



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz

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



Texte du PNDS

Décembre 2024

Coordonnateurs :

Pr Sylvie ODENT
Dr Ophélie BOUTFOL
Dr Paul ROLLIER

Sommaire

Liste des abréviations	5
Synthèse à destination du médecin traitant.....	7
Texte du PNDS	11
1. Introduction	11
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	12
3. Diagnostic et évaluation initiale	13
3.1. Objectifs	13
3.2. Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi	13
3.3. Présentation clinique	13
3.3.1. Résumé syndromique	13
3.3.2. Particularités de la période néonatale et de la première année de vie	14
3.3.3. Particularités morphologiques cranio-faciales.....	15
3.3.4. Troubles du neurodéveloppement	15
3.3.4.1. Acquisitions neuromotrices	16
3.3.4.2. Comportement/Troubles psychiatriques.....	16
3.3.5. Sommeil	16
3.3.6. Croissance	16
3.3.7. Malformations congénitales et atteintes par systèmes.....	17
3.3.7.1. Anomalies squelettiques.....	17
3.3.7.2. Anomalies génitales et rénales	17
3.3.7.3. Anomalies cérébrales	17
3.3.7.4. Anomalies ophtalmologiques	18
3.3.7.5. Anomalies auditives.....	18
3.3.7.6. Anomalies cutanées	18
3.3.7.7. Anomalies gastro-intestinales	18
3.3.7.8. Anomalies endocriniennes.....	19
3.3.7.9. Malformations cardiopulmonaires	19
3.4. Circonstances de découverte / Confirmation diagnostique	20
3.4.1. En post-natal	20
3.4.2. SLOS à révélation prénatale	20
3.5. Diagnostics différentiels.....	21
3.6. Évaluation initiale / Recherche de comorbidités / Évaluation du pronostic	23
3.7. Annonce du diagnostic et information du patient	26

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

3.8.	Génétique du SLOS	27
3.8.1.	Conseil génétique.....	27
3.8.2.	Corrélations génotype-phénotype.....	28
4.	Prise en charge thérapeutique et suivi	29
4.1.	Objectifs	29
4.2.	Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autres).....	29
4.2.1.	Prise en charge néonatale.....	30
4.2.2.	Prise en charge et suivi des malformations cardiaques	30
4.2.3.	Prise en charge et suivi des anomalies digestives.....	30
4.2.4.	Prise en charge et suivi des anomalies génito-urinaires	30
4.2.5.	Prise en charge et suivi des troubles de la croissance	31
4.2.6.	Prise en charge et suivi des troubles sensoriels	31
4.2.7.	Prise en charge et suivi orthopédique.....	31
4.2.8.	Prise en charge et suivi endocrinologique	31
4.2.9.	Prise en charge et suivi stomatologique	32
4.2.10.	Prise en charge et suivi dermatologique	32
4.2.11.	Risque anesthésique	32
4.2.12.	Prise en charge des troubles neurodéveloppementaux.....	32
4.2.12.1.	Repérage précoce des troubles et dispositifs d'orientation et de prise en charge	32
4.2.12.2.	Troubles du neurodéveloppement	33
4.2.12.3.	Troubles du comportement et TSA	34
4.2.12.4.	Troubles du sommeil	34
4.2.13.	Vaccination	34
4.3.	Parcours de vie	35
4.3.1.	Scolarité	35
4.3.2.	Aides financières et prestations sociales	35
4.3.2.1.	Transition à l'âge adulte.....	36
4.4.	Rythme et contenu des consultations de suivi	36
4.5.	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas).....	39
5.	Informations et contacts utiles.....	40
5.1.	Recours aux associations de patients	40
5.2.	Ressources sur le territoire.....	40
6.	Annexes	44
6.1.	Annexe 1. Physiopathologie : SLOS et biosynthèse du cholestérol	44

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

6.2.	Annexe 2. Score de sévérité adapté pour les anomalies anatomiques du syndrome de Smith-Lemli-Opitz (Cunniff et al., 1997)	46
6.3.	Annexe 3. Morphologie faciale caractéristique des patients SLOS	49
6.4.	Annexe 4. Courbes de croissance spécifiques au SLOS (données de référence issues de la database Centers for Disease Control) (Lee et al., 2012)	51
6.5.	Annexe 5. Variants pathogènes dans <i>DHCR7</i>	55
6.6.	Annexe 6. Liste des participants	56
6.7.	Annexe 7. Coordonnées des centres de référence/ compétence	57
6.8.	Annexe 8. Laboratoires proposant le diagnostic du SLOS	64
7.	Références bibliographiques	67

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
MAS	Maison d'Accueil Spécialisé
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
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

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

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

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) est un syndrome congénital associant des atteintes multiples et un trouble du neurodéveloppement. L'incidence de la maladie est estimée entre 1/20 000 à 1/60 000 naissances en Europe. Il existe une surreprésentation de diagnostic de SLOS chez les garçons en raison des anomalies des organes génitaux externes (OGE), qui sont un signe d'appel classique de cette pathologie.

Il est causé par un déficit de l'enzyme 7-déhydrocholestérol (7-DHC) réductase, qui est impliquée dans la synthèse du cholestérol et qui est codée par le gène *DHCR7* situé sur le bras long du chromosome 11. C'est une maladie autosomique récessive, c'est-à-dire qu'il faut que les 2 allèles du gène soient mutés chez une personne pour que celle-ci présente la maladie. Les parents sont le plus souvent hétérozygotes sains : ils ont chacun un allèle du gène muté, et c'est la transmission de chacun des allèles mutés de ce gène à leur enfant qui est à l'origine de la pathologie. Le couple a ainsi à chaque grossesse 1 risque sur 4 d'avoir un enfant porteur des 2 allèles mutés et donc d'être malade.

La 7-DHC réductase est une enzyme ubiquitaire qui catalyse la dernière étape de la biosynthèse du cholestérol, en réduisant la liaison $\Delta 7$ du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) pour aboutir au cholestérol. Du fait du rôle crucial de la biosynthèse de cholestérol au cours du développement précoce, notamment dans la morphogenèse, un déficit de l'activité de cette enzyme entraîne le SLOS qui se caractérise par une accumulation intra-tissulaire et plasmatique des précurseurs du cholestérol : 7-DHC et 8-déhydrocholestérol (8-DHC).

- Caractéristiques du syndrome et confirmation diagnostique

Les patients peuvent présenter une combinaison de symptômes avec une grande variabilité du phénotype. Cela comprend :

- Des anomalies squelettiques : syndactylie des orteils 2-3 (signe le plus fréquent, touchant 95% des patients), scoliose ;
- Une morphologie faciale particulière : front étroit, rétrécissement bitemporal, épicanthus, ptosis, micrognathie, nez court, narines antéversées, oreilles bas implantées, fente labio-palatine ;
- Une microcéphalie (80% des cas) ;
- Un retard de croissance prénatal et postnatal ;
- Un trouble du neurodéveloppement global avec une déficience intellectuelle modérée à sévère ;
- Des anomalies des OGE chez les garçons: hypospadias, micropénis (70% d'entre eux).

De manière moins fréquente, certains patients peuvent avoir des malformations cérébrales, cardiaques, ophtalmologiques, gastro-intestinales, rénales, pulmonaires ou encore des complications immunitaires et endocriniennes.

Il n'existe pas de critère diagnostique clinique formel ou de score clinique publié pour le SLOS. Le diagnostic est généralement suspecté devant une morphologie faciale typique et une syndactylie, associées à un retard de croissance (pré et/ou postnatal) et/ou à un trouble du neurodéveloppement global, avec ou sans malformations (notamment des OGE chez les garçons).

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Le diagnostic se base sur des concentrations élevées de 7-DHC dans le liquide amniotique, le plasma ou le tissu, devant un tableau clinique compatible avec le SLOS. L'analyse moléculaire du gène *DHCR7* confirme le diagnostic en mettant en évidence soit un variant pathogène à l'état homozygote soit 2 variants pathogènes en *trans* (état hétérozygote composite). Du fait de la prévalence élevée de certains variants pathogènes en France, la génétique moléculaire peut aussi appuyer un conseil génétique pour le couple de parents et les apparentés du cas nouvellement diagnostiqué.

- Parcours de soins et rôle du médecin traitant

Le parcours de soins d'une personne atteinte du SLOS est multidisciplinaire et repose sur la coopération de plusieurs acteurs :

- **Le médecin traitant** (médecin généraliste ou pédiatre) ;
- **Les médecins spécialistes** :
 - Généticien, neuropédiatre / neurologue, métabolicien
 - En fonction des besoins des patients : cardiologue/chirurgien cardiaque, gastro-entérologue, ophtalmologue, ORL, néphrologue, endocrinologue, médecine physique et de réadaptation (MPR), chirurgien orthopédique, chirurgien viscéral, psychiatre/pédopsychiatre, etc.
 - Professionnels paramédicaux assurant la prise en charge rééducative : kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, psychologue/neuropsychologue, etc.
 - La coordination du suivi et de cette prise en charge revient au médecin traitant (généraliste ou pédiatre) en lien avec le médecin du centre de référence ou de compétence des anomalies du développement ou des maladies héréditaires du métabolisme du secteur.
- **Un accompagnement par un établissement médico-social** de type CAMSP, SESSAD et/ou IME est recommandé pour une coordination et une adaptation des rééducations et si besoin pour une guidance parentale. Un suivi pédopsychiatrique ou psychiatrique associé peut être nécessaire (CMP ou CMPP).

Ce PNDS a pour objectif d'informer l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge et le suivi d'un patient atteint du SLOS de tous les éléments importants en lien avec la pathologie.

- Rythme du suivi

En fonction des atteintes présentées par le patient, le rythme du suivi dans chaque spécialité pourra être variable et sera à l'appréciation du médecin spécialiste.

La prise en charge globale du patient permettant de coordonner les soins devra comporter une consultation en lien avec un centre de référence ou de compétence labellisé « Anomalies du développement » (CLAD) ou « Maladies héréditaires du métabolisme » à un rythme idéalement semestriel dans les 2 à 3 premières années de vie, annuel dans l'enfance et l'adolescence et tous les 3 à 5 ans à l'âge adulte. La liste des centres de référence et de compétence est disponible sur le site des filières AnDDI-Rares (<https://anddi-rares.org/les-centres-de-reference-et-de-competences/>) et G2M ([Centres de soins \(filiere-g2m.fr\)](http://Centres%20de%20soins%20(filiere-g2m.fr))).

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

- Rôle du médecin généraliste

- Orienter le patient et sa famille vers un centre de référence ou de compétence pour poser ou confirmer le diagnostic.
- Assurer le suivi médical habituel selon les recommandations (suivi de la croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien, surveillance du développement psychomoteur, application du programme vaccinal...).
- Dépister les complications liées à la pathologie (recherche de scoliose, d'un hypogonadisme, d'infections à répétition, de troubles du comportement, ...).
- Mettre en place les premiers éléments de réadaptation lors du repérage des troubles du neurodéveloppement sans attendre l'avis génétique ou neuropédiatrique et la confirmation du diagnostic (kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie) et/ou adresser le patient vers une structure médico-sociale de proximité (plate-forme de coordination et d'orientation départementale des troubles du neurodéveloppement, CAMSP, CMP, CMPP...).
- Coordonner la prise en charge conjointement avec le centre de référence ou de compétence.

- Informations et "contacts utiles"

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter :

- Orphanet : [Syndrome Smith-Lemli-Opitz](#)
- NIH : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/>
- La Filière G2M Maladies Rares Héréditaires du Métabolisme: <https://www.filiere-g2m.fr/pathologies/pathology/108-syndrome-de-smith-lemli-opitz>
- La Filière Maladies Rares Endocriniennes FIRENDO: <http://www.firendo.fr/syndrome-de-smith-lemli-opitz/>
- La Filière AnDDI-Rares Anomalies du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle : <https://anddi-rares.org/>
- Site de la Fondation Smith-Lemli-Opitz : <https://www.smithlemliopitz.org/smith-lemli-opitz-research/>

Plusieurs associations existent en lien avec les différents symptômes du SLOS telles que :

- Association GRANDIR <https://www.grandir.asso.fr/page/1266388-association-grandir-bienvenue>
- Collectif Handicaps, <https://www.collectifhandicaps.fr/>

Ressources sur le territoire :

- Plateforme de Coordination et d'Orientation départementale des Troubles du NeuroDéveloppement (PCO TND)
- Communautés 360 : 0 800 360 360
- Dispositifs d'Appui à la Coordination (DAC)

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

- Plateformes d'expertise Maladies Rares (PEMR) et plateformes de coordination maladies rares outre-mer : <https://www.fimatho.fr/filiere/partenaires/plateformes-d-expertise-maladies-rares>
- Équipes Relais Handicap Rare : <https://gnchr.fr/notre-reseau/equipes-relais-handicaps-rares>

Texte du PNDS

1. Introduction

Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) est un syndrome congénital associant des atteintes multiples et des troubles cognitifs, décrit pour la première fois en 1964 (Smith et al, 1964). L'incidence de la maladie est estimée entre 1 pour 20 000 et 1 pour 60 000 naissances, avec une estimation à 1 pour 30 000 naissances au sein des populations européennes (Nowaczyk et al, 2004). Il existe vraisemblablement une surreprésentation du SLOS chez les garçons en raison des anomalies des OGE qui sont un point d'appel clinique fort.

Cette affection autosomique récessive est causée par un déficit de l'enzyme 7-déhydrocholestérol (7-DHC) réductase, codée par le gène *DHCR7* qui est situé sur le bras long du chromosome 11 (11q13.4). La 7-DHC réductase catalyse la réduction de la liaison Δ^7 du 7-déhydrocholestérol et du 7-déhydrodesmostérol. Ces stérols sont les intermédiaires finaux de la voie de biosynthèse du cholestérol (cf. annexe 1). Une déficience de cette enzyme entraîne une accumulation de 7-DHC et 8-DHC et une cholestérolémie totale qui peut être diminuée (Tint et al., 1994).

Le SLOS est caractérisé par :

- Des anomalies squelettiques : syndactylie des orteils 2-3 (signe le plus fréquent, 95% des patients), rhizomélie (membres courts), polydactylie post-axiale, pouce court et proximement implanté ;
- Une morphologie faciale particulière : front étroit, rétrécissement bitemporal, épicanthus, ptosis, micrognathie, nez court, narines antéversées, oreilles bas implantées, fente labio-palatine (Witsch-Baumgartner et Lanthaler, 2015) ;
- Une microcéphalie (rencontrée chez 80% des patients SLOS) ;
- Un retard de croissance prénatal et postnatal ;
- Un retard neurodéveloppemental avec trouble du développement intellectuel modéré à sévère ;
- Des anomalies des OGE masculins : hypospadias et micropénis (pour 70% d'entre eux) ;
- Des malformations cérébrales : agénésie du corps calleux, holoprosencéphalie, hamartome hypothalamique ;
- Des anomalies ophtalmologiques : cataracte, strabisme, nystagmus ;
- Une photosensibilité ;
- Des anomalies gastro-intestinales : difficultés d'alimentation, RGO, sténose du pylore, malrotation et aganglionose colique ;
- Des anomalies endocriniennes (hypocalcémie, hyperkaliémie, hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne) ;
- Des malformations cardiaques : CIA, CIV, CAV, persistance du canal artériel ;
- Des malformations pulmonaires (troubles de la segmentation) ;
- Des malformations urinaires et rénales.

