, Tricot, J., Tauber, M., Glattard, M., MAntoulan, Cabal-Berthoumieu, S., Bellamy, C, Besnier, F., Chirosel, C., (2015) Le projet PRASOC, où en sommes-nous ? Communication affichée invitée, 19^{ème} Journée Nationale Prader-Willi, Paris, 10 oct.

- Camblats, A-M, Maire, J, Chevalère, J*, Mathey, S, Tauber, M, Michel, G, Thuilleaux, D, Laurier, V, & Postal, V. (2015) Spécificité du traitement émotionnel dans le syndrome de Prader-Willi, Communication orale SFP, Strasbourg, 4 sept.
- Postal V, Chevalère, J*, Thuilleaux, D., & Tauber, M (2014). Mieux connaître les capacités cognitives, exécutives et émotionnelles des personnes atteintes du syndrome Prader-Willi pour adapter la prise en charge et l'accompagnement : présentation du projet PRASOC, Conférence invitée Journée Nationale du syndrome Prader Willi, Montpellier, 11 oct.
- Postal V., Chevalère, J*, Thuilleaux, D, & Tauber, M (2014). *Presentation of the PRASOC (Prader Willi Socialisation) project*, com. Affichée Prader Willi Syndrome: translating knowledge into future care, Toulouse, 16- 17 mai.
- Conférence invitée au 1^{er} colloque « Sciences humaines et sociales & maladies rares », Postal V, Thuilleaux, D, Tauber, M, & Besnier, F. (2016). Apport de la psychologie cognitive à l'étude des capacités cognitives, exécutives et émotionnelles des personnes atteintes du syndrome Prader Willi : présentation du projet PRASOC, Conférence invitée, Paris, 20 oct.
- Conférence invitée à la Journée Nationale du syndrome Prader Willi, Postal V (2016). Le projet PRASOC : Apport de la psychologie cognitive à l'étude des capacités cognitives, exécutives et émotionnelles des personnes atteintes du syndrome Prader Willi, Conférence invitée, Toulouse, 15 oct.
- Conférence invitée à la réunion scientifique de l'Hôpital Marin de Hendaye, Postal, V. (2016) Synthèse du projet PRASOC, Hendaye, 26 avril.
- Conférence invitée de la Journée Scientifique au Laboratoire de Psychologie de L'Université de Rennes, Postal, V (2015) Etudes des capacités cognitives et émotionnelles dans le syndrome Prader-Willi : place de la recherche fondamentale dans l'identification des aptitudes liées à une maladie génétique rare au profil développemental complexe, 17 dec.
- Conférence invitée à la Journée Nationale du syndrome Prader Willi, Postal V, Chevalère, J*, Thuilleaux, D., & Tauber, M (2014). Mieux connaître les capacités cognitives, exécutives et émotionnelles des personnes atteintes du syndrome Prader-Willi pour adapter la prise en charge et l'accompagnement : présentation du projet PRASOC, Conférence invitée, Montpellier, 11 oct.
- Conférence invitée au colloque international Prader-Willi Syndrome: translating knowledge into future care Chevalère, J * & Postal, V. (2014) Psychological approach of executive control under emotional contexts in PWS, Toulouse, 16-17 mai.
- Conférence invitée à la journée scientifique de l'Institut de Recherche en Nutrition Humaine d'Aquitaine Chevalère, J*, & Postal, V. (2013) "Les dysfonctionnements cognitifs dans le syndrome de Prader-Willi" Rencontre scientifique "Nutrition, cognition et émotions", 17 Janv.
- Conférence invitée à la réunion scientifique de l'Hôpital Marin de Hendaye, Postal, V. (2013) Présentation du projet PRASOC, Hendaye, 6 nov.
- Séminaire de recherche du Laboratoire de psychologie, Santé et Qualité de vie, EA 4139, Postal, V (2013) Evaluation de l'impact des capacités cognitives, exécutives et émotionnelles sur les capacités d'adaptation et de socialisation des patients atteints du syndrome Prader-Willi, com orale, Bordeaux, 17 oct.

