



## Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

### Syndrome de Smith-Lemli-Opitz

#### Argumentaire

Janvier 2025

CHU de Rennes

–

Centre de Référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » de l'Ouest  
(CLAD-OUEST)  
Filière AnDDI-Rares

Centre de compétence des maladies héréditaires du métabolisme du CHU de Rennes

Filière G2M



**AnDDI-Rares**

Coordonnateurs :

Pr Sylvie ODENT  
Dr Ophélie BOUTFOL  
Dr Paul ROLLIER



## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Liste des abréviations.....</b>                               | <b>3</b>  |
| <b>Préambule.....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>Argumentaire.....</b>   | <b>6</b>  |
| 1     Méthodologie   | 6         |
| 2     Argumentaire   | 6         |
| 2.1     Tableaux des études générales ou systématiques           | 7         |
| 2.2     Tableaux des études par champs d'applications            | 11        |
| <b>Annexes.....</b>  | <b>14</b> |
| 1     Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles | 14        |
| 2     Annexe 2. Liste des participants                           | 16        |
| <b>Références bibliographiques .....</b>                         | <b>18</b> |

### Liste des abréviations

|               |  |
|---------------|--|
| 7-DHC         | 7-Déhydrocholestérol   |
| 8-DHC         | 8-Déhydrocholestérol   |
| AAH           | Allocation Adulte Handicapé  |
| AEEH          | Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapée  |
| AJPP          | Allocation journalière de Présence Parentale   |
| ALD           | Affection de Longue Durée  |
| AMM           | Autorisation de Mise sur le Marché   |
| AnDDI - Rares | Filière de santé Anomalies du développement avec ou sans déficience intellectuelle de cause rare |
| CAF           | Caisse d'Allocations Familiales  |
| CAMSP         | Centre d'Action Médico-Sociale Précoce   |
| CAV           | Canal AtrioVentriculaire   |
| CT            | Carboxy-terminus   |
| CIA           | Communication InterAuriculaire   |
| CIV           | Communication InterVentriculaire   |
| CLAD          | Centre Anomalies du Développement et syndromes malformatifs de l'Interrégion                     |
| CMI           | Cartes Mobilité Inclusion  |
| CMP           | Centre Médico-Psychologique  |
| CMPP          | Centre Médico-Psycho-Pédagogique   |
| CTA           | Coordinations territoriales d'appui  |
| DAC           | Dispositifs d'Appui à la Coordination  |
| DHCR7         | 7-Déhydrocholestérol Réductase   |
| ECG           | Électrocardiogramme  |
| FAM           | Foyer d'Accueil Médicalisé   |
| FSMR          | Filière de Santé Maladies Rares  |
| G2M           | Filière de Santé Maladies rares héréditaires du métabolisme                                      |
| GC-MS         | Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse                             |
| HAS           | Haute Autorité de Santé  |
| IME           | Institut médico-éducatif   |
| IRM           | Imagerie par résonance magnétique  |
| LBMR          | Laboratoire de Biologie Médicale de Référence<br>Maison d'Accueil Spécialisé                     |
| MAS           |  |
| MDPH          | Maison Départementale des Personnes Handicapées  |
| MEOPA         | Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote  |
| MFIU          | Mort Fœtal In Utero  |
| MPR           | Médecine Physique et de Réadaptation   |
| NIH           | National Institutes of Health  |
| OGE           | Organes génitaux externes  |
| ORL           | Oto-rhino-laryngologie   |
| PB            | Paires de base   |
| PEA           | Potentiels évoqués auditifs standards  |
| PC            | Périmètre Crânien  |
| PCH           | Prestation de Compensation du Handicap   |
| PCO TND       | Plateforme de Coordination et d'Orientation départementale des Troubles du NeuroDéveloppement    |
| PCPE          | Pôles de Compétences et de Prestations Externalisées   |

## Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – Argumentaire

|        |   |
|--------|---|
| PEMR   | Plateformes régionales d'expertises Maladies Rares  |
| PMA    | Procréation Médicalement Assistée                   |
| PMO    | Prestations en milieu ordinaire                     |
| PNDS   | Protocole National de Diagnostic et de Soins        |
| RGO    | Reflux gastro-œsophagien                            |
| SESSAD | Service d'éducation spéciale et de soins à domicile |
| SLOS   | Syndrome de Smith-Lemli-Opitz                       |
| TM     | Segment transmembranaire                            |
| TSA    | Troubles du Spectre de l'Autisme                    |
| UEE    | Unité d'Enseignement en Établissement Spécialisé    |
| VRS    | Virus Respiratoire Syncytial                        |

### Préambule

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence CLAD-Ouest du CHU de Rennes. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS sur le Syndrome Smith-Lemli-Opitz.

Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Haute Autorité de Santé ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) et sur le site des centres de référence de la filière AnDDI-Rares.

Le PNDS sur le Syndrome Smith-Lemli-Opitz (SLOS) a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

# Argumentaire

## 1 Méthodologie

Le PNDS sur le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) a été élaboré selon la méthode proposée par la Haute Autorité de Santé appelée « Méthode d'élaboration des Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS).

L'objectif de ce PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du SLOS. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser le parcours diagnostique et le parcours de prise en charge, ainsi que de réduire le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic. Il s'agit d'un outil pratique, auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de cette maladie, notamment au moment d'établir le parcours de soins avec le patient, ses aidants et le personnel soignant.

Ce PNDS n'envisage pas tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques et tous les protocoles de soins hospitaliers. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de SLOS.

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire et les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture (Annexe 2 : Liste des participants). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire lors de visio-conférences.