Historiquement, deux types de SLOS ont été décrits selon la gravité du phénotype clinique : le type I moins sévère et le type II associé à un décès dans l'enfance. Avec la découverte de la physiopathologie et de la génétique qui sous-tend cette maladie, cette classification a été abandonnée au profit de la description d'un continuum phénotypique allant des formes modérées (morphologie faciale caractéristique et troubles des apprentissages) à des formes

sévères (malformations multiples avec pronostic vital engagé), avec de nombreuses formes intermédiaires (Cunniff et al., 1997).

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

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

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie), en concertation avec les médecins spécialistes, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste et pour la rédaction du certificat médical à joindre au dossier MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées).

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

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

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la HAS et de la FSMR AnDDI-Rares (<http://anddi-rares.org>).

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1. Objectifs

- ⇒ Évoquer le diagnostic de SLOS ;
- ⇒ Confirmer le diagnostic ;
- ⇒ Assurer un bilan initial, identifier les comorbidités et apprécier la sévérité ;
- ⇒ Délivrer une information précise sur la pathologie et donner un conseil génétique ;
- ⇒ Préciser la prise en charge thérapeutique : médicale, paramédicale, éducative et sociale ;
- ⇒ Informer la famille sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et d'un suivi régulier, et organiser ce suivi.

3.2. Professionnels impliqués dans le diagnostic et le suivi

L'évaluation initiale est le plus souvent coordonnée par un généticien clinicien ou un pédiatre d'un centre de référence ou de compétence de la filière AnDDI-Rares, G2M ou DéfiScience en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant. Selon les complications associées pourront intervenir d'autres spécialistes : neuropédiatre/neurologue, cardiologue/chirurgien cardiaque, gastro-entérologue, chirurgien viscéral, néphrologue/urologue, ophtalmologue, ORL, endocrinologue, pédopsychiatre/psychiatre, orthopédiste, hémato-immunologue, médecin de rééducation fonctionnelle, dentiste/orthodontiste, ...

La majorité des individus porteurs d'un SLOS présente un retard global des acquisitions puis un trouble du développement intellectuel. Différents professionnels paramédicaux devront être sollicités pour la réadaptation du patient afin d'optimiser ses apprentissages : kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, psychologue, éducateur spécialisé, ergothérapeute, orthoptiste, infirmier, assistant social, etc.

La prise en charge repose le plus souvent sur une coopération pluridisciplinaire et pluri professionnelle dont la coordination revient au pédiatre, au généticien, au neuropédiatre, au métabolicien ou au médecin généraliste, selon l'âge et la symptomatologie du patient.

3.3. Présentation clinique

3.3.1. Résumé syndromique

Il n'existe pas de critère diagnostique clinique formel ou de score clinique publié pour le SLOS. Le diagnostic est généralement suspecté devant une morphologie faciale typique et une syndactylie, associées à des malformations (notamment des OGE chez les garçons), à un retard de croissance (pré et/ou postnatal) et/ou à un trouble neurodéveloppemental.

Les caractéristiques cliniques les plus fréquemment associées au SLOS sont :

- Une syndactylie des orteils 2-3 ;

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

- Une morphologie faciale caractéristique, avec microcéphalie et anomalies du développement des arcs branchiaux (micrognathie, fente palatine, luvette bifide) ;
- Un retard de croissance (intra-utérin, souvent sans récupération en postnatal) ;
- Un retard neurodéveloppemental (le retard moteur tend à être récupéré car l'hypotonie initiale s'améliore avec l'augmentation de la masse musculaire) ;
- Un trouble du développement intellectuel ;
- Un syndrome malformatif avec de possibles atteintes cardiaques, cérébrales, ophtalmologiques, gastro-intestinales, rénales et génitales ;
- Des anomalies endocriniennes ;
- Des infections récurrentes ;
- Une constipation opiniâtre, un RGO et des difficultés alimentaires (notamment en période néonatale et dans l'enfance) ;
- Une scoliose et des pieds bots.

Un sur-risque de décès dans l'enfance, et particulièrement dans les 2 premières années de vie est constaté. En effet, nonobstant le fait qu'il n'existe pas de chiffres récents sur l'espérance de vie dans le SLOS, Johnson a constaté que 27 % des cas de sa série sont décédés avant l'âge de 2 ans, sans qu'aucune analyse des causes de décès ne soit fournie (Johnson, 1975). Le pourcentage exact de létalité précoce reste donc incertain mais l'espérance de vie dans le SLOS est largement déterminée par la gravité des malformations et la qualité des soins de support et non par un processus dégénératif intrinsèque ou une toxicité biochimique en soi (Kelley et Hennekam, 2000). Le risque de décès semble plus important lorsque le patient présente des anomalies électrolytiques (hyperkaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie), une entérocolite nécrasante, des épisodes de type sepsis à répétition et des anomalies de la ligne médiane, des anomalies branchiales et cardiaques (Donoghue et al., 2018). Il existe un score de sévérité clinique créé par Bialer et al (1987) et adapté par Kelley et Hennekam (2000) qui se concentre sur les conséquences phénotypiques de la perturbation des processus cholestérol-dépendants au cours du développement précoce (cf. annexe 2).

Par ailleurs, une concentration plasmatique de cholestérol inférieure à 1 mmol/L est associée à un phénotype plus sévère, notamment pour les formes cardiaques, et une concentration inférieure à 0,35 mmol/L semble être associée à un décès précoce (Donoghue et al., 2018, Tint et al., 1995).

A noter qu'il existe une variabilité phénotypique au sein du SLOS. En effet, le spectre phénotypique est large, allant de la mort fœtale in utero (MFIU) à des formes paucisymptomatiques diagnostiquées à l'âge adulte (syndactylie associée à des difficultés d'apprentissage et troubles du comportement).

3.3.2. Particularités de la période néonatale et de la première année de vie

La présentation à la naissance comporte généralement :

- Un retard de croissance global ;
- Une microcéphalie ;
- Un ptosis ;
- Des particularités morphologiques faciales (cf. détails en 3.3.3).

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Les complications possibles à la naissance sont :

- Une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine avec une hypoxie ou une cyanose ;
- Des difficultés de succion et d'alimentation ;
- Une hypotonie (d'origine centrale, mais aussi liée à une hypotrophie musculaire congénitale).

Le retard neurodéveloppemental global devient évident dès la première année de vie. Au cours de la deuxième année, la masse et le tonus musculaire s'améliorent souvent, et la force et le tonus musculaire sont généralement normaux chez les enfants atteints du SLOS plus âgés.

Des infections respiratoires et intestinales récurrentes sont rapportées au cours des premières années. Une immunodéficience peut exister dans les formes sévères. Toutefois, elle reste exceptionnelle par rapport aux autres symptômes. Quelques cas de cataracte congénitale ont aussi été décrits (Kelley et Hennekam, 2000).

3.3.3. Particularités morphologiques cranio-faciales

Plus de 50% des patients atteints du SLOS présentent des particularités morphologiques cranio-faciales, plus ou moins évidentes et évocatrices (cf. annexe 3). Ces caractéristiques comprennent :

- Un rétrécissement bitemporal ;
- Un épicanthus ;
- Des fentes palpébrales orientées vers le bas et en dehors ;
- Une ensellure nasale large ;
- Un nez court ;
- Des narines antéversées ;
- Des oreilles bas implantées et orientées postérieurement ;
- Un ptosis ;
- Un cou court ;
- Une micrognathie ;
- Une fente palatine ;
- Une lèvre bifide.

(Donoghue et al., 2018 ; Cassidy et Allanson, 2005).

Une petite fontanelle peut, plus rarement, être constatée.

3.3.4. Troubles du neurodéveloppement

Tous les patients présentent un retard du neurodéveloppement, d'intensité variable selon la gravité de la pathologie. En effet, le développement de la barrière hémato-encéphalique se ferait vers 12-18 SA, rendant le développement du cerveau embryonnaire/fœtal dépendant de la synthèse endogène du cholestérol. Les différents défauts enzymatiques connus le long de la voie de biosynthèse du cholestérol, et notamment le SLOS, entraînent une multitude de troubles neurodéveloppementaux et comportementaux ainsi que des anomalies structurelles du SNC.

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

La plupart des patients atteints de SLOS présente un trouble du développement intellectuel variable (généralement modéré à sévère) (Nowaczyk et Wassif, 1993, update 2020), bien qu'un quotient intellectuel (QI) limite à normal ait rarement été rapporté (Kanungo et al., 2013). De rares cas d'épilepsie ont pu être décrits chez certains patients (Ryan et al., 1998 ; Kelley et al., 2000). Elle n'est pas plus fréquente chez les patients atteints de SLOS comparativement à la population générale, ce qui n'en fait pas un signe clinique typique de ce syndrome.

3.3.4.1. Acquisitions neuromotrices

Une hypotonie est souvent présente dans le SLOS pendant la petite enfance, en lien avec une hypotrophie musculaire congénitale mais aussi d'origine centrale. Elle peut être initialement sévère mais la masse et le tonus musculaire s'améliorent généralement par la suite. Néanmoins, une hypertonie extrapyramidale peut survenir plus tard dans l'enfance et entraîner des problèmes articulaires et squelettiques (Kelley et Hennekam, 2000).

Sur le plan du langage, il existe fréquemment un retard significatif du langage réceptif et expressif (Coupe et al., 2023).

3.3.4.2. Comportement/Troubles psychiatriques

Les troubles du comportement sont très fréquents avec notamment des automutilations répétées (89 % des cas), des morsures (54 %), des enfants qui se cognent la tête (48 %), et des stéréotypies à type d'opisthokinésie (54%) (Tierney et al., 2001). Des TSA sont diagnostiqués chez plus de la moitié des patients ayant un SLOS (Tierney et al., 2006), associés à une hyperréactivité sensorielle, une dérégulation du tempérament, des troubles du sommeil et des déficits sociaux et de communication (Diaz-Stransky et Tierney, 2012).

Sur le plan psychiatrique, une dérégulation affective peut être observée dès l'enfance et se manifester par des symptômes dépressifs ou psychotiques chez les adultes, avec un risque accru de suicide (Lalovic et al., 2004).

3.3.5. Sommeil

La majorité des patients atteints du SLOS présente une perturbation globale du sommeil (Zarowski et al., 2011), avec des problèmes de sommeil spécifiques : une diminution de la durée du sommeil et une augmentation du délai d'endormissement notamment (Freeman et al., 2016).

3.3.6. Croissance

Un retard de croissance prénatal et postnatal, associé à une microcéphalie, est quasi constant chez les sujets atteints d'un SLOS (Nowaczyk et Wassif, 1998, update 2020).

En effet, les paramètres de naissance (taille, poids et périmètre crânien (PC)) sont significativement inférieurs à ceux de la population générale, surtout pour le poids et le PC. La microcéphalie peut résulter d'une carence en cholestérol dans le cerveau en développement. En effet, elle est plus marquée chez les patients ayant une concentration de 7-DHC plus élevée (et un cholestérol total plus faible) (Róźdżyńska-Świątkowska et al., 2021).

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Par ailleurs, la croissance post-natale est plus lente que pour la population générale, avec fréquemment des courbes de croissance individuelle inférieures au 3^{ème} percentile. Il est donc recommandé de comparer aux courbes de croissance spécifiques aux individus porteurs de cette pathologie (cf. annexe 4). Contrairement à celles d'un enfant en pleine croissance avec une progression exponentielle au début de l'enfance suivie d'un plateau de croissance avec le temps, les courbes de ces patients évoluent de manière plus linéaire avec l'âge (Lee et al., 2012).

3.3.7. Malformations congénitales et atteintes par systèmes

3.3.7.1. Anomalies squelettiques

La syndactylie des orteils 2-3 est le signe le plus fréquent chez les patients atteints du SLOS, il est quasi constant mais n'est pas spécifique de la pathologie. On retrouve plus rarement une rhizomélie (membres courts), une polydactylie post-axiale des pieds et des mains, et des pouces courts proximement implantés (Nowaczyk et Wassif, 1998, update 2020). Des pieds bots bilatéraux sont mis en évidence chez plus d'un tiers des patients. Des atteintes de type scoliose et retard d'ossification ont été décrites de manière plus exceptionnelle (Donoghue et al., 2018).

3.3.7.2. Anomalies génitales et rénales

Deux tiers des garçons atteints d'un SLOS ont un hypospadias et/ou un micropénis (Donoghue et al., 2018). Les anomalies génitales sont plus rares chez les filles (25 % des cas) : utérus bicorne, hypertrophie ou hypoplasie des petites lèvres et du sinus urogénital (Goldenberg et al., 2003).

Par ailleurs, l'incidence des anomalies rénales chez les patients présentant un SLOS biochimiquement prouvé est de 43 % (Kelley et Hennekam, 2000). Les malformations les plus courantes sont l'hypoplasie rénale, uni ou bilatérale, et l'agénésie rénale unilatérale (Nowaczyk et al., 2003; Quelin et al., 2012; Schoner et al., 2020), les kystes rénaux corticaux, l'hydronéphrose et l'ectopie rénale (Cherstvoy et al., 1975). Les atteintes rénales semblent donc essentiellement malformatives.

3.3.7.3. Anomalies cérébrales

La microcéphalie est quasi constante dans le SLOS (Goldenberg et al., 2003). Elle peut être associée à des anomalies cérébrales dans la moitié des cas : dilatation des ventricules, hypoplasie ou agénésie du corps calleux. D'après Cherstvoy et al. (1984), l'agénésie du corps calleux est l'anomalie cérébrale la plus fréquente dans le SLOS. On peut aussi retrouver une hypoplasie cérébelleuse, parfois accompagnée d'une hypoplasie sévère ou d'une aplasie du vermis (Witsch-Baumgartner et Lanthaler, 2015). Plus rarement, les patients peuvent présenter des lobes frontaux hypoplasiques (Tomaraei et al., 1993), des lipomes hypophysaires (Herman et al., 1993), ou des hamartomes hypophysaires (Quelin et al., 2012). Diverses formes d'holoprosencéphalie surviennent dans environ 5 % des cas (Kelley et al., 1996).

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

3.3.7.4. Anomalies ophtalmologiques

Un quart des patients atteints de SLOS présentent des manifestations ophtalmologiques comme des glaucomes, des cataractes (congénitales et parfois postnatales), une atrophie optique et une hypoplasie du nerf optique (Atchaneeyasakul et al., 1998; Goldenberg et al., 2003) mais aussi un strabisme. Le ptosis et l'épicanthus sont présents chez 2/3 des patients (Goldenberg et al., 2003). Une dysfonction rétinienne peut apparaître chez les patients avec SLOS, en raison d'une cinétique de phototransduction plus lente, sans déficience visuelle associée (Elias et al., 2003). En effet, la vision est généralement normale chez ces personnes.

3.3.7.5. Anomalies auditives

Plus de la moitié des patients présentent un trouble auditif uni ou bilatéral. Une surdité de transmission légère à moyenne est la présentation clinique la plus fréquente, mais la surdité peut également être neurosensorielle (Zalewski et al., 2021). Par ailleurs, les réponses auditives du tronc cérébral (dysfonctionnement rétrocochléaire) sont anormales chez un quart des patients (Zalewski et al., 2021).

3.3.7.6. Anomalies cutanées

La photosensibilité, éruption et érythème photo-induit, est très fréquente dans cette pathologie. L'accumulation plasmatique de 7-DHC augmente la formation de radicaux libres et de prostaglandine E2 induites par les UVA, favorisant l'oxydation des lipides membranaires, ce qui pourrait expliquer cette photosensibilité accrue (Valencia et al., 2006, Babes et al., 2017). De l'eczéma peut également apparaître chez les patients (Koczok et al., 2021).