Bibliographie

- Arrington, C. M., & Logan, G. D. (2004) The cost of a voluntary task switch. *Psychological Science* 15, 610-615.
- Bechara A, Damasio H, Damasio A. R., & Lee, G. P. (1999a). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *Journal of Neuroscience*, 19, 5473-5481.
- Bechara, S., Damasio, H., Damasio, A. R. (2000) Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 295-307.
- Blair, R.J., Colledge, E., Murray, L. & Mitchell, D.G. (2001). A Selective Impairment in the Processing of Sad and Fearful Expressions in Children with Psychopathic Tendencies. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29, 491-498.
- Copet, P., Jauregi, J., Laurier, V., Ehlinger, V., Arnaud, C., Cobo, A. M., Tauber, M., & Thuilleaux, D. (2010). Cognitive profile in a large French cohort of adults with Prader-Willi syndrome: differences between genotypes. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54, 204-215.
- Dykens, E. M., Maxwell, M. A., Pantino, E., Kossler, R., & Roof, E. (2007). Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity*, 15, 1816-1826.

- Ekman, P. & Friesen, W. (1976). *Pictures of Facial Affect*. Palo Alto : Consulting Psychologist Press.
- Fombonne, E., Chechdan, F., Carradec, A.M. (1988). Le CBCL : un instrument pour la recherche en psychiatrie de l'enfant. *Psychiatrie et Psychobiologie*, 3, 409-418.
- Hutchins, T.L.; Prelock, P.A.; Bonazinga, L. (2012). Psychometric Evaluation of the Theory of Mind Inventory (ToMI): A Study of Typically Developing Children and Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42, p. 327 – 341
- Jacobo, A., Lopez-Martin, S., & Carretié, L. (2010) Emotional context modulates response inhibition : Neural and behavioral data. *NeuroImage*, 49, 914-921.
- Jauregi, J., Arias, C., Vegas, O., Alén, F., Martinez, S., Copet, P., & Thuilleaux, D. (2007). A neuropsychological assessment of frontal cognitive functions in Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51, 350-365.
- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychological Bulletin*, 109, 163–203.
- Vermeersch, S., & Fombonne, E. (1997). Le CBCL : résultats préliminaires de la standardisation de la version française. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*, 45, 613-620.
- Walley, R. M. & Donaldson, M. D. C. (2005) An investigation of executive function abilities in adults with Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disabilities Research* 49, 613-629.
- Wechsler, D. (2000). WAIS-III : *Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes* – troisième édition. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Wechsler, D. (2005). WISC-IV : *Echelle d'intelligence de Wechsler pour les enfants et adolescents* – quatrième édition. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Whittington, J., Holland, T., Webb, T., Butler, J., Clarke, D., & Boer, H. (2004). Cognitive abilities and genotype in a population-based sample people with Prader-will syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 48, 172-187
- Woodcock, K., Oliver, C., & Humphreys, G. (2009). Task-switching deficits and repetitive behaviour in genetic neurodevelopmental disorders: Data from children with Prader-Willi syndrome chromosome 15 q11–q13 deletion and boys with Fragile X syndrome, *Cognitive Neuropsychology*, 26, 172–194

ANNEXES

Principaux résultats présentés lors de colloques

Laboratoire de psychologie
université BORDEAUX

9th IPWSO Conference: Building Global Community – July 20 – 24, 2016, Toronto, Canada

Ecole Doctorale SP2
Sciences, Politique, Santé Publique

Study on the relationship between behavioural and electrodermal responses during executive tasks in Prader-Willi syndrome

CHEVALÈRE, J., JAUREGI, J., LAURIER, V., COPET, P., THUILLEAUX, D., & POSTAL, V.

1. UNIVERSITY OF BORDEAUX, LABORATOIRE DE PSYCHOLOGIE EA4139 – 3^{TER} PLACE DE LA VICTOIRE 33076 BORDEAUX
2. AP-HP HÔPITAL MARIN D'HENDAYE, 64700 HENDAYE

Contacts : johann.chevalere@hotmail.fr ; virginie.postal@u-bordeaux.fr

Introduction

- PWS exhibits multi-level symptomatology (Gunay-Aygun et al. 2001)
- Mind and body are intrinsically and dynamically coupled (Critchley & Harrison, 2013)
- Electrodermal activity (EDA) is a measure of cognitive phenomenon (Dawson et al. 2007)
- PWS shows dysexecutive syndrome (Chevalère et al. 2013)
- PWS may be a suitable model for studying the putative co-variations in cognitive dysfunctions and their physiological expressions

Objectives :