## 2 Argumentaire

Les études sont présentées sous forme d'un tableau synthétique joint. Cf tableur joint: analyse scientifique. Ce tableur est divisé en trois onglets :

- Recommandations de bonne pratique ;
- Revues de la littérature ;
- Etudes cliniques.

A ensuite été rapportés, classés selon les champs d'étude et proches des chapitres du PNDS, les études cliniques, les petites cohortes et les Case reports ayant permis de bâtir les dits chapitres.

**2.1 Tableaux des études générales ou systématiques**

| <b>Tableau 1. Recommandations de bonne pratique</b> |   |   |   |  |  |  |
|---|---|---|---|--|--|--|
| <b>Auteur, année, référence, pays</b>               | <b>Objectif</b>   | <b>Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*</b> | <b>Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)</b>                    | <b>Recueil de l'avis des patients (non, oui)</b> | <b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>  | <b>Résultats (avec grade des recommandations si disponible)</b>              |
| Bianconi et al. 2015 USA (1)                        | Résumé clinique et prise en charge.   | Non   | Oui : Simona E. Bianconi, Joanna L. Cross, Christopher A. Wassif, Forbes D. Porter. | Non  | Diagnostic, phénotype clinique; biochimie ; épidémiologie ; traitement et prise en charge du SLOS. | Recommandations basées sur une revue de la littérature et sur avis d'expert. |
| Witsch-Baumgartner et Lanthaler 2015 Australie (2)  | Résumé clinique, génétique et prise en charge.  | Non   | Non   | Non  | Diagnostic, phénotype clinique; biochimie ; épidémiologie ; traitement et prise en charge du SLOS. | Recommandations basées sur une revue de la littérature.                      |
| Kelley et Hennekam 2000 USA et Amsterdam (3)        | Résumé clinique, histoire de la maladie, corrélation génotype-phénotype et prise en charge. | Non   | Non   | Non  | Diagnostic, suivi, génétique du SLOS.  | Recommandations basées sur une revue de la littérature.                      |
| Nowaczyk et Wassif 1998 USA (4)                     | Résumé clinique, histoire de la maladie, corrélation génotype-phénotype et prise en charge. | Non   | Non   | Non  | Diagnostic, suivi, génétique du SLOS.  | Recommandations basées sur une revue de la littérature.                      |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

## Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – Argumentaire

| <b>Auteur, année, référence, pays</b>  | <b>Objectif</b>                               | <b>Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*</b> | <b>Critères de sélection des études</b> | <b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>             | <b>Critères d'évaluation</b>  | <b>Résultats et signification</b>   |
|--|---|---|---|---|---|---|
| Ballout et al. 2022<br>USA<br>(5)  | Effets des statines chez les patients SLOS    | Oui   | Oui                                     | Patients SLOS   | Comparaison d'un traitement complémentaire par statines à une supplémentation en cholestérol seule. | Insuffisance de preuves sur les bénéfices des statines dans le SLOS en dépit de potentiels effets indésirables. |
| Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes, Latham et Cunniff 2020<br>USA<br>(6) | Description du SLOS                           | Non   | Non                                     | Patients SLOS   | Descriptif  | Description et synthèse de la pathologie  |
| Bolan et Tatanetti, 2016<br>USA<br>(7)   | Exposition prénatale aux modulateurs de DHCR7 | Non   | Non                                     | Patients SLOS et femmes enceintes traitées par modulateurs de DHCR7 | Descriptif  | Résultats chez les fœtus similaires à ceux des tératogènes connus.  |

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

## Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – Argumentaire

| <b>Tableau 3. Etudes cliniques</b>           |  |   |                   |  |  |  |
|--|--|---|-------------------|--|--|--|
| <b>Auteur, année, référence, pays</b>        | <b>Objectif</b>  | <b>Méthodologie, niveau de preuve</b>   | <b>Population</b> | <b>Intervention</b>  | <b>Critères de jugement</b>  | <b>Résultats et signification</b>  |
| Koczok et al. 2021<br>Hongrie et USA<br>(8)  | Etudier la supplémentation par vitamine E dans le SLOS                         | Essai non randomisé, en 2 phases, une phase d'observation et une phase d'intervention | SLOS              | 1 <sup>ère</sup> phase de détermination biochimique et 2 <sup>ème</sup> phase de traitement      | Effets biochimiques, tolérance, comportement, atteintes cutanées     | Pas de toxicité, amélioration du comportement et des atteintes cutanées                                      |
| Wassif et al. 2017<br>USA<br>(9)             | Etudier le traitement par Simvastatine dans le SLOS                            | Essai en cross over, randomisé, en double aveugle, contre placebo                     | SLOS              | 12 mois de traitement par Simvastatine, wash out de 2 mois puis placebo, ou inversement          | Tolérance, rapport DHC/stérol, comportement                          | Rapport DHC/stérol diminué, amélioration du comportement, pas de toxicité, multiples biais                   |
| Quelin et al. 2012<br>France<br>(10)         | Description phénotypique   | Etude rétrospective   | SLOS              | /  | /  | Phénotype foetal   |
| Chan et al., 2009<br>USA<br>(11)             | Etude du traitement par Simvastatine associée à un régime riche en cholestérol | Essai ouvert  | SLOS              | Régime pauvre vs régime riche en cholestérol seul vs régime riche en cholestérol et Simvastatine | Taux de synthèse fractionnaire du cholestérol (FSR) et taux de 7-DHC | Diminution de la FSR chez patients sous régime riche en cholestérol et diminution du 7-DHC sous simvastatine |
| Witsch-Baumgartner et al. 2008<br>UK<br>(12) | Epidémiologie  | Etude rétrospective   | SLOS              | /  | /  | Analyse de la fréquence, l'origine et l'âge des mutations <i>DHCR7</i> en Europe                             |
| Nowaczyk et al. 2004<br>Canada<br>(13)       | Incidence  | Etude prospective   | SLOS              | /  | /  | Surveillance de la population et détermination de l'incidence du SLOS  |
| Goldenberg et al. 2004<br>France<br>(14)     | Description phénotypique   | Etude rétrospective   | SLOS              | /  | /  | Focus sur les manifestations anténatales   |

## Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – Argumentaire

|   |  |                     |               |   |   |   |
|---|--|---------------------|---------------|---|---|---|
| Goldenberg et al.<br>2003<br>France<br>(15) | Description clinique et corrélation génotype-phénotype         | Etude rétrospective | SLOS          | / | / | Sévérité du phénotype inversement proportionnelle à la concentration plasmatique de cholestérol |
| Witsch-Baumgartner<br>2000<br>UK<br>(16)    | Description des mutations et corrélation génotype-phénotypique | Etude rétrospective | SLOS          | / | / | Pronostic de la sévérité du phénotype selon la mutation   |
| Bialer et al.<br>1987<br>USA<br>(17)        | Description du SLOS et facteurs de gravité                     | Etude rétrospective | Patients SLOS | / | / | Score de gravité et associations de signes cliniques  |

## Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – Argumentaire

### 2.2 Tableaux des études par champs d'applications

| Thème                            | Source/références                        | Commentaires et résultats   |
|----------------------------------|--|---|
| Diagnostic et génétique          | Jezela-Stanek et al., 2020 (18)          | Diagnostic prénatal non invasif du SLOS, GC-MS.   |
|                                  | Daum et al., 2020 (19)                   | Phénotype grave ou fausse couche précoce quand homozygotie pour c.964-1G>C dans DHCR7 (cohorte)   |
| Physiopathologie                 | Tint et al., 1994 (20)                   | Blocage de la biosynthèse du cholestérol (cohorte)  |
| Sévérité clinique                | Johnson, 1975 (21)                       | Description des signes cliniques et notamment de la sévérité (cohorte)                            |
|                                  | Cunniff et al., 1997 (22)                | Spectre biochimique et clinique (cohorte)   |
| Neurodéveloppement et neurologie | Coupe et al., 2023 (23)                  | Troubles neurocognitifs du SLOS (case-report)   |
|                                  | Kanungo et al., 2013 (24)                | Troubles neurodéveloppementaux et pathologie du métabolisme des stérols (revue de la littérature) |
|                                  | Ryan et al., 1998 (25)                   | Retard neurodéveloppemental très présent contrairement à l'épilepsie (cohorte)                    |
| Psychiatrie                      | Tierney et al., 2001 (26)                | TSA et différents troubles du comportement dans le SLOS (cohorte)                                 |
|                                  | Tierney et al., 2006 (27)                | Anomalies du métabolisme du cholestérol dans l'autisme (cohorte)                                  |
|                                  | Lalovic et al., 2004 (28)                | Relation entre le métabolisme du cholestérol et le comportement suicidaire dans le SLOS (cohorte) |
|                                  | Diaz-Stransky et Tierney, 2012 (29)      | Troubles psychiatriques dans le SLOS (revue de la littérature)                                    |
| Sommeil                          | Freeman et al., 2016 (30)                | Corrélation marqueurs de la synthèse du cholestérol et troubles du sommeil (cohorte)              |
|                                  | Zarowski et al., 2011 (31)               | Fréquences et types de troubles du sommeil dans le SLOS (cohorte)                                 |
| Croissance                       | Lee et al., 2012 (32)                    | Données anthropométriques de nourrissons, enfants et adolescents SLOS (cohorte)                   |
|                                  | Rózdżyńska-Świątkowska et al., 2021 (33) | Données anthropométriques de la naissance à l'adolescence (cohorte)                               |
| Néphrologie                      | Schoner et al., 2020 (34)                | Malformations internes fœtales (cohorte)  |
|                                  | Cherstvoy et al., 1975 (35)              | Anatomopathologie (case report)   |
|                                  | Nowaczyk et al., 2003 (36)               | Malformations rénales (case   |

## Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – Argumentaire

|   |                                   |   |
|---|-----------------------------------|---|
|   |                                   | report)   |
| Malformations cérébrales                      | Cherstvoy et al., 1984 (37)       | Malformations cérébrales (cohorte)  |
|   | Tomaraei et al., 1993 (38)        | Malformations cérébrales (case report)  |
|   | Herman et al., 1993 (39)          | Imageries cérébrales (case report)  |
|   | Kelley et al., 1996 (40)          | Holoprosencéphalie dans le SLOS (cohorte)   |
| Ophtalmologie                                 | Elias et al., 2003 (41)           | Dysfonctionnement rétinien (cohorte)  |
|   | Atchaneeyasakul et al., 1998 (42) | Anomalies ophtalmologiques (cohorte)  |
| ORL   | Zalewski et al., 2021 (43)        | Audition de patients SLOS (cohorte)   |
| Dermatologie                                  | Babes et al., 2017 (44)           | Physiopathologie de la photosensibilisation (étude in vitro)  |
|   | Valencia et al., 2006 (45)        | Physiopathologie de la sensibilité aux UVA (étude in vitro)   |
| Manifestations gastro-intestinales            | Merkens et al., 2014 (46)         | Difficultés alimentaires (cohorte)  |
|   | Rossi et al., 2005 (47)           | Implication hépatique dans les défauts de biosynthèse du cholestérol (cohorte)  |
|   | Steiner et al., 2000 (48)         | Synthèse des acides biliaires chez les patients avec SLOS (cohorte)   |
|   | Ness et al., 1997 (49)            | Conséquences du SLOS sur les récepteurs des lipoprotéines (case report)   |
|   | McKeever et Young, 1990 (50)      | Hyperplasie des cellules des îlots pancréatiques (case report)  |
| Endocrinologie                                | Bianconi et al., 2011 (51)        | Fonction surrénale dans le SLOS (cohorte)   |
|   | Nowaczyk et al., 2001 (52)        | Insuffisance surrénalienne et forme grave de SLOS (case report)   |
| Manifestations cardiopulmonaires              | Digilio et al., 2003 (53)         | Malformations cardiaques congénitales (case report)   |
|   | Lin et al., 1997 (54)             | Malformations cardiovasculaires (cohorte)   |
| Odontologie                                   | Muzzin et Harper, 2003 (55)       | Prise en charge des anomalies dentaires (case report)   |
| Anesthésie                                    | Craigie, et al., 2005 (56)        | Implications chirurgicales du SLOS (case report)  |
| Manifestations biochimiques                   | Donoghue et al., 2018 (57)        | Description phénotypique et anomalies des électrolytes (cohorte)  |
| Pharmacologie et interactions médicamenteuses | Geraro-Mattos et al., 2019 (58)   | Augmentation du 7-DHC chez les fœtus DHCR7+/- de souris après exposition maternelle à l'Aripiprazole et diminution de |

## Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – Argumentaire

|  |                          |  |
|--|--------------------------|--|
|  |                          | leur viabilité (modèles murins)  |
|  | Korade et al., 2017 (59) | Accumulation plus importante de 7-DHC après traitement pas Aripiprazole dans les fibroblastes DHCR7+/- (étude in vitro)      |
|  | Kim HY et al., 2016 (60) | Inhibiteurs pharmacologiques de la 7-DHC réductase induisant une présentation biochimique similaire au SLOS (modèles murins) |
|  | Hall et al., 2013 (61)   | Prise d'Aripiprazole chez des patients présentant un taux élevé de 7DHC sans SLOS  |

## Annexes

### 1 Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

#### Recherche documentaire

##### - Revues systématiques de la littérature

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Sources consultées        | Base de données Medline  |
| Période de recherche      | -  |
| Langues retenues          | Anglais, français  |
| Mots-clés utilisés        | Search: Smith-Lemli-Opitz Syndrome [MeSH Terms]<br>Filters: Systematic Review                          |
| Nombre d'études recensées | 3  |
| Nombre d'études retenues  | 2 (+ 1 étude du livre Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes (Latham et Cunniff 2020)) |

##### - Etudes cliniques

|                           |   |
|---------------------------|---|
| Sources consultées        | Base de données Medline                         |
| Période de recherche      | 1975-2024                                       |
| Langues retenues          | Anglais, français                               |
| Mots-clés utilisés        | Search: Smith-Lemli-Opitz Syndrome [MeSH Terms] |
| Nombre d'études recensées | 599   |
| Nombre d'études retenues  | 60  |

##### - Mots clés additionnels utilisés pour la répartition des articles en chapitres :

- \* Cohort
- \* Diagnostic criteria
- \* Neurodevelopment
- \* Cognitive; behavior; emotion
- \* Language; communication
- \* Growth
- \* Heart
- \* Eye
- \* Dentist
- \* Photosensitization

## Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – Argumentaire

- \* Anesthesia
- \* Mortality
- \* Follow up/outcomes
- \* Feeding
- \* Treatment
- \* Brain
- \* Adrenal

### Critères de sélection des articles

Les Etudes Cliniques, Case reports et Revues systématiques de la littérature ainsi que tous les articles permettant d'établir des recommandations de bonnes pratiques et jugés importants par le groupe de rédaction ont été sélectionnés.

Actuellement, il n'existe pas de recommandations françaises ou européennes concernant le SLOS. Pour la rédaction de ce PNDS, nous avons privilégié les articles cliniques et nous n'avons pas retenu les articles qui traitent des mécanismes physiopathologiques ou de mécanismes génétiques dès lors qu'ils n'éclairent pas la présentation clinique ou la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients. Du fait de la rareté de la maladie, nous avons retenu les articles rétrospectifs présentant un nombre réduit de cas, ainsi que les case reports.

### 2 Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par les Drs Ophélie BOUTFOL et Paul ROLLIER, Centre de Référence “Anomalies du développement et syndromes malformatifs” du CHU Rennes, sous la direction du Pr Sylvie ODENT, coordonnateur du Centre de Référence.

Ont participé à l’élaboration du PNDS :

#### Rédacteurs

- Dr Ophélie BOUTFOL, Généticienne, Service de Génétique clinique, CHU Rennes;
- Dr Paul ROLLIER, Généticien, Service de Génétique clinique et moléculaire, CHU Rennes;
- Pr Sylvie ODENT, Généticienne, Service de Génétique clinique, CHU Rennes, coordinatrice du CLAD-OUEST, médecin coordinateur de la plate-forme d’expertise Maladies Rares de Bretagne.