3.3.7.7. Anomalies gastro-intestinales

Les difficultés alimentaires sont constantes, avec parfois la nécessité d'une nutrition entérale les premiers mois (Goldenberg et al., 2003). En effet, il existe une motilité gastro-intestinale anormale se manifestant par des vomissements et des reflux récurrents, associée à un apport alimentaire très sélectif en raison de la sensibilité orale, avec un évitement de goûts et de textures spécifiques. Cette anomalie contribue probablement à une mauvaise croissance (Merkens et al., 2014). La constipation est également très fréquente et peut persister au-delà de la période néonatale et de l'enfance, jusqu'à l'âge adulte.

Une sténose du pylore, une aganglionose colique et une malrotation intestinale sont également décrites dans le SLOS (Bianconi et al., 2015).

Les maladies cholestatiques hépatiques transitoires, ou plus rarement mortelles, sont également retrouvées chez les patients atteints d'un SLOS (Kelley et al., 2000). Rossi et al. (2005) suggèrent que la dysfonction hépatique est sous-estimée. D'après leurs travaux, cette dernière concernerait 16 % des cas. Histologiquement, il est retrouvé une augmentation de la pigmentation ferreuse dans les cellules hépatiques comme dans les troubles peroxysomaux (Ness et al., 1997).

Par ailleurs, une hyperplasie des cellules des îlots pancréatiques a été rapportée dans des SLOS sévères (McKeever et Young, 1990). Les concentrations d'insuline et de glucagon semblent normales dans les îlots, alors que les quantités de somatostatine sont très réduites, par rapport aux témoins normaux du même âge. Les conséquences cliniques ne sont pas

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

claires mais il est probable que les fonctions endocrines du pancréas soient perturbées, notamment en situation de stress (Cherstvoy et al., 1984).

3.3.7.8. Anomalies endocriniennes

Parce que le cholestérol est un précurseur des hormones stéroïdes (dont le cortisol, l'aldostérone et la testostérone), des problèmes endocriniens (y compris des anomalies électrolytiques, des hypoglycémies et une hypertension) peuvent être observés (Nowaczyk et al., 2001). En effet, un déficit de la synthèse de l'aldostérone se manifeste généralement par une hyponatrémie et une hyperkaliémie lors de stress hormonaux additionnels (infections notamment). La prévalence réelle de l'insuffisance surrénalienne dans le SLOS n'est pas connue. Le dysfonctionnement surrénalien pourrait être plus répandu chez les nourrissons les plus gravement touchés et devrait être évalué chez tous ceux qui sont suspectés d'avoir un SLOS. Le dépistage de l'insuffisance surrénalienne ainsi que de l'hypoparathyroïdie, et de l'hypothyroïdie devrait être effectué systématiquement chez les patients diagnostiqués précocement avec un SLOS et un traitement adéquat devrait être prescrit en cas de déficit endocrinien (Donoghue et al., 2018). Des hypoglycémies peuvent également être observées dans les SLOS graves dues à une insuffisance surrénalienne. Ces anomalies endocriniennes augmentent significativement la morbi-mortalité du SLOS dans cette population de patients atteints de formes sévères (Bianconi et al., 2015). Il ne semble pas y avoir de signe d'insuffisance surrénalienne chez les individus légèrement à modérément atteints (Bianconi et al., 2011).

De même, seuls les individus sévèrement atteints peuvent présenter des signes de carence en acides biliaires (ictère, urines foncées, selles décolorées, hépatomégalie) en période néonatale (Steiner et al., 2000).

3.3.7.9. Malformations cardiopulmonaires

L'étude d'une cohorte de fœtus porteurs d'un SLOS a mis en évidence une fréquence de 90% de malformations cardiaques : 70% avaient un canal atrio-ventriculaire (CAV), 10% une communication interventriculaire (CIV), et 10% une dysplasie valvulaire pulmonaire (Quelin et al., 2012).

Goldenberg et al. (2003) retrouvaient 61% de malformations cardiaques, souvent multiples et qui engageaient le pronostic vital dans deux tiers des cas : un défaut septal (pour 41 % des patients porteurs d'un SLOS), une persistance du canal artériel (30 %), un canal atrio-ventriculaire (14 %), une coarctation de l'aorte (12 %), un retour veineux pulmonaire anormal (3 %) (Digilio et al., 2003), un retour veineux cave dans le sinus coronaire (3 %) (Lin et al., 1997).

Des malformations pulmonaires à type d'hypoplasie pulmonaire et d'anomalie de la segmentation, étaient également présentes dans 17 % des cas (Goldenberg et al. 2003) et étaient associées à des formes graves de SLOS. Une cohorte anténatale (Quelin et al., 2012) rapporte un défaut de segmentation pulmonaire chez 90% des fœtus et décrit un cas de malformation adénomateuse pulmonaire chez un fœtus.

3.4. Circonstances de découverte / Confirmation diagnostique

3.4.1. En post-natal

Ce syndrome peut être évoqué :

- Précocement devant un tableau malformatif ;
- Devant des troubles neurodéveloppementaux ;
- Et devant un retard de croissance avec une microcéphalie.

L'association d'un de ces signes avec une syndactylie 2-3, une dysmorphie caractéristique et des anomalies des OGE chez les garçons renforcent la suspicion diagnostique.

Le diagnostic biologique se base sur la présence de concentrations de 7-DHC plasmatiques ou tissulaires très élevées, mesurées devant un tableau clinique compatible avec un SLOS. Les dosages biochimiques ont aussi une valeur pronostique : les concentrations circulantes des précurseurs du cholestérol sont fortement corrélées à la précocité et à la sévérité du SLOS. Dans les formes peu sévères ou frustes de SLOS où la concentration de 7-DHC est parfois peu élevée, le diagnostic peut être affiné par le dosage du 8-DHC par spectrométrie de masse et l'augmentation du rapport (7-DHC + 8-DHC)/cholestérol. Le cholestérol total sérique est habituellement bas et peut être un élément d'orientation, mais sa diminution peut être sous-évaluée en raison de l'interférence du 7-DHC et 8-DHC sur les méthodes usuelles de dosage du cholestérol. De plusieurs laboratoires français, de Biochimie hautement spécialisée labellisés LBMR (Laboratoire de Biologie Médicale de Référence) ou non, effectuent ces dosages. Ils sont listés en annexe 8.

L'analyse moléculaire du gène *DHCR7* permet de confirmer le diagnostic si des variants bialléliques pathogènes ou probablement pathogènes sont retrouvés. Elle peut être réalisée de manière ciblée, dans le cadre de panels (panel des gènes impliqués dans les anomalies du métabolisme des stérols ou panels par porte d'entrée clinique) ou dans le cadre d'une étude pangénomique (séquençage d'exome ou de génome). Dans ces derniers cas, le dosage du 7-DHC pourra être réalisé secondairement pour conforter le diagnostic. Les laboratoires français proposant le diagnostic en Génétique Constitutionnelle anténatale ou post-natale du SLOS, labellisés LBMR ou non, sont listés en annexe 8.

Plus de 300 variants pathogènes ou probablement pathogènes sont décrits dans les bases de données internationales. Tous les patients rapportés dans la littérature sont inclus dans une base de données *DHCR7* de LOVD (<http://databases.lovd.nl/shared/genes/DHCR7>), la base de données ClinVar étant plus spécifiquement orientée vers l'interprétation globale des données en génétique moléculaire (<https://ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=dhcr7%5Bgene%5D&redir=gene>). L'étude en génétique moléculaire permet, en outre, de donner un conseil génétique aux apparentés et aux parents après diagnostic chez un cas index de SLOS dans la famille.

3.4.2. SLOS à révélation prénatale

Le diagnostic prénatal du SLOS peut être évoqué en cas de signes échographiques évocateurs, le plus souvent après la 20^{ème} semaine d'aménorrhée (principalement un retard de croissance associé à des anomalies génitales chez un fœtus de sexe masculin, des

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

anomalies des extrémités et/ou des malformations cardiaques) (Goldenberg et al., 2004), éventuellement avant si d'importantes malformations squelettiques et cérébrales sont présentes (polydactylie, holoprosencéphalie). Une histoire de fausses couches répétées ou de morts fœtales in utero peut renforcer cette hypothèse diagnostique.

Il peut être confirmé soit par les dosages biochimiques du 7-DHC et du 8-DHC dans le liquide amniotique, soit par l'analyse moléculaire, ciblée ou non, du gène *DHCR7*. De plus, les mesures de stéroïdes (prégnanetriol, 7-déhydroprégnanetriol, 8-déhydroprégnanetriol, estriol et 8-déhydroestriol) dans l'urine ou dans le sérum maternel par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) constitueraient une technique fiable et non invasive entre 14 et 22 semaines de gestation. Elle n'est pas utilisée en France, mais serait toutefois une alternative aux prélèvements invasifs et permettrait un diagnostic peu coûteux, rapide et fiable (Jezela-Stanek et al., 2020). Actuellement, devant des signes d'appel échographiques, le dosage du 7-DHC dans le liquide amniotique est réalisé en 1^{ère} intention.

Par ailleurs, il faut penser à la prise de psychotropes (Aripiprazole, Trazodone) chez la mère pendant la grossesse. En effet, un point de vigilance est à préciser : ces substances sont des tératogènes avérées sur modèle expérimental murin, et peuvent être à l'origine d'un syndrome malformatif de type SLOS, car passant les barrières placentaire et hémato-encéphalique au cours de la gestation. D'où l'importance de s'enquérir de l'exposition maternelle à ces agents, devant une suspicion de SLOS à révélation anténatale (Genaro-Mattos et al., 2019).

3.5. Diagnostics différentiels

Caractéristiques des diagnostics différentiels du SLOS				
Gène(s)	Diagnostic différentiel	Mode de transmission	Chevauchement avec le SLOS	Différences avec le SLOS
Autres troubles de la biosynthèse des stérols				
<i>SC5D</i>	Lathostérolose (OMIM 607330)	AR	- Fente palatine - Syndactylie des orteils 2-3 - Stéatose hépatique - Microcéphalie - Front étroit	- Anomalies hématologiques - 7-DHC normal - Elévation du lathostérol
<i>DHCR24</i>	Dermostérolose (OMIM 602398)	AR	- Anomalies des organes génitaux - Fente palatine - Microcéphalie (ou macrocéphalie) - Drainage veineux pulmonaire anormal	- Ostéosclérose généralisée - Nodules gingivaux - Crête nasale hypoplasique - Macrocéphalie - Membres courts - Crêtes alvéolaires épaisses - 7-DHC normal - Elévation du desmostérol

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Caractéristiques des diagnostics différentiels du SLOS				
Gène(s)	Diagnostic différentiel	Mode de transmission	Chevauchement avec le SLOS	Différences avec le SLOS
<i>FDFT1</i>	Déficit en squalène synthase (OMIM 618156)	AR	- Syndactylie des orteils 2-3 - Retard de développement et déficience intellectuelle - Dysmorphie faciale - Anomalies des organes génitaux - Malformations du cerveau - Malformations cardiaques congénitales - Autisme	- 7-DHC normal - Elévation du farnésol plasmatique - Profil des acides organiques urinaires : élévation du méthylsuccinate, du mévalonate lactone, des acides dicarboxyliques à chaîne ramifiée saturés et insaturés
<i>EBP*</i>	Syndrome MEND (OMIM 300960)	XL	- Hypoplasie médio-faciale - Front étroit - Ptosis - Syndactylie des orteils 2-3 - Polydactylie post axiale	- Syndactylie des doigts 4-5 - Camptodactylie - Scoliose - Hypopigmentation de la peau - 7-DHC normal - Elévation 8-DHC
Autres pathologies				
<i>B9D1</i> <i>B9D2</i> <i>CC2D2A</i> <i>CEP290</i> <i>KIF14</i> <i>MKS1</i> <i>NPHP3</i> <i>RPGRIP1L</i> <i>TCTN2</i> <i>TMEM107</i> <i>TMEM216</i> <i>TMEM231</i> <i>TMEM67</i>	Syndrome de Meckel (OMIM PS249000)	AR	- Polydactylie	- Maladie rénale kystique - Encéphalocèle
<i>BRAF</i> <i>KRAS</i> <i>LZTR1</i> <i>MAP2K1</i> <i>NRAS</i> <i>PTPN11</i> <i>RAF1</i> <i>RIT1</i> <i>SOS1</i>	Syndrome de Noonan (OMIM PS163950)	AD ou AR selon le gène	- Cou large - Retard de croissance - Hypospadias	- Fentes palpébrales inclinées en bas et en dehors - Sténose pulmonaire

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Caractéristiques des diagnostics différentiels du SLOS				
Gène(s)	Diagnostic différentiel	Mode de transmission	Chevauchement avec le SLOS	Différences avec le SLOS
<i>GLI3</i>	Syndrome de Pallister-Hall (OMIM 146510)	AD	- Polydactylie - Hamartome hypothalamique	- Fentes laryngées postérieures - Luvette bifide
Base moléculaire inconnue	Syndrome de Dubowitz (OMIM 223370)	Hypothèse : AR	- Retard de croissance - Microcéphalie - Syndactylie des orteils 2-3 - Déficience intellectuelle - Anomalies des organes génitaux	- Eczéma - Déficit immunitaire - Blépharophimosis

* Le gène *EBP* est également impliqué dans une maladie dominante liée à l'X (habituellement létale chez les garçons), la chondrodysplasie ponctuée dominante liée à l'X ou syndrome de Conradi-Hunermann-Happle, dont le tableau clinique est caractérisé par des anomalies squelettiques (chondrodysplasie ponctuée) et dermatologiques (érythrodermie ichtyosiforme) au premier plan.

D'autres étiologies, partageant moins de similitudes cliniques que les diagnostics différentiels précédemment cités, doivent également être évoquées en seconde intention devant la suspicion d'un SLOS :

- Trisomie 13 (holoprosencéphalie, fente labiale et palatine, malformations cardiaques, polydactylie) et pseudotrisomie 13 (OMIM 264480 ; holoprosencéphalie, polydactylie) ;
- Syndrome de Nguyen (OMIM 609643 ; dysmorphie faciale, syndactylie des 2-3 orteils, retard de croissance, faible concentration de cholestérol plasmatique).

A noter que certains psychotropes couramment prescrits et précédemment cités, l'Aripiprazole (antipsychotique) et la Trazodone (antidépresseur), sont de puissants inhibiteurs de la 7-DHC réductase, induisant des élévations des concentrations circulantes de 7-DHC et de 8-DHC comparables à celles observées dans le SLOS. La prise régulière de ces psychotropes a été rapportée comme cause de diagnostics biochimiques faussement positifs de SLOS, y compris chez des patients adultes présentant des troubles neurodéveloppementaux (KIM et al., 2016) ou des symptômes malformatifs évocateurs de SLOS (Hall P et al., 2013).

3.6. Évaluation initiale / Recherche de comorbidités / Évaluation du pronostic

A moduler en fonction de l'âge au diagnostic.