- Compare EDA and performance on tasks assessing inhibition and working memory updating to an age-matched healthy control group
- To investigate the links between behavioural measures and EDA measures in the two groups in an event-related experimental design

Hypothesis:

- SPW will show poorer performance than controls on the two tasks.
- SPW will show less or weaker correlations between behavioural and EDA measures than the control group

Method

Participants :

- 30 individuals with PWS (19F 11M, mean age = 30.00 ± 7.31, FSIQ > 55)
- 30 aged-matched healthy individuals (16F 14M, mean age = 22.6 ± 4.86)

Material :

- Go no go task (from Albert et al., 2010)
- N2back task (from Li et al., 2008)
- BIOPAC STP100c, EDA100c

Procedure : EDA electrodes on the feet, to allow free hands, counterbalancement order for trials, blocks and tasks

Results

Go No Go (Inhibition)

Behavioural

Manova : $F(2, 56) = 41.17, p < .001, \eta^2 = .59$

EDA

Manova : $F(16, 44) = 22.16, p < .001, \eta^2 = .75$

Figure 1. Behavioural responses during the go no go task

Figure 2. EDA responses during the go no go task

N2BACK (updating)

Behavioural

Manova : $F(2, 57) = 71.06, p < .001, \eta^2 = .71$

EDA

Manova : $F(3, 53) = 30.25, p < .001, \eta^2 = .63$

Figure 3. Behavioural responses during the N2BACK task

Figure 4. EDA responses during the N2BACK task

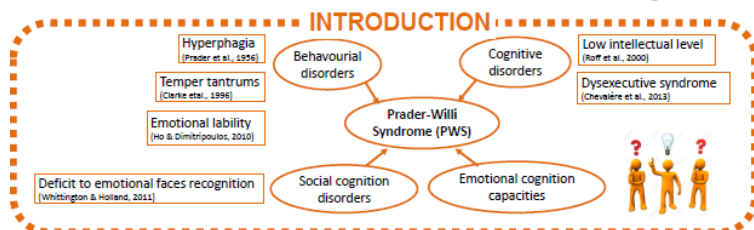
	Behavioural				EDA			
	% er	Latency	SCL	Amplitude	% er	Latency	SCL	Amplitude
Go No Go								
Behavioural RT (s)	-.08	-.21	-.02	-.02	Behavioural RT (s)	-.15	-.16	-.13
% er	-.08	-.07	-.02	-.02	% er	-.08	-.08	-.08
Latency	-.08	-.07	-.02	-.02	Latency	-.08	-.08	-.08
SCL	-.08	-.07	-.02	-.02	SCL	-.08	-.08	-.08
N2BACK								
Behavioural RT (s)	-.08	-.21	-.02	-.02	Behavioural RT (s)	-.15	-.16	-.13
% er	-.08	-.07	-.02	-.02	% er	-.08	-.08	-.08
Latency	-.08	-.07	-.02	-.02	Latency	-.08	-.08	-.08
SCL	-.08	-.07	-.02	-.02	SCL	-.08	-.08	-.08

Discussion

- PWS group shows longer reaction time in the two tasks in comparison to the control group suggesting impairment of the energizing component of executive functions (Stuss et al., 2005)
- Accuracy is impaired in the N2BACK task but not in the gonogo task suggesting relative preservation of behavioural inhibition in simple task
- PWS group shows lower skin conductance level (general wave), and earlier and smaller skin conductance responses (EDA peaks)
- The control group shows systematic correlation between reaction time and amplitude of the skin conductance responses during the gonogo task.
- The control group shows systematic correlation between reaction time and skin conductance level during the N2BACK task

References: Gunay-Aygun, M., Schwartz, S., Heegen, S., O'Riordan, M. A., & Cassidy, S. B. (2001). The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*, 108(5).
Critchley, H. D., & Harrison, N. A. (2013). Visceral influences on brain and behavior. *Neuron*, 77(4), 624-638.
Chevalère, J., Postal, V., Jauregi, J., Copet, P., Laurier, V., & Thuilleaux, D. (2013). Assessment of Executive Functions and Relationship with Intellectual Level. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 36(4).
Stuss, D. T. (2006). Frontal lobes and attention: processes and networks, fractionation and integration. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(2), 0358.

INTRODUCTION



OBJECTIVE

To determine if the abilities to process emotional faces (Experiment 1) or words (Experiment 2) and to infer mental state (Experiment 3) are impaired in the PWS, and if these deficits are linked to the intellectual level of the PWS.