#### Groupe de travail multidisciplinaire

Membres de la filière G2M, Maladies Héréditaires du Métabolisme

- Pr Thierry LEVADE, Institut Fédératif de Biologie, Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme de Toulouse, CHU Toulouse ;
- Dr Cécile PAGAN, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Lyon ;
- Pr Antonin LAMAZIERE, Chef du Département de Métabolomique Clinique METOMICS, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP ;
- Dr Pascale BENLIAN, Unité de Médecine Moléculaire des Maladies Métaboliques, Institut de Biochimie Biologie Moléculaire, CHU Lille ;
- Dr Charlotte DUBUCS, Service Génétique Médicale, CHU Toulouse ;
- Pr François LABARTHE, Service Médecine Pédiatrique, CHU Tours ;
- Pr François MAILLOT, Service Médecine Interne, CHU Tours ;
- Dr Muriel GIRARD, Unité d’Hépatologie pédiatrique et de transplantation hépatique, hôpital Necker, AP-HP ;
- Pr Stéphane DECRAMER, Service de Pédiatrie - néphrologie, médecine interne et hypertension, CHU Toulouse ;
- Dr Dries DOBBELAERE, Coordonnateur du Centre de Référence “Maladies Héréditaires du Métabolisme de l’enfant et de l’adulte”, CHU Lille ;
- Dr Fabien LABOMBARDA, Service de Cardio-Pédiatrie, Adolescents, Adultes, CHU Caen Normandie.

Membres de la filière AnDDI-Rares

- Pr Annick TOUTAIN, Service de génétique, CHU Tours ;
- Dr Chloé QUELIN, Service de Génétique et foetopahtologie, CHU Rennes.

#### Déclarations d’intérêt

Tous les participants à l’élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d’intérêt. Les déclarations d’intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du (des) centre(s) de référence.

## Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – Argumentaire

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

### Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

- Rédaction :
  - Les différentes parties du PNDS ont été rédigées selon les spécialités des médecins experts. La combinaison des propositions a donné lieu à une première version révisée par échange de mails (juillet 2023) ;
  - Discussion des révisions et choix des relecteurs ;
  - Soumission au groupe de relecture (juillet 2024) : échange de mails.
- Corrections par les rédacteurs en fonction des commentaires des relecteurs de travail (octobre 2024) ;
- Réunion de finalisation du PNDS avant publication (Décembre 2024).

## Références bibliographiques

- Bianconi SE, Cross JL, Wassif CA, Porter FD. Pathogenesis, Epidemiology, Diagnosis and Clinical Aspects of Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2015 Mar;3(3):267-280. doi: 10.1517/21678707.2015.1014472. PMID: 25734025; PMCID: PMC4343216.
- Witsch-Baumgartner M, Lanthaler B. Birthday of a syndrome: 50 years anniversary of Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2015 Mar;23(3):277-8. doi: 10.1038/ejhg.2014.87. Epub 2014 May 14. PMID: 24824134; PMCID: PMC4326718.
- Kelley RI, Hennekam RC. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet*. 2000 May;37(5):321-35. doi: 10.1136/jmg.37.5.321. PMID: 10807690; PMCID: PMC1734573.
- Nowaczyk MJM, Wassif CA. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. 1998 Nov 13 [Updated 2020 Jan 30]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/>
- Ballout RA, Livinski A, Fu YP, Steiner RD, Remaley AT. Statins for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Nov 14;11(11):CD013521. doi: 10.1002/14651858.CD013521.pub2. PMID: 36373961; PMCID: PMC9661876.
- Latham et Cuniff. Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes, 30 October 2020 <https://doi.org/10.1002/9781119432692.ch53>
- Boland MR, Tatonetti NP. Investigation of 7-dehydrocholesterol reductase pathway to elucidate off-target prenatal effects of pharmaceuticals: a systematic review. *Pharmacogenomics J*. 2016 Oct;16(5):411-29. doi: 10.1038/tpj.2016.48. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27401223; PMCID: PMC5028238.
- Koczok K, Horváth L, Korade Z, Mezei ZA, Szabó GP, Porter NA, Kovács E, Mirnics K, Balogh I. Biochemical and Clinical Effects of Vitamin E Supplementation in Hungarian Smith-Lemli-Opitz Syndrome Patients. *Biomolecules*. 2021 Aug 17;11(8):1228. doi: 10.3390/biom11081228. PMID: 34439893; PMCID: PMC8393612.
- Wassif CA, Kratz L, Sparks SE, Wheeler C, Bianconi S, Gropman A, Calis KA, Kelley RI, Tierney E, Porter FD. A placebo-controlled trial of simvastatin therapy in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Genet Med*. 2017 Mar;19(3):297-305. doi: 10.1038/gim.2016.102. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27513191; PMCID: PMC5303568.
- Quélin C, Loget P, Verloes A, Bazin A, Bessières B, Laquerrière A, Patrier S, Grigorescu R, Encha-Razavi F, Delahaye S, Jouannic JM, Carbonne B, D'Hervé D, Aubry MC, Macé G, Harvey T, Ville Y, Viot G, Joyé N, Odent S, Attié-Bitach T, Wolf C, Chevy F, Benlian P, Gonzales M. Phenotypic spectrum of fetal Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Eur J Med Genet*. 2012 Feb;55(2):81-90. doi: 10.1016/j.ejmg.2011.12.002. Epub 2011 Dec 22. PMID: 22226660.
- Chan YM, Merkens LS, Connor WE, Rouillet JB, Penfield JA, Jordan JM, Steiner RD, Jones PJ. Effects of dietary cholesterol and simvastatin on cholesterol synthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res*. 2009 Jun;65(6):681-5. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819ea4eb. PMID: 19430384; PMCID: PMC2780332.
- Witsch-Baumgartner M, Schwentner I, Gruber M, Benlian P, Bertranpetit J, Bieth E, Chevy F, Clusellas N, Estivill X, Gasparini G, Giros M, Kelley RI, Krajewska-Walasek M, Menzel J, Miettinen T, Ogorelkova M, Rossi M, Scala I, Schinzel A, Schmidt K, Schönitzer D, Seemanova E, Sperling K, Syrrou M, Talmud PJ, Wollnik B, Krawczak M, Labuda D, Utermann G. Age and origin of major Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) mutations in European populations. *J Med Genet*. 2008 Apr;45(4):200-9. doi: 10.1136/jmg.2007.053520. Epub 2007 Oct 26. PMID: 17965227.
- Nowaczyk MJ, Zeesman S, Wayne JS, Douketis JD. Incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome in Canada: results of three-year population surveillance. *J Pediatr*. 2004 Oct;145(4):530-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.06.045. PMID: 15480380.
- Goldenberg A, Wolf C, Chevy F, Benachi A, Dumez Y, Munnich A, Cormier-Daire V. Antenatal manifestations of Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome: a retrospective survey of 30 cases. *Am J Med Genet A*. 2004 Feb 1;124A(4):423-6. doi: 10.1002/ajmg.a.20448. PMID: 14735596.
- Goldenberg A, Chevy F, Bernard C, Wolf C, Cormier-Daire V. Circonstances cliniques du diagnostic du syndrome de Smith-Lemli-Opitz et tentatives de corrélation phénotype-génotype: à propos de 45 cas [Clinical characteristics and diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome and tentative phenotype-genotype correlation: report of 45 cases]. *Arch Pediatr*. 2003 Jan;10(1):4-10. French. doi: 10.1016/s0929-693x(03)00214-8. PMID: 12818773.
- Witsch-Baumgartner M, Fitzky BU, Ogorelkova M, Kraft HG, Moebius FF, Glossmann H, Seedorf U, Gillissen-Kaesbach G, Hoffmann

## Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – Argumentaire

- GF, Clayton P, Kelley RI, Utermann G. Mutational spectrum in the Delta7-sterol reductase gene and genotype-phenotype correlation in 84 patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000 Feb;66(2):402-12. doi: 10.1086/302760. PMID: 10677299; PMCID: PMC1288092.
17. Bialer MG, Penchaszadeh VB, Kahn E, Libes R, Krigsman G, Lesser ML. Female external genitalia and müllerian duct derivatives in a 46,XY infant with the smith-lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet.* 1987 Nov;28(3):723-31. doi: 10.1002/ajmg.1320280320. PMID: 3322011.
  18. Jezela-Stanek A, Siejka A, Kowalska EM, Hosiawa V, Krajewska-Walasek M. GC-MS as a tool for reliable non-invasive prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome but essential also for other cholesterolopathies verification. *Ginekol Pol.* 2020;91(5):287-293. doi: 10.5603/GP.2020.0049. PMID: 32495936.
  19. Daum H, Meiner V, Michaelson-Cohen R, Sukenik-Halevy R, Zalcberg ML, Bar-Ziv A, Weiden AT, Scher SY, Shohat M, Zlotogora J. Smith-Lemli-Opitz syndrome: what is the actual risk for couples carriers of the DHCR7:c.964-1G>C variant? *Eur J Hum Genet.* 2020 Jul;28(7):938-942. doi: 10.1038/s41431-020-0577-0. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32055014; PMCID: PMC7316738.
  20. Tint GS, Irons M, Elias ER, Batta AK, Frieden R, Chen TS, Salen G. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *N Engl J Med.* 1994 Jan 13;330(2):107-13. doi: 10.1056/NEJM199401133300205. PMID: 8259166.
  21. Johnson VP. Smith-Lemli-Opitz syndrome: review and report of two affected siblings. *Z Kinderheilkd.* 1975;119(4):221-34. doi: 10.1007/BF00443506. PMID: 166525.
  22. Cunniff C, Kratz LE, Moser A, Natowicz MR, Kelley RI. Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome and abnormal cholesterol metabolism. *Am J Med Genet.* 1997 Jan 31;68(3):263-9. PMID: 9024557.
  23. Coupe S, Hertzog A, Foran C, Tolun AA, Suthern M, Chung CWT, Ellaway C. Keeping you on your toes: Smith-Lemli-Opitz Syndrome is an easily missed cause of developmental delays. *Clin Case Rep.* 2023 Feb 19;11(2):e6920. doi: 10.1002/ccr3.6920. PMID: 36814711; PMCID: PMC9939576.
  24. Kanungo S, Soares N, He M, Steiner RD. Sterol metabolism disorders and neurodevelopment-an update. *Dev Disabil Res Rev.* 2013;17(3):197-210. doi: 10.1002/ddrr.1114. PMID: 23798009.
  25. Ryan AK, Bartlett K, Clayton P, Eaton S, Mills L, Donnai D, Winter RM, Burn J. Smith-Lemli-Opitz syndrome: a variable clinical and biochemical phenotype. *J Med Genet.* 1998 Jul;35(7):558-65. doi: 10.1136/jmg.35.7.558. PMID: 9678700; PMCID: PMC1051366.
  26. Tierney E, Nwokoro NA, Porter FD, Freund LS, Ghuman JK, Kelley RI. Behavior phenotype in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet.* 2001 Jan 15;98(2):191-200. doi: 10.1002/1096-8628(20010115)98:2<191::aid-ajmg1030>3.0.co;2-m. PMID: 11223857.
  27. Tierney E, Bukelis I, Thompson RE, Ahmed K, Aneja A, Kratz L, Kelley RI. Abnormalities of cholesterol metabolism in autism spectrum disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006 Sep 5;141B(6):666-8. doi: 10.1002/ajmg.b.30368. PMID: 16874769; PMCID: PMC2553243.
  28. Lalovic A, Merkens L, Russell L, Arsenault-Lapierre G, Nowaczyk MJ, Porter FD, Steiner RD, Turecki G. Cholesterol metabolism and suicidality in Smith-Lemli-Opitz syndrome carriers. *Am J Psychiatry.* 2004 Nov;161(11):2123-6. doi: 10.1176/appi.ajp.161.11.2123. PMID: 15514417.
  29. Diaz-Stransky A, Tierney E. Cognitive and behavioral aspects of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012 Nov 15;160C(4):295-300. doi: 10.1002/ajmg.c.31342. Epub 2012 Oct 5. PMID: 23042585.
  30. Freeman KA, Olufs E, Tudor M, Rouillet JB, Steiner RD. A Pilot Study of the Association of Markers of Cholesterol Synthesis with Disturbed Sleep in Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2016 Jun;37(5):424-30. doi: 10.1097/DBP.0000000000000317. PMID: 27244299; PMCID: PMC4890614.
  31. Zarowski M, Vendrame M, Irons M, Kothare SV. Prevalence of sleep problems in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011 Jul;155A(7):1558-62. doi: 10.1002/ajmg.a.34021. Epub 2011 May 27. PMID: 21626671.
  32. Lee RW, McGready J, Conley SK, Yanjanin NM, Nowaczyk MJ, Porter FD. Growth charts for individuals with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012 Nov;158A(11):2707-13. doi: 10.1002/ajmg.a.35376. Epub 2012 May 21. PMID: 22615010; PMCID: PMC3427420.
  33. Rózdżyńska-Świątkowska A, Ciara E, Halat-Wolska P, Krajewska-Walasek M, Jezela-Stanek A. Anthropometric characteristics of 65 Polish Smith-Lemli-Opitz patients. *J Appl Genet.* 2021 Sep;62(3):469-475. doi: 10.1007/s13353-021-00632-5. Epub 2021 Apr 22. Erratum in: *J Appl Genet.* 2021 Sep;62(3):525. doi: 10.1007/s13353-021-00639-y. PMID: 33890232.
  34. Schoner K, Witsch-Baumgartner M, Behunova J, Petrovic R, Bald R, Kircher SG, Ramaswamy A, Kluge B, Meyer-Wittkopf M, Schmitz R, Fritz B, Zschocke J, Laccone F, Rehder H. Smith-Lemli-Opitz syndrome - Fetal phenotypes with special reference to the syndrome-specific internal malformation pattern. *Birth Defects Res.* 2020 Jan

## Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – Argumentaire

- 15;112(2):175-185. doi: 10.1002/bdr2.1620. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31840946; PMCID: PMC7432161.
35. Cherstvoy ED, Lazjuk GI, Lurie IW, Nedzved MK, Usoev SS. The pathological anatomy of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Genet*. 1975 May-Jun;7(5):382-7. doi: 10.1111/j.1399-0004.1975.tb00345.x. PMID: 1149307.
36. Nowaczyk MJ, Eng B, Waye JS, Farrell SA, Sirkin WL. Fetus with renal agenesis and Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2003 Jul 15;120A(2):305-7. doi: 10.1002/ajmg.a.20004. PMID: 12833423.
37. Cherstvoy ED, Lazjuk GI, Ostrovskaya TI, Shved IA, Kravtsova GI, Lurie IW, Gerasimovich AI. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. A detailed pathological study as a clue to a etiological heterogeneity. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1984;404(4):413-25. doi: 10.1007/BF00695225. PMID: 6437074.
38. Tomaraei, S.N., Sarkar, B., Bansali, A. et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Indian J Pediatr* 60, 143–145 (1993). <https://doi.org/10.1007/BF02860524>
39. Herman TE, Siegel MJ, Lee BC, Dowton SB. Smith-Lemli-Opitz syndrome type II: report of a case with additional radiographic findings. *Pediatr Radiol*. 1993;23(1):37-40. doi: 10.1007/BF02020219. PMID: 8469589.
40. Kelley RL, Roessler E, Hennekam RC, Feldman GL, Kosaki K, Jones MC, Palumbos JC, Muenke M. Holoprosencephaly in RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: does abnormal cholesterol metabolism affect the function of Sonic Hedgehog? *Am J Med Genet*. 1996 Dec 30;66(4):478-84. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19961230)66:4<478::AID-AJMG22>3.0.CO;2-Q. PMID: 8989473.
41. Elias ER, Hansen RM, Irons M, Quinn NB, Fulton AB. Rod photoreceptor responses in children with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2003 Dec;121(12):1738-43. doi: 10.1001/archophth.121.12.1738. PMID: 14662594.
42. Atchaneeyasakul LO, Linck LM, Connor WE, Weleber RG, Steiner RD. Eye findings in 8 children and a spontaneously aborted fetus with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet*. 1998 Dec 28;80(5):501-5. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19981228)80:5<501::aid-ajmg12>3.0.co;2-j. PMID: 9880216.
43. Zalewski CK, Sydlowski SA, King KA, Bianconi S, Dang Do A, Porter FD, Brewer CC. Auditory phenotype of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021 Apr;185(4):1131-1141. doi: 10.1002/ajmg.a.62087. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33529473; PMCID: PMC7994936.
44. Babes A, Ciotu CI, Hoffmann T, Kichko TI, Selescu T, Neacsu C, Sauer SK, Reeh PW, Fischer MJM. Photosensitization of TRPA1 and TRPV1 by 7-dehydrocholesterol: implications for the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pain*. 2017 Dec;158(12):2475-2486. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001056. PMID: 28891864.
45. Valencia A, Rajadurai A, Carle AB, Kochevar IE. 7-Dehydrocholesterol enhances ultraviolet A-induced oxidative stress in keratinocytes: roles of NADPH oxidase, mitochondria, and lipid rafts. *Free Radic Biol Med*. 2006 Dec 1;41(11):1704-18. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.09.006. Epub 2006 Sep 9. PMID: 17145559; PMCID: PMC1880892.
46. Merkens MJ, Sinden NL, Brown CD, Merkens LS, Roullet JB, Nguyen T, Steiner RD. Feeding impairments associated with plasma sterols in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Pediatr*. 2014 Oct;165(4):836-41.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.010. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25039049; PMCID: PMC4177270.
47. Rossi M, Vajro P, Iorio R, Battagliese A, Brunetti-Pierri N, Corso G, Di Rocco M, Ferrari P, Rivasi F, Vecchione R, Andria G, Parenti G. Characterization of liver involvement in defects of cholesterol biosynthesis: long-term follow-up and review. *Am J Med Genet A*. 2005 Jan 15;132A(2):144-51. doi: 10.1002/ajmg.a.30426. PMID: 15580635.
48. Steiner RD, Linck LM, Flavell DP, Lin DS, Connor WE. Sterol balance in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. Reduction in whole body cholesterol synthesis and normal bile acid production. *J Lipid Res*. 2000 Sep;41(9):1437-47. PMID: 10974051.
49. Ness GC, Lopez D, Borrego O, Gilbert-Barness E. Increased expression of low-density lipoprotein receptors in a Smith-Lemli-Opitz infant with elevated bilirubin levels. *Am J Med Genet*. 1997 Jan 31;68(3):294-9. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19970131)68:3<294::aid-ajmg9>3.0.co;2-m. PMID: 9024562.
50. McKeever PA, Young ID. Smith-Lemli-Opitz syndrome. II: A disorder of the fetal adrenals? *J Med Genet*. 1990 Jul;27(7):465-6. doi: 10.1136/jmg.27.7.465. PMID: 2395167; PMCID: PMC1017187.
51. Bianconi SE, Conley SK, Keil MF, Sinaii N, Rother KI, Porter FD, Stratakis CA. Adrenal function in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011 Nov;155A(11):2732-8. doi: 10.1002/ajmg.a.34271. Epub 2011 Oct 11. PMID: 21990131; PMCID: PMC3488380.
52. Nowaczyk MJ, Siu VM, Krakowiak PA, Porter FD. Adrenal insufficiency and hypertension in a newborn infant with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet*. 2001 Oct 15;103(3):223-5. doi: 10.1002/ajmg.1545.abs. PMID: 11745994.
53. Digilio MC, Marino B, Giannotti A, Dallapiccola B, Opitz JM. Specific congenital heart defects in RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: postulated involvement of the sonic hedgehog pathway in syndromes with postaxial polydactyly or heterotaxia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003 Mar;67(3):149-53. doi: 10.1002/bdra.10010. PMID: 12797454.

## Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – Argumentaire

54. Lin AE, Ardinger HH, Ardinger RH Jr, Cunniff C, Kelley RI. Cardiovascular malformations in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet.* 1997 Jan 31;68(3):270-8. PMID: 9024558.
55. Muzzin KB, Harper LF. Smith-Lemli-Opitz syndrome: a review, case report and dental implications. *Spec Care Dentist.* 2003;23(1):22-7. doi: 10.1111/j.1754-4505.2003.tb00285.x. PMID: 12887150.
56. Craigie RJ, Ba'ath M, Fryer A, Baillie C. Surgical implications of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Surg Int.* 2005 Jun;21(6):482-4. doi: 10.1007/s00383-005-1415-8. Epub 2005 Apr 15. PMID: 15834578.
57. Donoghue SE, Pitt JJ, Boneh A, White SM. Smith-Lemli-Opitz syndrome: clinical and biochemical correlates. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Mar 28;31(4):451-459. doi: 10.1515/jpem-2017-0501. PMID: 29455191.
58. Genaro-Mattos TC, Allen LB, Anderson A, Tallman KA, Porter NA, Korade Z, Mirnics K. Maternal aripiprazole exposure interacts with 7-dehydrocholesterol reductase mutations and alters embryonic neurodevelopment. *Mol Psychiatry.* 2019 Apr;24(4):491-500. doi: 10.1038/s41380-019-0368-6. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30742019; PMCID: PMC6477890.
59. Korade Z, Genaro-Mattos TC, Tallman KA, Liu W, Garbett KA, Koczok K, Balogh I, Mirnics K, Porter NA. Vulnerability of DHCR7+/- mutation carriers to aripiprazole and trazodone exposure. *J Lipid Res.* 2017 Nov;58(11):2139-2146. doi: 10.1194/jlr.M079475. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28972118; PMCID: PMC5665669.
60. Kim HY, Korade Z, Tallman KA, Liu W, Weaver CD, Mirnics K, Porter NA. Inhibitors of 7-Dehydrocholesterol Reductase: Screening of a Collection of Pharmacologically Active Compounds in Neuro2a Cells. *Chem Res Toxicol.* 2016 May 16;29(5):892-900. doi: 10.1021/acs.chemrestox.6b00054. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27097157; PMCID: PMC4868769.
61. Hall P, Michels V, Gavrilo D, Matern D, Oglesbee D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S. Aripiprazole and trazodone cause elevations of 7-dehydrocholesterol in the absence of Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Mol Genet Metab.* 2013 Sep-Oct;110(1-2):176-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.04.004. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23628460.