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Organe/Système	But de l'évaluation	Détails de l'évaluation
Développement staturo-pondéral	Recherche d'un retard/ralentissement de la croissance	Mesure de la taille, du poids, du PC Courbes de croissance spécifiques de la pathologie (cf. annexe 5) Recherche de carence vitaminique
Cardiovasculaire	Recherche d'une malformation cardiaque	Consultation de cardiologie, ECG, échographie cardiaque
Pulmonaire	Recherche de malformations pulmonaires (hypoplasie pulmonaire, anomalie de la segmentation)	Consultation en pneumologie et radiologie pulmonaire voire scanner thoracique si signes cliniques
Digestif	Recherche d'une atteinte gastro-intestinale	Échographie abdomino-pelvienne et bilan hépatique. Consultation de gastroentérologie si nécessaire
	Recherche d'une histoire de constipation	Consultation de gastroentérologie si nécessaire
	Évaluation des troubles de l'oralité	Évaluation par orthophoniste/kinésithérapeute/ergothérapeute Évaluation complémentaire par psychologue spécialisé peut être nécessaire

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Organe/Système	But de l'évaluation	Détails de l'évaluation
Neurologiques – Cognition	Malformations cérébrales	IRM cérébrale
	Évaluation du neurodéveloppement (évaluation motrice, cognitive et du langage)	Bilan psychomoteur, orthophoniste, ergothérapie Évaluation fonctionnelle en psychologie/neuropsychologie pour préciser l'orientation et le projet individualisé avec la mise en place d'adaptations de la scolarité et / ou orientation en établissement médico-social (SESSAD, PMO, IME...)
	Recherche de troubles du sommeil	Consultation en centre spécialisé du sommeil et / ou avis neuropédiatrique et polysomnographie si nécessaire
Psychiatrique	Recherche de troubles du comportement	Évaluation par un(e) (neuro)psychologue ou un pédopsychiatre, éducateur spécialisé (en lien avec les autres acteurs de prise en charge)
Génital	Recherche d'une malformation des OGE	Examen physique des organes génitaux externes Echographie pelvienne si nécessaire En cas d'anomalies génitales externes, envisager une imagerie pelvienne pour évaluer les structures internes (par exemple, cryptorchidie, structures müllériennes). Consultation de chirurgie viscérale/ urologie si nécessaire

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Organe/Système	But de l'évaluation	Détails de l'évaluation
Rénal	Recherche d'une malformation rénale	Échographie abdomino-rénale
Ophtalmologique	Recherche d'une atteinte visuelle et d'une dysfonction rétinienne	Consultation d'ophtalmologie
Ostéoarticulaire	Recherche de malformation de membres, de scoliose	Radiographies et consultation d'orthopédie si présente(s)
Endocrinologique	Rechercher une insuffisance surrénalienne	Doser natrémie, kaliémie et glycémie. Consultation en endocrinologie si bilan biologique anormal +/- cortisol à 8h, test au Synacthène
Cutané	Recherche d'une photosensibilité	Consultation de dermatologie si présente

3.7. Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être faite au cours d'une consultation dédiée, dans un environnement adapté et, de préférence, en présence des deux parents ou des tuteurs. Elle associe le prescripteur de l'analyse moléculaire qui a permis de poser ou de confirmer le diagnostic, un expert du SLOS, si le prescripteur ne l'est pas lui-même et, en fonction du contexte, une autre personne de l'équipe (psychologue, conseiller en génétique, infirmière, etc.).

Elle comprend une information générale :

- Sur les résultats d'examens génétiques, biologiques et/ou paracliniques ;
- Sur la maladie, ses principaux symptômes et les complications associées ;
- Sur les possibilités de prise en charge multidisciplinaire et la nécessité d'un suivi régulier ;

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

- Sur le mode de transmission et le conseil génétique qui devront être abordés bien que cela puisse être fait de façon plus détaillée dans un second temps.

L'intervention d'un(e) psychologue est recommandée, soit pendant la consultation d'annonce, soit immédiatement après et dans le cadre du suivi.

Une consultation à distance avec le médecin et/ou un suivi psychologique peuvent être proposés.

Les coordonnées d'associations de patients sont remises à la famille.

Si le patient ne bénéficiait pas déjà d'une prise en charge à 100 % (ALD) et d'une reconnaissance de son handicap auprès de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH), ces démarches devront être faites pour que les frais occasionnés par le suivi médical, les examens complémentaires et la rééducation soient intégralement remboursés par la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) et que le patient et sa famille puissent bénéficier de prestations complémentaires étant donné l'impact social de la pathologie.

3.8. Génétique du SLOS

3.8.1. Conseil génétique

Le SLOS est une maladie autosomique récessive. Ainsi, toutes les familles devraient être orientées vers un service de génétique. Le risque de récurrence du SLOS est de 25 % à chaque conception pour un couple dans lequel chacun des deux parents est hétérozygote pour un variant pathogène ou probablement pathogène. Un diagnostic prénatal moléculaire est envisageable par biopsie de trophoblaste ou amniocentèse, et plus récemment par diagnostic prénatal non invasif (DPNI) dans le sang maternel si le variant paternel est différent du variant maternel et n'est pas retrouvé dans le sang maternel (DPNI d'exclusion). Un parcours de diagnostic préimplantatoire peut aussi être proposé afin que l'embryon implanté ne soit pas porteur des 2 variants et, ainsi, ne soit pas atteint de SLOS.

L'enquête familiale permet d'identifier les apparentés hétérozygotes et de préciser le risque de récurrence, ainsi que certaines situations de pharmacogénétique. L'enquête familiale est justifiée par la très haute prévalence de certains variants dans la population française. Le variant c.964-1G>C a une prévalence pouvant atteindre 1/100 (Witsch-Baumgartner et al., 2008). La détection des porteurs hétérozygotes par des techniques moléculaires doit être réservée aux adultes ou aux mineures enceintes ou envisageant une grossesse, selon les recommandations actuellement publiées (Dépistage d'hétérozygotes en population générale: de la génétique à l'éthique, D. STOPPA. LYONNET, réalités pédiatriques # 170_Mai 2012). En cas de projet parental, si une personne se sait porteuse d'un variant pathogène de *DHCR7* (antécédents familiaux de SLOS), un conseil génétique est proposé pour discuter de tester le conjoint afin de connaître leur risque d'avoir un enfant malade et de débiter, si le couple le souhaite, un parcours de PMA avec diagnostic préimplantatoire ou un diagnostic anténatal ciblé sur le/les variant(s) familial(aux).

Il est important de préciser que certains psychotropes couramment prescrits, notamment l'Aripiprazole (antipsychotique) et le Trazodone (antidépresseur), sont de puissants inhibiteurs

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

de DHCR7 passant les barrières placentaire et hémato-encéphalique. Il a été démontré expérimentalement sur des modèles murins hétérozygotes de SLOS et sur des fibroblastes de sujets porteurs hétérozygotes de variants causaux de SLOS, que leurs effets inhibiteurs se traduisent par une élévation des concentrations circulantes de 7-DHC et 8-DHC comparables à celles des sujets homozygotes atteints de SLOS (Korade Z et al. 2017; Genaro-Mattos TC et al. 2019). De plus, s'il n'existe actuellement aucune donnée de mise en garde des RCP sur l'utilisation de ces psychotropes au cours de la grossesse en population générale, il semble légitime d'informer les patients hétérozygotes sur le risque tératogène de ces agents, d'autant plus élevé que l'enfant à naître est aussi hétérozygote. Par conséquent, quel que soit le parent porteur hétérozygote, il faut éviter cette classe de psychotropes chez la mère. On conseillera donc de proposer l'arrêt de ces agents plusieurs semaines avant de débuter une grossesse et de recommander leur contre-indication en cours de grossesse (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64877948&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>).

Les personnes hétérozygotes pour des variants causaux de SLOS ont une forte prévalence en population générale ($\geq 1\%$), notamment en France et en Europe, d'où leur détection croissante de manière incidente lors d'une analyse pangénomique en pratique diagnostique médicale courante (Boland MR, Tatonetti NP. 2016). S'il existe des arguments précliniques et pharmacodynamiques qui suggèrent un impact neuropsychologique différentiel de ces agents chez les hétérozygotes de variants causaux de SLOS, comparativement aux non porteurs, il n'existe pas actuellement de données systématiques de pharmacovigilance quant aux effets secondaires spécifiques, pouvant faire l'objet de recommandations en pharmacogénétique relative à la prescription de ces psychotropes en population générale (Korade Z et al. 2017).

3.8.2. Corrélations génotype-phénotype

Le SLOS est majoritairement causé par cinq variants pathogènes (cf. annexe 5) :

- Le plus fréquent est un variant d'épissage c.964_1G>C (46% des variants pathogènes de SLOS en France et présent à une fréquence élevée de l'ordre de 1% dans la population européenne), conduisant à une insertion de 134 paires de base (pb) entre les exons 8 et 9 ; ce variant est généralement létal à l'état homozygote (Daum et al, 2020) ;
- Les autres variants pathogènes fréquents sont c.1210C>A, p.(Arg404Cys) 11 % ; c.976G>T, p.(Val326Leu) 7 % ; c.452G>A, p.(Trp151*) 8 % ; c.278C>T, p.(Thr93Met) 8% ; ces proportions varient à l'échelle régionale en raison d'effets fondateurs (Witsch-Baumgartner et Lanthaler, 2015).

Les phénotypes légers semblent plus fréquents chez les patients présentant deux variants faux-sens dans les segments transmembranaires ou à l'extrémité C-terminale. Les phénotypes sévères sont plus communs chez les patients ne présentant que des variants prédits perte de fonction (non-sens, décalage du cadre de lecture, anomalies d'épissage) ou faux-sens dans la 4^e boucle cytoplasmique. Par conséquent, non seulement les allèles nuls, mais également les variants dans la 4^e boucle cytoplasmique de l'enzyme sont un déterminant majeur de la gravité phénotypique (Witsch-Baumgartner et al., 2000).

4. Prise en charge thérapeutique et suivi

4.1. Objectifs

En l'absence de traitement curatif spécifique du SLOS, les objectifs thérapeutiques sont les suivants :

- La prise en charge et le suivi des malformations ou des complications cardio-vasculaires, digestives, génito-urinaires, ostéo-articulaires (déjà connues ou objectivées lors du bilan initial de la pathologie) ;
- Le suivi du développement psychomoteur et psychologique, la mise en place précoce et l'adaptation des mesures de rééducation (kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie, ergothérapie, psychologue/neuropsychologue) ;
- Le suivi nutritionnel et de la croissance staturo-pondérale ;
- La prévention de la photosensibilité et la prise en charge éventuelle des lésions photo-induites (dermatologue) ;
- Le dépistage et la prise en charge des déficits neurosensoriels (visuel et auditif) ;
- Le dépistage et la prise en charge des complications neurologiques et psychiatriques ;
- Le dépistage et la prise en charge des complications endocriniennes ;
- Assurer une coordination du suivi médical et des rééducations ;
- Informer la famille de l'évolution des connaissances.

4.2. Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autres)

Il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux spécifique consensuel. La prise en charge est symptomatique.

Actuellement, des propositions thérapeutiques telles que la supplémentation en cholestérol, la simvastatine, l'acide cholique, et les supplémentations vitaminiques, existent mais n'ont pas été évaluées par des essais thérapeutiques. Le fonctionnement des statines repose sur l'inhibition pharmacologique de l'HMG-CoA réductase. Cette enzyme catalyse l'étape limitante de la biosynthèse du cholestérol. En inhibant l'HMG-CoA réductase, les statines inhibent la synthèse du mévalonate, qui se trouve en amont de la plupart des précurseurs toxiques du cholestérol impliqués dans la pathogenèse du SLOS tels que le 7-DHC, réduisant ainsi l'accumulation de ces composés toxiques (Kelley et al., 2000 ; Chan et al., 2009 ; Wassif et al., 2017). Toutefois, une revue systématique récente (Ballout et al., 2022) conclut à une insuffisance de preuves concernant les bénéfices potentiels des statines chez les personnes atteintes de SLOS avec de potentiels effets indésirables. La supplémentation en cholestérol (par la voie alimentaire avec les jaunes d'œufs ou sous forme de poudre) n'a pas induit d'effets indésirables et peut être proposée chez les patients, en prenant en compte l'absence de preuve d'efficacité évidente.

A ce jour, il n'existe pas de consensus ni de recommandations nationales ou internationales sur la prise en charge médicamenteuse. À l'échelle européenne, il n'y a pas (décembre 2024) d'essai thérapeutique en cours.

Les protocoles chirurgicaux de prise en charge des malformations observées et le traitement des complications de la maladie ne diffèrent habituellement pas de ceux des enfants de la population générale.

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

En fonction de l'état général du patient, les interventions chirurgicales envisagées devront faire l'objet d'une discussion éthique pour évaluer le(s) bénéfice(s) attendu(s) de l'intervention en fonction du(des) risque(s) encouru(s) par le patient. Une préparation très attentive de la période post-opératoire devra être anticipée si le patient présente une atteinte multi viscérale ou un polyhandicap.

4.2.1. Prise en charge néonatale

Un bilan malformatif est recommandé au moment du diagnostic : échographie abdomino-rénale, échographie cardiaque, échographie transfontanellaire, IRM cérébrale, PEA, PEV.

Un passage en soins intensifs ou en réanimation néonatale est rarement nécessaire. L'allaitement est possible. Pour les nouveau-nés qui présentent des difficultés de succion-déglutition, une rééducation des troubles de l'oralité doit débuter dès les premières semaines de vie.

Il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant le SLOS.

Une prévention de la bronchiolite à virus respiratoire syncytial (VRS) est recommandée, notamment chez les enfants hospitalisés les premières semaines de vie en néonatalogie pour difficultés d'alimentation ou difficultés respiratoires et/ou présentant une cardiopathie congénitale.

4.2.2. Prise en charge et suivi des malformations cardiaques

Un examen cardiologique de base comprenant une échocardiographie et un électrocardiogramme est recommandé pour évaluer les malformations congénitales. La prise en charge des anomalies cardiaques dans le SLOS n'est pas standardisée, elle doit être personnalisée selon l'avis d'un cardiologue pédiatrique, d'un chirurgien cardiaque, d'un néonatalogiste et des parents, et dépend de la gravité de la malformation cardiaque en combinaison avec l'état de santé général du patient (Bianconi et al., 2015).

4.2.3. Prise en charge et suivi des anomalies digestives

Le traitement du retard de croissance dû à la dysphagie, au reflux gastro-œsophagien, au dysfonctionnement oromoteur et à l'aversion alimentaire implique une thérapie de la parole et de la déglutition, un soutien nutritionnel et peut nécessiter la mise en place d'une sonde de gastrostomie pour répondre aux besoins nutritionnels. Les manifestations gastro-intestinales telles que la sténose du pylore et l'aganglionose colique nécessitent une prise en charge chirurgicale (Bianconi et al., 2015). Pour la constipation, des émoullients fécaux, prokinétiques, agents osmotiques ou laxatifs sont éventuellement nécessaires.

4.2.4. Prise en charge et suivi des anomalies génito-urinaires

Les malformations génitales telles que l'hypospadias ou la cryptorchidie peuvent nécessiter une prise en charge chirurgicale. Une consultation et un suivi en urologie pédiatrique devront être organisés.

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Chez les patientes phénotypiquement féminines présentant des manifestations d'un phénotype sévère, un caryotype pour exclure une variation du développement sexuel est recommandé et, si nécessaire, l'ablation ultérieure des testicules intra-abdominaux.

4.2.5. Prise en charge et suivi des troubles de la croissance

La prise en charge comprend des examens physiques réguliers avec une attention particulière accordée aux paramètres de croissance tels que le poids, la taille et le PC, qui devraient idéalement être tracés sur des graphiques spécifiques au SLOS (cf. annexe 4).

En cas de cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale de l'enfant, un bilan doit être envisagé pour en rechercher la cause et la traiter. L'apport calcique dans l'alimentation du patient doit être régulier et suffisant. La supplémentation en vitamine D peut être nécessaire en cas de carence et une activité physique régulière doit être pratiquée pour assurer une densité osseuse suffisante.