EXPERIMENT 1 : EMOTIONAL FACES RECOGNITION TASK

Participants

	Control condition	
	PWS	IQ+
Sample	19	30
Age	29,21	29,83
IQ	66,31	64,22
		113,10

Material

Emotional faces (n = 48)
angry disgust fear sadness joy surprise

Forms (n = 48)



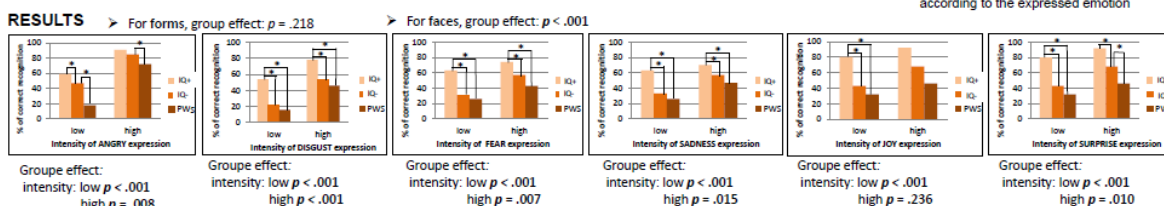
Intensity of the emotion



Procedure

Categorize the form or the emotional face according to the expressed emotion

RESULTS



DISCUSSION

- Not deficit for JOY faces (high intensity) in the SPW
 - Deficit for DISGUST, FEAR, SADNESS and JOY (low intensity) faces for the 2 population with intellectual disability
 - Specific deficit for ANGRY and SURPRISE (high intensity) faces for SPW not link with intellectual disability
- Specific cognition capacities in the SPW for emotional faces (ex. angry) which can be related to behaviors problems (ex. Temper tantrums)

EXPERIMENT 2 : EMOTIONAL AND FOOD STROOP TASK

Participants

	Control condition	
	PWS	IQ+
Sample	28	30
Age	28,25	28,73
IQ	66,83	65,63
		113,21

Material

Emotional Stroop task (120 words):
Positive (ex. *douce* [sweet])
Neutral (ex. *paquet* [package])
Negative (ex. *guerre* [war])

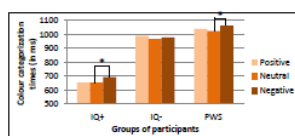
Food Stroop task (120 words):
Low calorie (ex. *abricot* [apricot])
Control (ex. *hanche* [haunch])
High calorie (ex. *tarte* [pie])

Procedure

Categorize the colour of the presented word

RESULTS

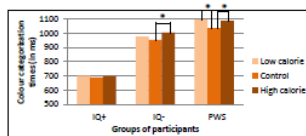
Emotional Stroop task



Effect of valence:

- For IQ+: $p = .006$
- For IQ-: $p = .495$
- For PWS: $p = .237$

Food Stroop task



Effect of food:

- For IQ+: $p = .626$
- For IQ-: $p = .025$
- For PWS: $p = .037$

DISCUSSION

- Slowdown for negative words for SPW and control IQ+
 - Slowdown for all food words for SPW
- Same process for negative words in the SPW and general population but different process for food words

EXPERIMENT 3 : THEORY OF MIND TEST, TOM-15

Participants

	Control condition	
	PWS	IQ+
Sample	31	30
Age	29,48	29,46
IQ	65,83	65,53
		112,70

Material

15 stories, 2 questions by story

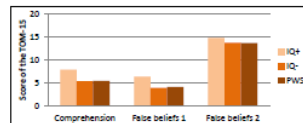


Sébastien believes that?
- Linda had an accident
- Linda is late as usual

Three levels of question difficulty:

- comprehension of the story
- false beliefs 1 (representations that we have of the mental state of a person adopting his perspective)
- false beliefs 2 (representations that a person has on the representations of another person)

Results



DISCUSSION
Difficulty to understand the context of the story, to infer mental state to other and to understand what others think in the PWS, deficit associated with intellectual disability

CONCLUSION

People with a PWS not show an overall deficit to process emotional informations but presents difficulties to interpret social informations.
The PWS corresponds to a complex cognitive pattern. Some capacities seem to be comparable to those without intellectual disability but others similar to the group with an intellectual disability and finally some capacities seem to be specific to the PWS.