4.2.6. Prise en charge et suivi des troubles sensoriels

Une surveillance audiométrique doit être effectuée pour assurer une prise en charge rapide d'une éventuelle perte auditive (Zalewski et al., 2021). Un appareillage auditif peut être nécessaire.

Une évaluation ophtalmologique est nécessaire pour évaluer l'existence de cataracte, strabisme et autres malformations oculaires, telles que la dysplasie rétinienne ou l'atrophie du nerf optique. Certaines manifestations oculaires, telles que le strabisme, la cataracte et le ptosis, peuvent nécessiter une prise en charge chirurgicale (Atchaneeyasakul et al., 1998).

4.2.7. Prise en charge et suivi orthopédique

Les malformations des membres, telles que la polydactylie, peuvent nécessiter une prise en charge chirurgicale pour améliorer le pronostic fonctionnel. Leur correction doit être réalisée par un orthopédiste habitué à la prise en charge de ce type de malformation chez des enfants qui présenteront une acquisition de la marche plus tardive que les enfants de la population générale.

La statique rachidienne doit être examinée à chaque visite médicale. En cas de doute sur une scoliose, des radiographies de rachis seront demandées. La surveillance et la prise en charge ne diffèrent pas de celles de la population générale.

4.2.8. Prise en charge et suivi endocrinologique

Le dépistage de l'insuffisance surrénalienne ainsi que ceux de l'hypoparathyroïdie et de l'hypothyroïdie devront être effectués systématiquement chez les patients diagnostiqués précocement avec un SLOS. La prise en charge en cas d'insuffisance endocrinienne n'est pas spécifique du SLOS. Un diagnostic précoce et une correction thérapeutique pourraient permettre de réduire la mortalité et améliorer le pronostic à long terme chez ces patients (Bianconi et al., 2011).

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Pour la plupart des patients avec SLOS, la production de glucocorticoïdes semble être normale et des suppléments pendant les infections ou en période péri-opératoire ne sont probablement pas nécessaires. Néanmoins, il faut garder à l'esprit le risque de développer un déficit en minéralocorticoïdes et en glucocorticoïdes en post-opératoire ou au cours d'une maladie aiguë (Kelley et al., 2000).

4.2.9. Prise en charge et suivi stomatologique

Comme pour tous les enfants, un brossage des dents est à réaliser dès l'éruption des premières dents. Un suivi bucco-dentaire doit être mis en place de façon systématique à la recherche d'anomalies dentaires (encombrement dentaire, mauvaise implantation dentaire) et de l'apparition de caries (Muzzin et Harper, 2003).

La prise en charge peut être réalisée de façon standard, mais, selon le degré de coopération et d'anxiété du patient, certains soins devront être réalisés sous sédation consciente de type MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote) dans un cabinet dentaire habilité à réaliser des soins adaptés ou en centre hospitalier. Il est possible de se rapprocher des réseaux de soins dentaires adaptés pour obtenir les contacts des structures sensibilisées à la prise en charge des personnes en situation de handicap. Nous pouvons citer à titre d'exemple de manière non exhaustive : le réseau de soins dentaires spécifiques Bretagne, Acsodents (Pays de la Loire), Handident Hauts de France, Handident PACA, Handident Alsace, Rhapsod'if en Ile de France, le réseau SBDH-RA en Rhône-Alpes.

4.2.10. Prise en charge et suivi dermatologique

Des mesures préventives sont nécessaires pour lutter contre la photosensibilité :

- Protection de la peau par des vêtements appropriés ;
- Évitement de l'exposition au soleil ;
- Protection contre les UVA et les UVB.

4.2.11. Risque anesthésique

Des difficultés d'intubation liées à la micrognathie et à l'hypotonie de la sphère ORL augmentent le risque anesthésique par rapport à la population générale (Craigie, et al., 2005).

4.2.12. Prise en charge des troubles neurodéveloppementaux

4.2.12.1. Repérage précoce des troubles et dispositifs d'orientation et de prise en charge

Le repérage précoce des troubles neurodéveloppementaux et leur prise en charge ne sont pas spécifiques au SLOS et doivent faire l'objet d'un suivi selon les recommandations de la HAS.

Ces dernières sont disponibles sur le site: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque.

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Un pédiatre et un pédopsychiatre doivent être impliqués dans le suivi de l'enfant atteint de SLOS pour évaluer le retard de développement, l'apparition de troubles du spectre autistique ou de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, et fournir des interventions opportunes, telles que la psychothérapie ou l'ergothérapie. La communication peut être facilitée en utilisant la langue des signes, des appareils de communication basés sur des images ou des appareils de communication informatiques.

Au moment du diagnostic, une orientation vers une structure d'accompagnement global de type CAMSP polyvalent (enfants de 0 à 6 ans) doit être effectuée, si ce n'est pas déjà le cas, pour que le suivi et la rééducation puissent être coordonnés et adaptés aux besoins de l'enfant. En cas de liste d'attente importante, la Plateforme de Coordination et d'Orientation départementale des Troubles du NeuroDéveloppement (PCO TND) pourra être sollicitée, le temps que les droits MDPH soient accordés.

Une allocation d'éducation pour enfant handicapé (AEEH) doit être demandée en parallèle auprès de la MDPH pour permettre notamment la prise en charge des séances de rééducation (psychomotricité, ergothérapie, etc) qui ne sont pas remboursées par la caisse primaire d'assurance maladie (si la prise en charge en CAMSP n'est pas immédiate et que les séances de rééducation se font en libéral). L'AEEH pourra aussi participer au financement des aménagements nécessaires au quotidien pour l'enfant (adaptation du matériel pour l'autonomie du quotidien, embauche d'une tierce personne, etc.).

Il existe des recommandations concernant l'accompagnement des personnes en situations de handicap disponibles sur le site de la HAS :

- [Haute Autorité de Santé - Pratiques de coopération et de coordination du parcours de la personne en situation de handicap](#) (2018),
- Guide méthodologique : [Accueil, accompagnement et organisation des soins en établissement de santé pour les personnes en situation de handicap](#) (2018).

4.2.12.2. Troubles du neurodéveloppement

Un neurologue (pédiatrique puis adulte) doit régulièrement suivre les patients et évaluer l'hypotonie, l'hypertonie, voire d'éventuels signes d'épilepsie, en lien avec un médecin rééducateur.

Si la marche autonome est atteinte, des orthèses cheville-pied sont souvent nécessaires en raison d'un mauvais tonus et de l'instabilité qui en résulte. En cas de spasticité, des injections de toxine botulique ou des procédures de libération des tendons peuvent être nécessaires.

Une rééducation orthophonique doit être proposée en cas d'incontinence salivaire car elle est en rapport avec une hypotonie buccale. Les traitements médicaux peuvent être indiqués en cas de persistance du bavage : les injections de toxine botulique dans les glandes parotides et sous-maxillaires, de façon bilatérale, se font sous contrôle échographique et avec des mesures antalgiques. Leur durée d'action est de 3 à 6 mois.

Cette rééducation est également importante dans la prise en charge des troubles de l'oralité puis du langage. Effectivement, elle doit être mise en place précocement, dès l'apparition des premiers signes.

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

4.2.12.3. Troubles du comportement et TSA

Les problèmes comportementaux tels que les comportements d'automutilation, l'intolérance à la frustration, les obsessions et l'anxiété peuvent nécessiter une évaluation psychiatrique et des médicaments pendant l'enfance. Les symptômes dépressifs ou psychotiques chez les adultes nécessitent des soins psychiatriques. Si une intervention pharmacologique est nécessaire, il faut prendre en compte le fait que des médicaments psychoactifs interfèrent avec le métabolisme du 7-DHC (Aripiprazole, Haloperidol, Trazodone) (Genaro-Mattos et al., 2019). Les concentrations sériques de 7-DHC et l'état clinique doivent être surveillés fréquemment pour éviter les conséquences négatives du traitement. En effet, la perturbation de l'homéostasie des stérols entraînant une augmentation des concentrations cellulaires de 7-DHC et de 8-DHC, l'exposition à ces molécules pourrait être associée à une augmentation de la peroxydation lipidique et du stress oxydant (Kim HY et al., 2016). La balance bénéfices/risques doit donc être prise en compte avant toute introduction d'antipsychotiques chez les patients atteints de SLOS.

En cas de modification du comportement, une cause organique (douleur, constipation, infection) ou sensorielle est à rechercher.

Un syndrome douloureux sous-jacent peut majorer les troubles du comportement notamment si l'individu présente des difficultés pour communiquer et s'exprimer.

Une évaluation des interactions sociales est également importante afin de mettre en place un suivi pédopsychiatrique si un trouble du spectre autistique est diagnostiqué.

Il existe des recommandations de bonnes pratiques publiées en 2018 sur le site de la HAS pour les enfants et adolescents présentant un trouble du spectre de l'autisme ([Trouble du spectre de l'autisme – Signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent](#)). Il existe également les mêmes procédures pour les adultes avec trouble du spectre de l'autisme ([Trouble du spectre de l'autisme : interventions et parcours de vie de l'adulte](#)).

4.2.12.4. Troubles du sommeil

Les patients avec des troubles du sommeil peuvent nécessiter le recours à un spécialiste du sommeil pour une évaluation et une prise en charge plus approfondies.

La mise en place de rituels d'endormissement et de traitements médicamenteux comme la mélatonine peut s'avérer efficace. Le SLENYTO® (forme comprimé à libération prolongée) est remboursable à 100% de l'âge de 2 ans jusqu'à 18 ans pour les individus présentant des troubles du spectre autistique et bénéficiant d'une ALD.

4.2.13. Vaccination

Les recommandations vaccinales selon le calendrier vaccinal sont les mêmes que pour la population générale, et il n'y a pas de contre-indication vaccinale.

En cas de cardiopathie congénitale, après l'âge de 2 ans, le vaccin pneumococcique 23-valent (PNEUMOVAX) vient compléter la vaccination du vaccin 13-valent.

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Les vaccinations antigrippale et anti-Covid19 sont recommandées notamment pour :

- Les nourrissons de plus de 6 mois présentant une cardiopathie congénitale ;
- L'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risques graves: prématurés, enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une ALD, ce qui est le cas du SLOS ;
- Les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ou dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge.

Concernant la vaccination antigrippale, tous les vaccins tétravalents peuvent être utilisés indifféremment à partir de 6 mois, avec 2 doses s'il s'agit d'une primovaccination à 1 mois d'intervalle et 1 dose annuelle ensuite.

Les enfants éligibles à la vaccination contre le Covid-19 doivent recevoir 3 doses de la forme spécifique du vaccin Pfizer afin de compléter leur schéma de vaccination initial (primovaccination). Les enfants de 6 mois à 4 ans reçoivent une forme spécifique du vaccin Pfizer, dosée à 3µg par dose et donc adaptée à leur tranche d'âge. Celle-ci se distingue donc de la forme pédiatrique du vaccin Pfizer adaptée aux enfants de 5 à 11 ans (10µg/dose).

Les informations sont disponibles sur le site <https://vaccination-info-service.fr/>.

Au vu des malformations pulmonaires que peuvent présenter ces enfants, il est raisonnable de proposer une prophylaxie par Palivizumab (SYNAGIS®) en prévention de la bronchiolite à VRS, notamment pour les enfants hospitalisés les premières semaines de vie en néonatalogie pour difficultés d'alimentation ou difficultés respiratoires et/ou présentant une cardiopathie congénitale.

4.3. Parcours de vie

4.3.1. Scolarité

La scolarité doit être adaptée à chaque enfant porteur d'un SLOS dont le trouble neurodéveloppemental et la déficience intellectuelle associée sont de sévérités variables. Il est nécessaire d'organiser une évaluation neuropsychologique dès que possible pour évaluer les prérequis aux apprentissages de l'enfant et aider à orienter la suite de sa prise en charge tant sur le plan de la rééducation que sur le plan scolaire.

Une orientation vers un établissement médico-social proposant des solutions graduées et adaptées (PMO, UEE, CAMSP, IME, SESSAD) est le plus souvent recommandée.

Une réévaluation régulière des besoins de rééducation et d'aménagements pédagogiques devra être faite pour permettre à l'enfant de progresser malgré ses difficultés.

4.3.2. Aides financières et prestations sociales

Avant 20 ans :

- L'AEEH et ses compléments et/ou la Prestation de Compensation du Handicap (PCH) auprès de la MDPH ;

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

- Allocation journalière de Présence Parentale (AJPP) auprès de la Caisse d'Allocations Familiales (CAF).

L'AJPP est cumulable avec l'AEEH de base, mais pas avec le complément d'AEEH.

La famille doit choisir entre l'AEEH et la PCH, sachant que le volet 3 de la PCH est cumulable avec l'AEEH (aménagement du logement, du véhicule, surcoût de transport).

4.3.2.1. Transition à l'âge adulte

Le passage d'une prise en charge pédiatrique vers une prise en charge adulte, communément appelé transition enfant-adulte, devra être anticipé tant sur le plan médical que sur le plan socio-éducatif. Il est notamment indispensable de mettre en place une mesure de protection juridique du jeune adulte à sa majorité (habilitation familiale, curatelle simple/renforcée ou tutelle). Ces mesures peuvent être exercées par la famille ou par un professionnel tiers (mandataire judiciaire à la protection des majeurs). Ces démarches se font auprès du juge des tutelles au tribunal de grande instance.

À l'âge adulte, l'autonomie n'étant le plus souvent pas acquise, une orientation vers une structure d'accueil adaptée de type Foyer d'Accueil Médicalisé (FAM), maison d'accueil spécialisé (MAS), accueil de jour ou autre structure pour personnes en situation de handicap doit être envisagée.

À partir de l'âge de 20 ans, les parents, le tuteur ou le curateur peuvent demander l'allocation adulte handicapé (AAH) auprès de la MDPH.

En cas de troubles neuro-moteurs réduisant ou empêchant les déplacements, les Cartes Mobilité Inclusion (CMI) stationnement et invalidité peuvent être sollicitées auprès de la MDPH.