Poster #16

First results of the larger study of the evaluation of the impact of cognitive and executive abilities on socialization difficulties in childhood with PWS

C. Bellamy¹, M. Glattard¹, A. Camblats², J. Chevalère², S. Cabal¹, G. Diene¹, J. Tricot³, D. Thuilleaux³, F. Besnier⁴, M. Tauber¹, V. Postal²

¹ Reference Centre for Prader-Willi Syndrome, University Hospital of Toulouse, France

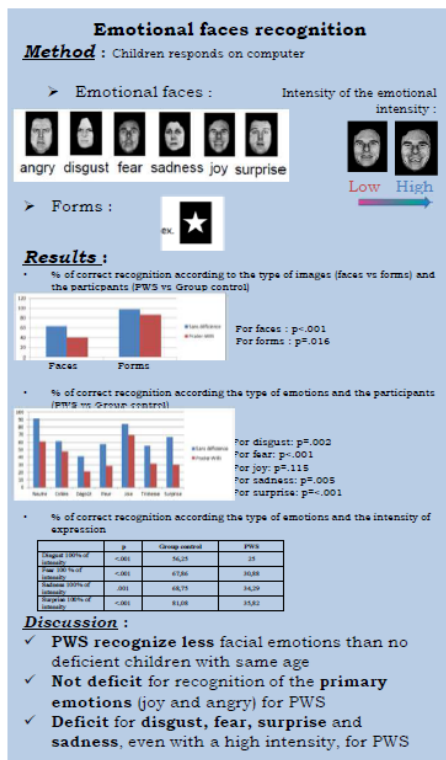
² Psychology Laboratory, Bordeaux University, France

³ Marine Hospital of Hendaye, France

⁴ Association Prader-Willi France, Paris, France

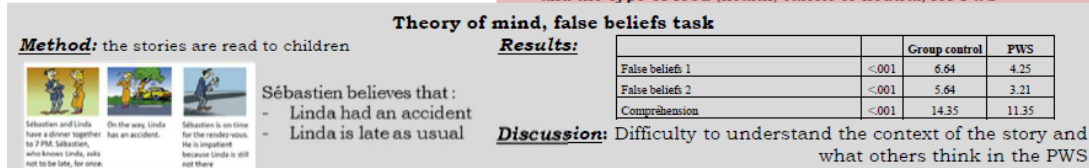
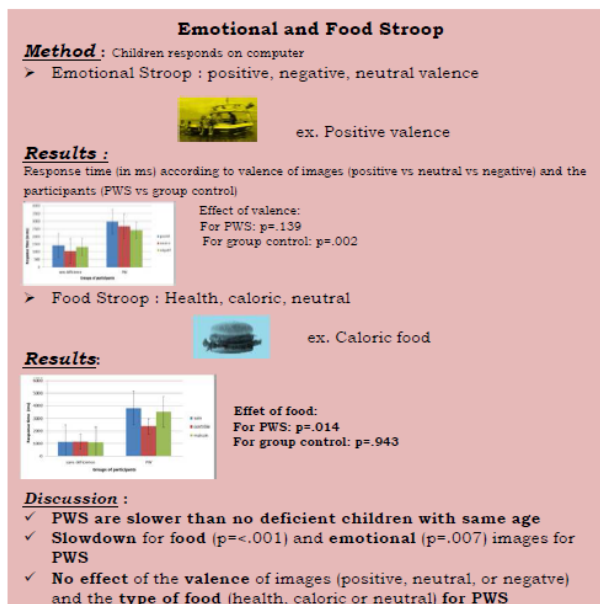
Background: Recent researches show that persons with PWS display have an executive deficit, an emotional lability, and a deficit to emotional faces recognition, in addition to hyperphagia and temper tantrums.

Aims:
Determine if social skills such as recognition of facial emotions and infer mental states and the treat emotional and food images are impaired in the SPW and if these deficits are linked to chronological age of children.



Population:

	PWS	Control group
Sample	20	17
Age	11.00 (3.22)	11.00 (2.90)
IQ	67.30 (19.15)	117.74 (10.95)



Conclusions: On the 3 tasks, PWS display lower competences than the no deficient children with the same age. They have a deficit in the recognition of emotional faces mostly for the fear, disgust, surprise and sadness. They have slowdown to process food images mostly and they have a deficit to infer mental states.