4.4. Rythme et contenu des consultations de suivi

Professionnels impliqués	0- 2 ans	Durant l'enfance	À l'âge adulte
Pédiatre puis médecin généraliste	Examen clinique systématique (mensuel jusqu'à 6 mois puis à 9, 12, 18 et 24 mois) Courbes de croissance Surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil Programme vaccinal	Examen clinique systématique annuel Courbes de croissance Dépistage de scoliose Surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil Surveillance du développement pubertaire	Examen clinique complet annuel Surveillance du transit, de l'alimentation, du sommeil Programme vaccinal

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Professionnels impliqués	0- 2 ans	Durant l'enfance	À l'âge adulte
	Évaluation du développement posturo-moteur	Programme vaccinal Évaluation du développement psychomoteur	
Généticien	Coordination du suivi multidisciplinaire annuel puis tous les 2 à 3 ans Examen clinique complet Recherche des complications spécifiques liées à la pathologie Prescription des examens complémentaires pour compléter le bilan initial si nécessaire Identification des référents Information de la famille de l'éventuelle évolution des connaissances Conseil génétique aux parents et à la fratrie		Aide à la coordination du suivi Examen clinique complet Identification des référents Information de la famille de l'éventuelle évolution des connaissances Conseil génétique, organisation d'un diagnostic prénatal
Neuropédiatre Neurologue	Rythme des consultations en fonction des symptômes Suivi du développement psychomoteur Prescription et adaptation de la rééducation Recherche et traitement de l'épilepsie	Rythme des consultations en fonction des symptômes Suivi du neurodéveloppement, de la scolarité Adaptation de la rééducation Aide à l'aménagement de la scolarité Recherche et traitement d'une l'épilepsie	Rythme des consultations en fonction des symptômes Dépistage des complications neurologiques (spasticité, enraidissement...)
Pédopsychiatre/ Psychiatre		- Rythme des consultations en fonction des symptômes - Suivi et dépistage des troubles du comportement/comorbidités psychiatriques	

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Professionnels impliqués	0- 2 ans	Durant l'enfance	À l'âge adulte
		- Instauration et suivi des traitements (cf. Prise en charge des troubles neurodéveloppementaux et du handicap/ troubles du comportement)	
Cardiologue Chirurgien cardiaque	Suivi en fonction des anomalies mises en évidence.		
Néphrologue/ Urologue	Suivi en fonction des anomalies mises en évidence		
Gastro-entérologue	Sur point d'appel Surveillance des besoins nutritionnels		Si besoin
Orthopédiste	Au moins annuelle si scoliose Suivi des orthèses plantaires Suivi chirurgical si polydactylie		Si besoin
Ophtalmologue	Examens systématiques avec fond d'œil : - En période néonatale - A 9 mois	Examens systématiques - A 3 ans - A 6 ans	Si besoin
Dermatologue	Examen systématique dans l'enfance puis si besoin		
ORL	Sur point d'appel Dépistage et traitement des otites Audiogramme ou PEA		Si besoin
Dentiste	Surveillance de	Examen systématique	Examen systématique

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Professionnels impliqués	0- 2 ans	Durant l'enfance	À l'âge adulte
	l'éruption dentaire	annuel	annuel
Endocrinologue	Examen systématique au diagnostic puis si besoin		
Hémato-immunologue	Examen systématique dans l'enfance puis si besoin		
Médecin de rééducation fonctionnelle		Suivi systématique ; rythme en fonction de la sévérité de la pathologie	Si besoin

4.5. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

L'éducation thérapeutique s'adresse aux parents d'un enfant mais aussi au patient lui-même lorsqu'il devient adulte et s'il a acquis un certain degré d'autonomie.

L'éducation thérapeutique débute au moment de l'annonce du diagnostic. Les parents de la personne atteinte doivent intégrer les informations délivrées concernant le diagnostic, les conséquences médicales possibles chez la personne atteinte, la planification de la prise en charge et les répercussions sur le conseil génétique pour chaque personne de la famille.

Une attention particulière sera apportée à l'importance d'un suivi par une équipe multidisciplinaire et pluri professionnelle adaptée, notamment en fonction de l'âge du patient.

Les objectifs de l'éducation thérapeutique sont d'aider la famille à :

- Comprendre la maladie ;
- Comprendre les traitements, leurs effets indésirables éventuels et les précautions à prendre ;
- Savoir agir et réagir au quotidien face à des situations particulières, notamment la gestion d'éventuelles crises d'épilepsie, des situations d'inconfort ou de douleur ;
- Éviter certaines complications ;
- Maîtriser les gestes techniques (alimentation et éducation nutritionnelle/ gestion d'une sonde nasogastrique, hygiène dentaire et autres) liés à la prise en charge de la maladie.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès du patient/de sa famille ou par une éducation de groupe.

5. Informations et contacts utiles

Informations sur la pathologie :

- Orphanet (centres cliniques et laboratoires référents en diagnostic et en recherche) : [Syndrome Smith-Lemli-Opitz](#)
- NIH : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/>

Les filières vers qui se rapprocher :

- [G2M Maladies Rares Héritaires du Métabolisme](#)
- [AnDDI-Rares Maladies Rares du Développement](#)

Sur les sites de la [Fondation Smith-Lemli-Opitz](#) et [Forgotten Diseases Research Foundation](#) (international) sont disponibles plusieurs plaquettes d'information sur la pathologie, les traitements actuels et sur l'accompagnement des patients.

5.1. Recours aux associations de patients

Il n'existe pas actuellement (mai 2024) d'association spécifique à la pathologie en France. Quelques témoignages sont présents sur la plateforme SLOaide (<https://sloaide.wixsite.com/sloaide>).

En fonction des symptômes des patients atteints du SLOS, il est possible de se rapprocher des associations partenaires telles que Grandir (Association de parents d'enfants ayant des problèmes de croissance <https://www.grandir.asso.fr/page/1266388-association-grandir-bienvenue>).

Autres associations ressources:

- Association Internationale pour la Communication Alternative et Améliorée (ISAAC) : <https://www.isaac-fr.org/>
- Union nationale des associations de parents, de personnes handicapées mentales et de leurs amis (Unapei) : <https://www.unapei.org/>
- Réseau Lucioles : Association handicap mental sévère : <https://www.reseau-lucioles.org>

Il existe également le Collectif Handicaps <https://www.collectifhandicaps.fr/> qui regroupe un ensemble d'associations en lien avec des pathologies handicapantes.

5.2. Ressources sur le territoire

- PCO TND (cf. 4.2.12.1)
- Communautés 360

0 800 360 360 : Numéro gratuit, accessible aux personnes en situation de handicap et aux proches aidants qui ne trouvaient pas de solution auprès de leurs relais habituels, dans le cadre de la crise sanitaire. Ce numéro permet d'entrer en relation avec des acteurs de

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

proximité impliqués dans l'accompagnement des personnes en situation de handicap et qui se coordonnent pour apporter des solutions adaptées aux besoins identifiés.

Ce numéro d'appel a été pérennisé après la crise sanitaire de la Covid-19 pour devenir le point d'entrée unique à destination des personnes en situation de handicap et de leurs proches aidants, sans solution ou ayant besoin d'être accompagnés au quotidien.

- Dispositifs d'Appui à la Coordination (DAC)

Au sein d'un même territoire, plusieurs dispositifs peuvent venir en appui des parcours de santé de la population sur des problématiques différentes, rendant leur intervention peu lisible. C'est le cas des réseaux de santé, des dispositifs MAIA (méthode d'action pour l'intégration des services d'aide et de soins dans le champ de l'autonomie), des plateformes territoriales d'appui (PTA) et des coordinations territoriales d'appui (CTA).

C'est pourquoi ces dispositifs sont progressivement amenés à s'unifier en un dispositif unique, qui répond à tout professionnel quels que soient la pathologie et l'âge de la personne qu'ils accompagnent. Il s'agit du dispositif d'appui à la coordination (DAC). Les DAC viennent prioritairement en appui aux professionnels de santé, sociaux et médico-sociaux faisant face à des situations complexes liées notamment à des personnes cumulant diverses difficultés. Ils permettent d'apporter des réponses mieux adaptées et coordonnées entre les professionnels, quels que soient la pathologie, l'âge de la personne qu'ils accompagnent ou la complexité de son parcours de santé.

Ils sont au service de tous les professionnels du territoire, qu'il s'agisse :

- Des professionnels de santé de ville, libéraux ou salariés ;
- Des personnels des établissements de santé publics, privés et HAD ;
- Des professionnels de l'ensemble du champ social et médico-social.

Les DAC peuvent également répondre aux demandes des personnes et de leurs aidants et ainsi faciliter leur parcours en apportant une réponse coordonnée à l'ensemble de leurs besoins. Les coordonnées sont disponibles sur les sites des Agences Régionales de santé.

- Les Pôles de Compétences et de Prestations Externalisées (PCPE)

Les PCPE sont des services de prestation au service de l'inclusion des personnes handicapées. Il s'agit d'un dispositif souple, adaptable et innovant qui permet d'apporter une réponse ajustée aux besoins les plus complexes, en proposant aux personnes des plans d'interventions individualisées qui exigent la coordination d'une pluralité de professionnels dans une visée inclusive.

Ce dispositif recherche des solutions alternatives dans l'attente d'une réponse plus pérenne. Il est en capacité de financer des temps de répit, des éducateurs spécialisés afin de répondre au besoin d'accompagnement individualisé. Ce dispositif permet d'apporter une réponse dans l'attente d'une prestation en établissement médico-social.

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

L'accès au PCPE est ouvert sur notification de la Commission départementale pour l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), l'évaluation des besoins de la personne par l'équipe pluridisciplinaire étant essentielle pour apprécier la réponse à apporter. Toutefois, l'intervention du PCPE peut être enclenchée sans attendre la notification pour favoriser les interventions rapides et les plus précoces.

- Plateformes régionales d'expertises Maladies Rares (PEMR)

Les plates-formes régionales d'expertise maladies rares peuvent aider à la mise en place du parcours de soins médical spécialisé en lien avec les centres de référence et de compétence, si celui-ci n'est pas déjà bien mis en place, et à orienter la famille vers les établissements médico-sociaux ou/des professionnels libéraux pour que les rééducations préconisées soient mises en place, favoriser les liens entre le secteur sanitaire et médico-social, soutenir la scolarité et l'insertion sociale et professionnelle, informer sur les droits et aides possibles (vie quotidienne, vie professionnelle des parents, scolarité, insertion sociale et professionnelle, mesure de protection des majeurs, solutions de répit) et aider la personne et son entourage pour les demandes auprès de la MDPH.

La liste des 19 PEMR de métropole ainsi que des 4 plateformes de coordination maladies rares (PCOM) déployées en Outre-Mer sont consultables en ligne : https://plateformesexpertise.orphanet.app/plateformes_expertise.html

- Les Équipes Relais Handicap Rare (ERHR)

Les équipes relais Handicaps Rares peuvent être sollicitées, dans les situations de handicap rare, afin d'aider à l'articulation du parcours de soins entre les secteurs sanitaires et médico-social. Le handicap rare se définit comme l'association rare et simultanée de déficits sensoriels, moteurs, cognitifs et/ou de troubles psychiques et repose sur la combinaison de 3 types de rareté :

- La rareté des publics : prévalence de moins d'1 cas pour 10 000 personnes ;
- La rareté des combinaisons de déficiences : complexité des conséquences sur les actes de la vie quotidienne et la participation à la vie sociale ;
- La rareté et la complexité des techniques de prise en charge.

La mise en lien de l'ensemble des acteurs en associant les aidants permet d'élaborer un plan d'action amenant chaque professionnel à prendre part dans le parcours du patient en situation de handicap. L'ERHR est aussi un maillon permettant de faire du lien entre les acteurs de divers secteurs avec pour objectif de faciliter la vie du patient.

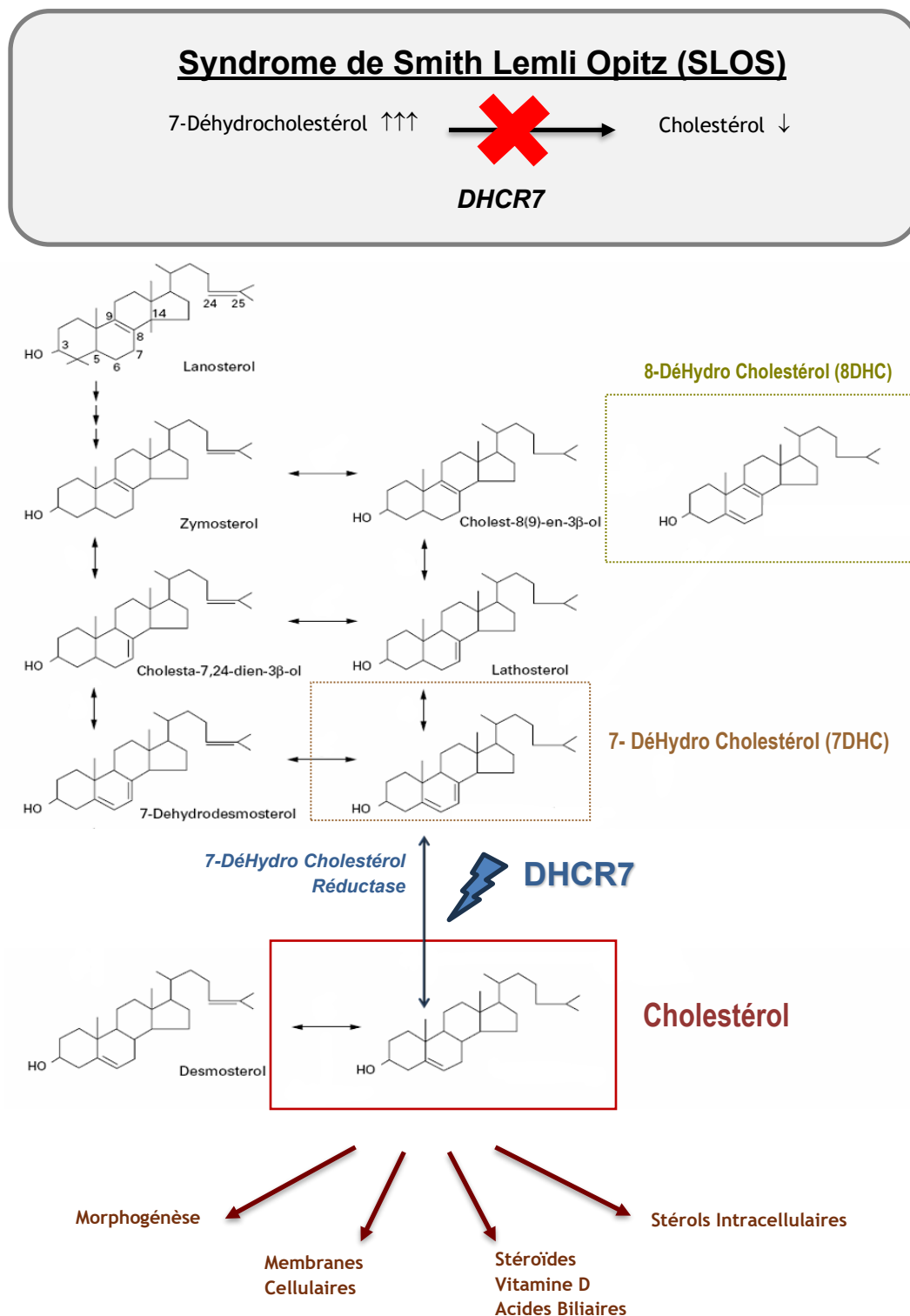
Les équipes relais se situent à l'interface entre des ressources spécialisées (Centres Nationaux Ressources Handicaps Rares) et les ressources de proximité. Elles ont pour missions de conseiller et d'appuyer les professionnels pour l'élaboration d'une stratégie d'intervention globale et adaptée aux besoins de la personne et de l'orienter avec sa famille vers le bon interlocuteur et les ressources compétentes.

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

ERHR Bretagne	
Secrétariat	06 64 95 48 73 bretagne@erhr.fr
ERHR Auvergne Rhône Alpes	
Secrétariat	04 13 33 69 69 06 09 71 09 23 (sms) auvergnerhonealpes@erhr.fr
ERHR Île-de-France	
Secrétariat	01 42 31 07 85 iledefrance@erhr.fr
ERHR PACA Corse	
Secrétariat	04 86 94 80 00 pacacorse@erhr.fr
ERHR Centre Val de Loire	
Secrétariat	02 19 05 19 97 assistante.cvl@erhr.fr
ERHR Midi Pyrénées	
Secrétariat	05 61 14 82 20 midipyrenees@erhr.fr
ERHR Nouvelle Aquitaine	
Secrétariat	05 47 50 06 60 b.rousset@irsa.fr a.dardilhac@irsa.fr pierre-yves.sauvaget@erhr.fr Pilotes Bordeaux, Limoges, Poitiers
ERHR Pays de la Loire	
Secrétariat	02 41 35 60 61 paysdelaloire@erhr.fr
ERHR Languedoc-Roussillon	
Secrétariat	04 67 02 91 86 07 61 86 11 69 (sms) = PACA Corse et Midi-Pyrénées
ERHR Réunion- Mayotte	
Secrétariat	02 62 37 96 80 reunionmayotte@erhr.fr

6. Annexes

6.1. Annexe 1. Physiopathologie : SLOS et biosynthèse du cholestérol



Le SLOS résulte d'un déficit partiel ou complet de l'enzyme ubiquitaire 7-déhydrocholestérol réductase (DHCR7). Il résulte, en amont du bloc enzymatique, une accumulation des

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

précurseurs 7-déhydrocholestérol et 8-déhydrocholestérol, et une baisse de la synthèse du cholestérol par la voie du lathostérol. L'augmentation plasmatique et tissulaire de ces précurseurs permet de distinguer le SLOS des autres troubles de la biogénèse des stérols.

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

6.2. Annexe 2. Score de sévérité adapté pour les anomalies anatomiques du syndrome de Smith-Lemli-Opitz (Cunniff et al., 1997)

Organe	Score	Critères
Cerveau	1	Convulsions ; anomalie qualitative à l'IRM
	2	Malformations majeures du SNC ; anomalies de giration
Sphère orale	1	Luette bifide ou fente sous-muqueuse
	2	Fente du palais osseux ou fente labiale médiane
Extrémités	0	Syndactylie d'orteil minime en forme de Y
	1	Syndactylie d'orteil minime en forme de Y ; pied bot ; polydactylie supérieure ou inférieure ; autre syndactylie
	2	Deux des réponses ci-dessus
Œil	2	Cataracte ; microphthalmie franche
Cœur	0	Anomalies fonctionnelles
	1	Anomalie d'une seule chambre ou d'un vaisseau
	2	Malformation cardiaque complexe

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Organe	Score	Critères
Rein	0	Anomalie fonctionnelle
	1	Maladie rénale kystique simple
	2	Agénésie rénale ; maladie kystique cliniquement importante
Foie	0	Anomalie hépatique induite (toxique, médicamenteuse, ...)
	1	Anomalie structurelle simple
	2	Maladie hépatique évolutive
Poumon	0	Maladie pulmonaire fonctionnelle
	1	Lobation anormale ; hypoplasie
	2	Kystes pulmonaires ; autres malformations majeures
Intestin	0	Maladie gastro-intestinale fonctionnelle
	1	Sténose du pylore
	2	Maladie de Hirschsprung
Organes génitaux	1	Hypospadias simple

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Organe	Score	Critères
	2	Organes génitaux ambigus ou féminins avec caryotype 46,XY ; malformation génitale franche avec caryotype 46,XX

0 = normal, 1 = malformation mineure et 2 = malformation majeure.

Les scores par organe sont additionnés pour obtenir un score compris entre 0 et 22.
Phénotype léger < 4 ; phénotype modéré entre 4 et 7 ; phénotype sévère > 7 (avis d'experts).

6.3. Annexe 3. Morphologie faciale caractéristique des patients SLOS



Figure 1 : Vue de face et de profils d'une patiente atteinte de SLOS à l'âge de 12 ans (a,b) et de 23 ans (c,d) : une microcéphalie, un rétrécissement bitemporal, une hypoplasie médiane du visage, un ptosis, un profil facial plat et une micrognathie sont retrouvés ; la famille a signé un consentement pour l'utilisation de ces photos.

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

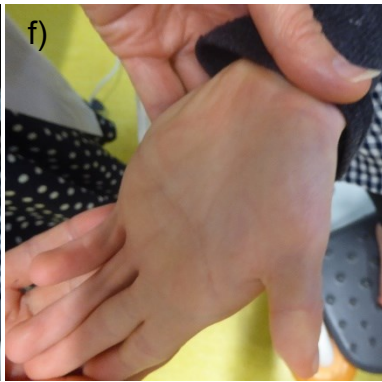
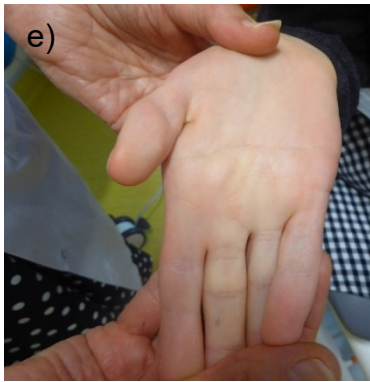
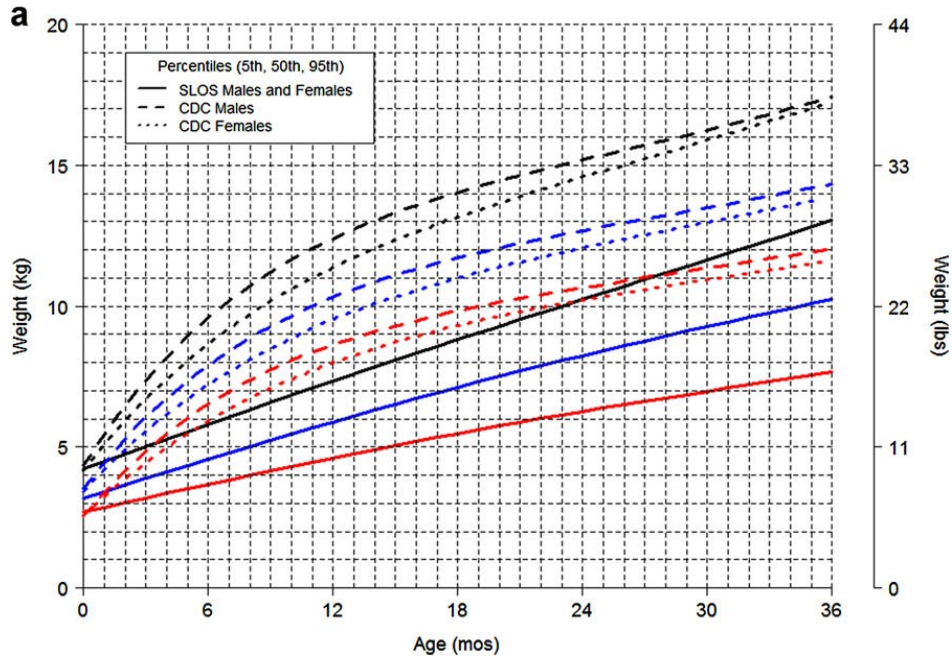


Figure 2 : Anomalies des membres d'une patiente atteinte de SLOS : pli palmaire transverse unique bilatéral (e,f), pouces de petites tailles bas implantés (e,f) syndactylie bilatérale du 2e et du 3e orteils (g); la famille a signé un consentement pour l'utilisation de ces photos.

6.4. Annexe 4. Courbes de croissance spécifiques au SLOS
(données de référence issues de la database Centers for
Disease Control) (Lee et al., 2012)

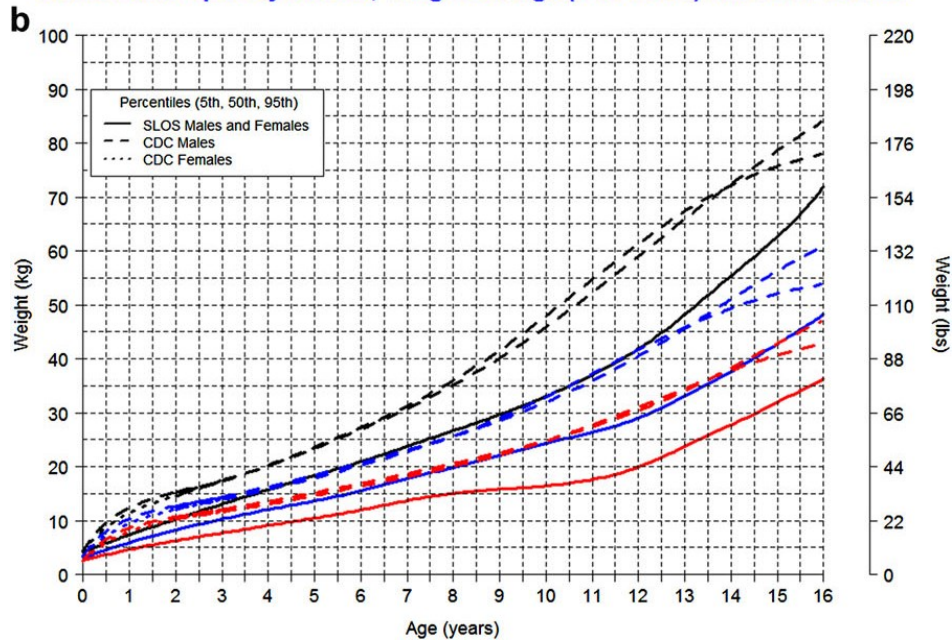
Courbes de croissance (poids, tailles, IMC, circonférences occipito-frontales) spécifiques aux
individus atteints de SLOS :

Smith-Lemli-Opitz Syndrome, Weight vs. Age (0-3 Years) with CDC Curves



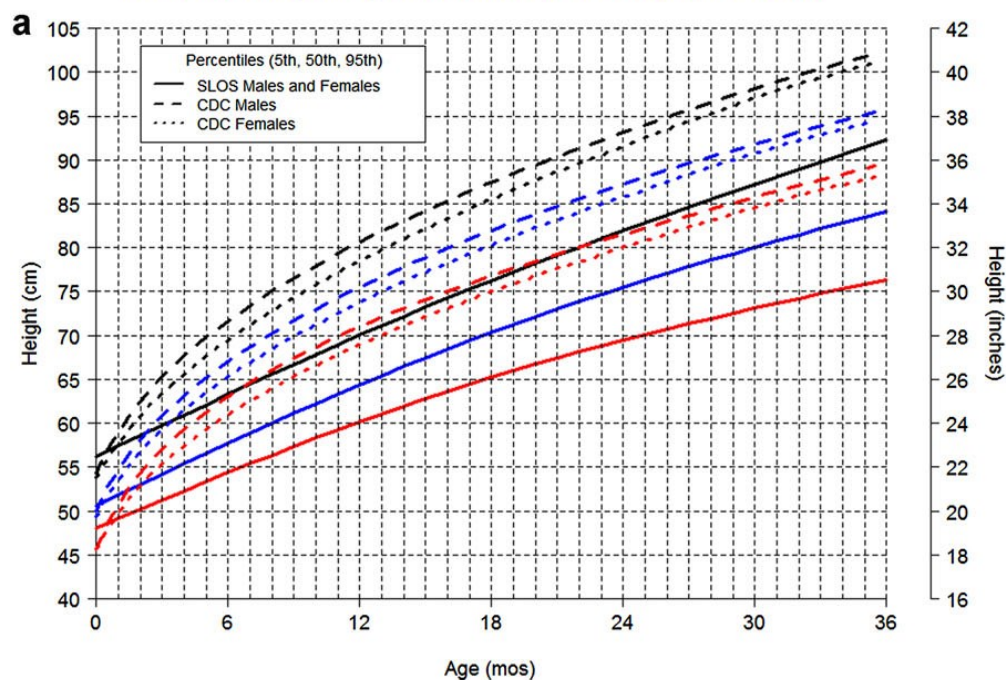
Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Smith-Lemli-Opitz Syndrome, Weight vs. Age (0-16 Years) with CDC Curves



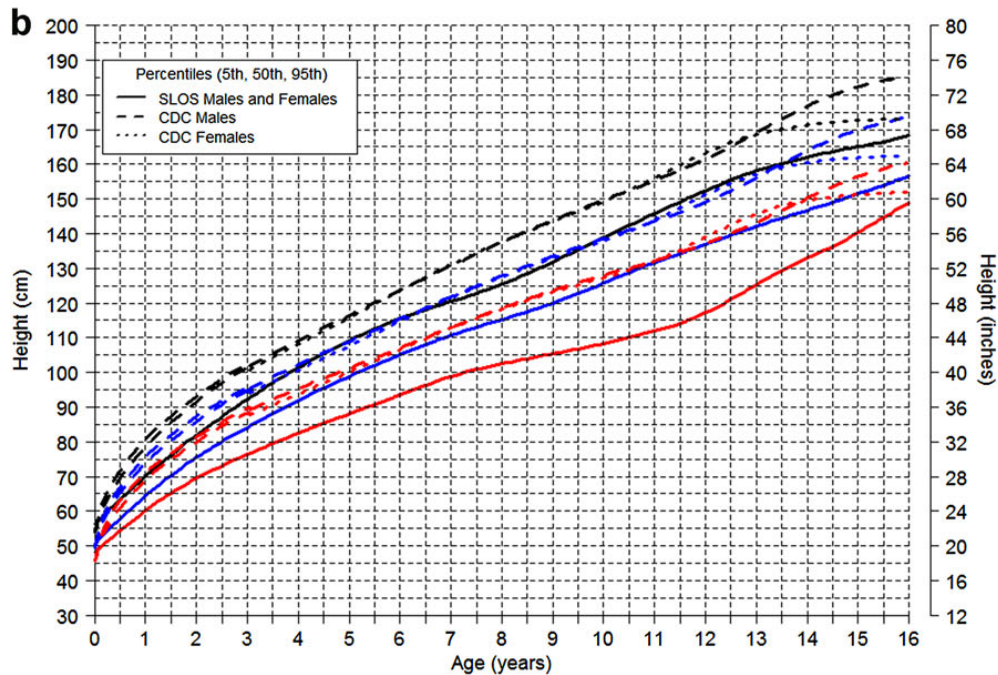
Courbe de poids chez les patients atteints de SLOS (hommes et femmes confondus) a) de la naissance à l'âge de 3 mois (traits continus) et b) de la naissance à 16 ans (traits continus). La courbe de croissance normale est en traits pointillés longs pour les hommes et en traits pointillés courts pour les femmes. Les courbes rouges représentent le 5ème percentile, les courbes bleues le 50ème percentile et les courbes noires le 95ème percentile.

Smith-Lemli-Opitz Syndrome, Height vs. Age (0-3 Years)



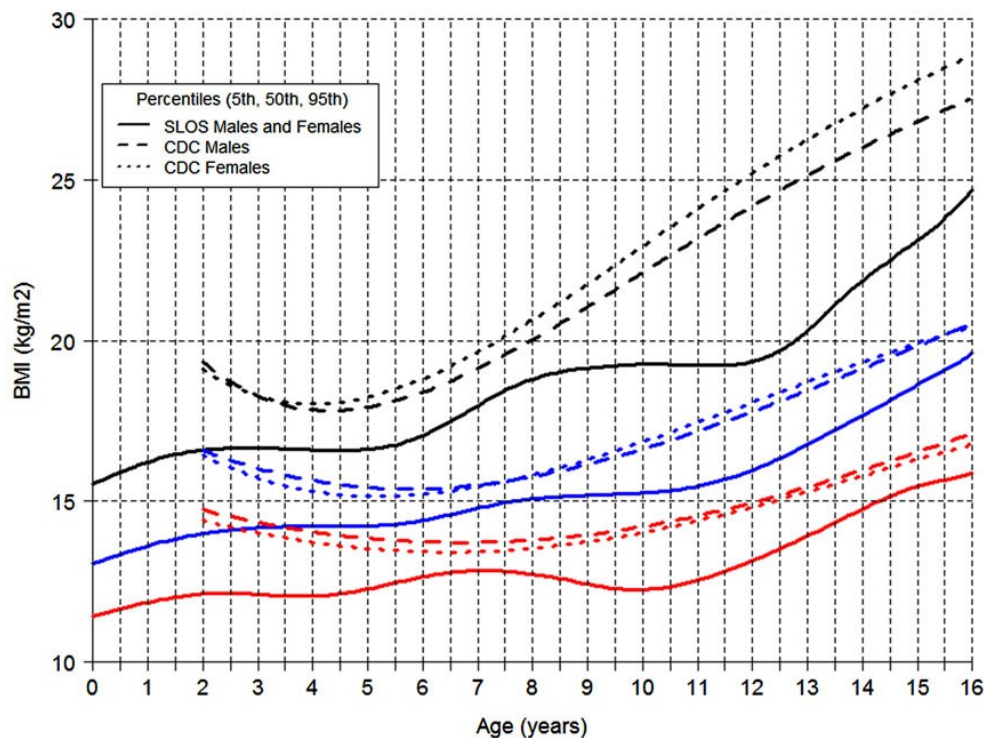
Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Smith-Lemli-Opitz Syndrome, Height vs. Age (0-16 Years) with CDC Curves



Courbe de tailles chez les patients atteints de SLOS (hommes et femmes confondus) : a) de la naissance à l'âge de 3 mois (traits continus). et b) de la naissance à 16 ans (traits continus). La courbe de croissance normale est en traits pointillés longs pour les hommes et en traits pointillés courts pour les femmes. Les courbes rouges représentent le 5ème percentile, les courbes bleues le 50ème percentile et les courbes noires le 95ème percentile.

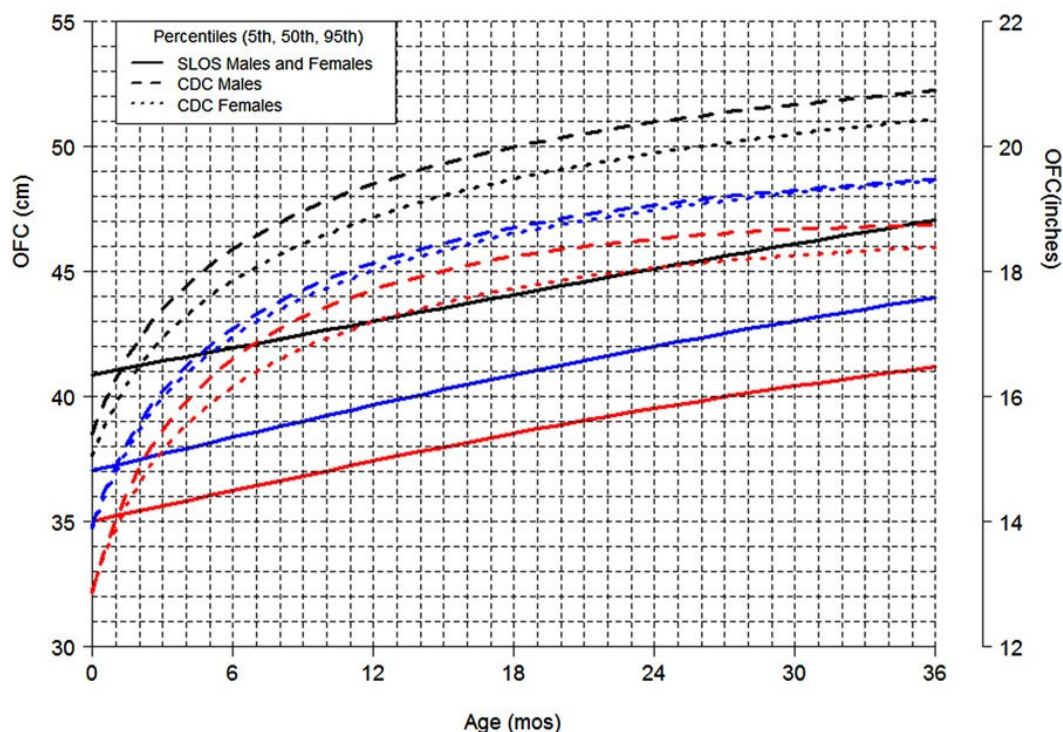
Smith-Lemli-Opitz Syndrome, BMI vs. Age (0-16 Years) with CDC Curves



Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

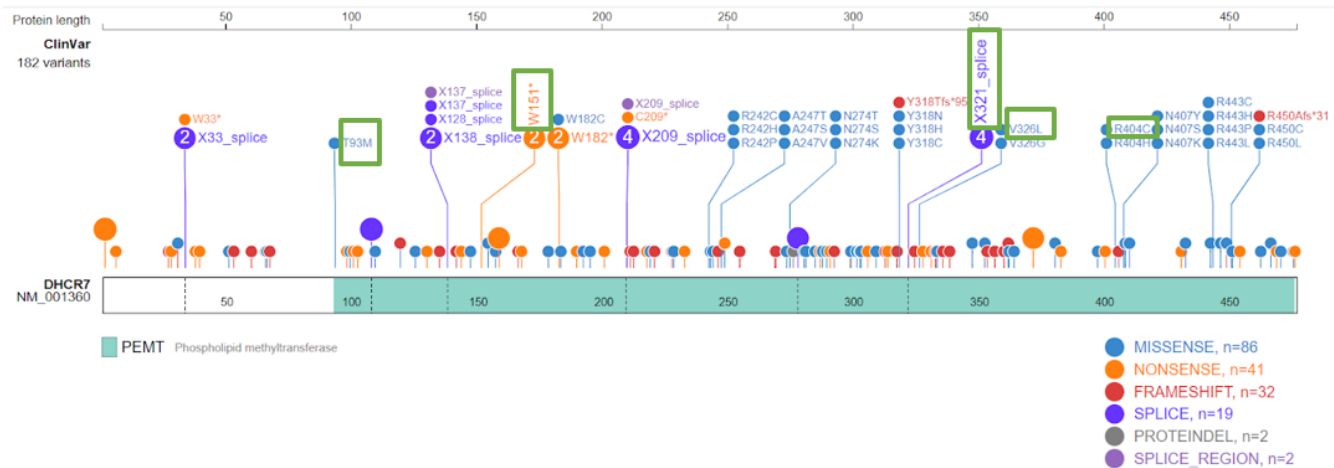
Courbe d'IMC chez les patients atteints de SLOS (hommes et femmes confondus) de la naissance à 16 ans (traits continus). La courbe de croissance normale est en traits pointillés longs pour les hommes et en traits pointillés courts pour les femmes. Les courbes rouges représentent le 5ème percentile, les courbes bleues le 50ème percentile et les courbes noires le 95ème percentile.

Smith-Lemli-Opitz Syndrome, OFC vs. Age (0-3 Years) with CDC Curves



Courbe de circonférence occipito-frontale chez les patients atteints de SLOS (hommes et femmes confondus) de la naissance à 3 ans (traits continus). La courbe de croissance normale est en traits pointillés longs pour les hommes et en traits pointillés courts pour les femmes. Les courbes rouges représentent le 5ème percentile, les courbes bleues le 50ème percentile et les courbes noires le 95ème percentile.

6.5. Annexe 5. Variants pathogènes dans *DHCR7*



Malgré leur grande hétérogénéité génétique, certains variants pathogènes sont hautement prévalents en Europe, pouvant être de l'ordre de 1/70 à 1/100 naissances en France. Rectangles verts : variants les plus fréquemment retrouvés, le plus fréquent étant c.964_1G>C (p.X321_splice), 46% des variants observés en France, puis c.1210C>A, p.(Arg404Cys) avec 11%, c.976G>T, p.(Val326Leu) avec 7%, c.452G>A, p.(Trp151*) avec 8% et c.278C>T, p.(Thr93Met) avec 8% (Witsch-Baumgartner et Lanthaler, 2015).

6.6. Annexe 6. 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 Métabolisme 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 fœtopathologie, 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.

6.7. Annexe 7. Coordonnées des centres de référence/ compétence

- ❖ **Centres de référence et de compétence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs–Filière de santé AnDDI-Rares (<http://anddi-rares.org/annuaire/centres-de-reference-et-de-competences.html>)**

Centres de référence

Région Ile de France :

- CRM Coordonnateur : Pr Yline Capri, yline.capri@aphp.fr, CHU Paris - Hôpital Robert Debré, 37 Boulevard Sérurier, 75019 PARIS - 01 40 03 53 42
- CRM Constitutif : Pr Jeanne AMIEL, jeanne.amiel@inserm.fr, CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres, 75743 PARIS - rdv.genetique@nck.aphp.fr - 01 44 49 51 53
- CRM Constitutif : Dr Denise MOLINA-GOMES, denise.molinagomes@ght-yvelinesnord.fr, Centre hospitalier Intercommunal Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 10 Rue du Champ Gaillard, 78303 POISSY - 01 39 27 47 00
- CRM Constitutif : Dr Daphné LEHALLE, daphne.lehalle@aphp.fr, CHU Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 PARIS - 01 44 73 67 27
- CRM Constitutif : Dr Solveig HEIDE, solveig.heide@aphp.fr, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc, 97270 LE KREMLIN-BICETRE - 01 49 59 53 70

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion :

- CRM Coordonnateur : Pr Didier LACOMBE, didier.lacombe@chu-bordeaux.fr, CHU de Bordeaux, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX - sec-genetique@chu-bordeaux.fr, 05 57 82 03 63
- CRM Constitutif : Pr Bérénice DORAY, berenice.doray@chu-reunion.fr, CHU de la Réunion, Allée Topazes, 97405 SAINT-DENIS Cedex - 02 62 90 64 00
- CRM Constitutif : Pr David GENEVIEVE, d-genevieve@chu-montpellier.fr, CHRU de Montpellier, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 MONTPELLIER Cedex 15 - 04 67 33 65 64

Inter-région Nord-Ouest :

- CRM Coordonnateur : Pr Florence PETIT, florence.petit@chru-lille.fr, CHRU de Lille, Avenue Eugène Avinée, 59037 LILLE - clad@chru-lille.fr - 03 20 44 49 11
- CRM Constitutif : Dr Gilles MORIN, morin.gilles@chu-amiens.fr, CHU Amiens-Picardie, Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS - genetique.secretariat@chu-amiens.fr - 03 22 08 75 80
- CRM Constitutif : Dr Alice GOLDENBERG, alice.goldenberg@chu-rouen.fr, CHU de Rouen, 1 Rue de Germont, 76031 ROUEN - genetique.clinique@chu-rouen.fr - 02 32 88 87 47
- CRM Constitutif : Dr Aline VINCENT-DEVULDER, vincent-al@chu-caen.fr, CHU de Caen, Avenue Georges Clémenceau, 14033 CAEN - genetique-consult@chu-caen.fr - 02 31 27 25 69

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Région Ouest :

- CRMR Coordonnateur : Pr Sylvie ODENT, sylvie.odent@chu-rennes.fr, CHU de Rennes, 16 Boulevard de Bulgarie, 35203 RENNES - CLAD-Ouest@chu-rennes.fr - 02 99 26 67 44
- CRMR Constitutif : Dr Mederic JEANNE, mederic.jeanne@univ-tours.fr, CHRU de Tours, 2 Boulevard Tonnellé, 37044 TOURS - ce.genet@chu-tours.fr - 02 47 47 47 99
- CRMR Constitutif : Dr Bertrand ISIDOR, bertrand.isidor@chu-nantes.fr, CHU de Nantes, 1 Place Alexis Ricordeau, 44093 NANTES - 02 40 08 32 45
- CRMR Constitutif : Dr Estelle COLIN, escolin@chu-angers.fr, CHU d'Angers, 4 Rue Larrey, 49933 ANGERS - genetique.Medicale@chu-angers.fr - 02 41 35 38 83

Région Est :

- CRMR Coordonnateur : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, laurence.faivre@chu-dijon.fr, CHU Dijon, 14 Rue Paul Gaffarel, 21000 DIJON - secretariat.genetique@chu-dijon.fr, 03 80 29 53 13
- CRMR Constitutif : Dr Laëtitia LAMBERT, l.lambert@chru-nancy.fr, CHU de Nancy, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213, 54042 NANCY Cedex - 03 83 34 43 76
- CRMR Constitutif : Dr Céline POIRSIER, cpoirsier@chu-reims.fr, CHU de Reims, 45 Rue Cognacq-Jay, 51092 REIMS - 03 26 78 90 03
- CRMR Constitutif : Dr Elise SCHAEFER, elise.schaefer@chru-strasbourg.fr, CHU de Strasbourg, 1 Avenue Molière, 67200 STRASBOURG - genmed@chru-strasbourg.fr - 03 88 12 81 20
- CRMR Constitutif : Dr Juliette PIARD, jpiard@chu-besancon.fr, CHRU de Besançon, 2 Place Saint-Jacques, 25030 BESANCON - cqh@chu-besancon.fr - 03 81 21 81 87

Région Sud-Est :

- CRMR Coordonnateur : Pr Patrick EDERY, patrick.edery@chu-lyon.fr, CHU de Lyon HCL, 59 Boulevard Pinel, 69677 BRON - ines.djelti@chu-lyon.fr - 04 27 85 55 73
- CRMR Constitutif : Dr Sabine SIGAUDY, Sabine.Sigaudy@mail.ap-hm.fr, CHU de Marseille, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 MARSEILLE - 04 91 38 67 49
- CRMR Constitutif : Dr Julien THEVENON, jthevenon@chu-grenoble.fr, CHU de Grenoble, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE - 04 76 76 72 85
- CRMR Constitutif : Dr Fanny LAFFARGUE, flaffargue@chu-clermontferrand.fr, CHU de Clermont-Ferrand, 1 Place Lucie Aubrac, 63003 CLERMONT-FERRAND - 04 73 75 06 53

Centres de compétence

Région Ile de France :

- CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, marilyn.lackmy@chu-guadeloupe.fr, CHU de Pointe à Pitre, Route de Chauvel, BP 465 97159 POINTE A PITRE - unit.genetique@chu-guadeloupe.fr - 05 90 89 14 81
- CCMR : Pr Narcisse ELENGA, narcisse.elenga@ch-cayenne.fr, Centre Hospitalier de Cayenne, Avenue des flamboyants, 97306 CAYENNE - genetique.guyane@ch-cayenne.fr - 05 94 39 77 35
- CCMR : Dr Benoît FUNALOT, benoit.funalog@aphp.fr, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94010 CRETEIL - 01 45 17 55 77

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion :

- CCMR : Dr Gwenaël LE GUYADER, gwenael.leguyader@chu-poitiers.fr, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 577 86021 POITIERS Cedex - sec.genetique@chu-poitiers.fr - 05 49 44 39 22
- CCMR : Dr Benjamin DAURIAT, benjamin.dauriat@chu-limoges.fr, CHU Limoges, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 LIMOGES Cedex - 05 55 05 86 55
- CCMR : Dr Olivier PATAT, patat.o@chu-toulouse.fr, CHU de Toulouse, Place du Docteur Baylac - TSA 40031 31059 TOULOUSE Cedex 9 - 05 61 77 90 51
- CCMR : Dr Elisabeth SARRAZIN, elisabeth.sarrazin@chu-fortdefrance.fr, CHU de Fort de France, Centre Hospitalier La Meynard, 97200 FORT DE France - 05 96 55 22 64
- CCMR : Dr Camille CENNI, camille.cenni@chu-nimes.fr, CHU de Nîmes, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NIMES - sec.cytogetique@chu-nimes.fr - 04 66 68 41 60

Inter région Nord-Ouest :

- CCMR : Dr Irina-Ruxandra CARDAS, rcardas@ch-alencon.fr, Centre Hospitalier d'Alençon, 25 Rue de Fresnay, 61000 ALENCON Cedex 14 - sneonatpedia@ch-alencon.fr - 02 33 32 30 64
- CCMR : Dr Varoona BIZAOUI, v.bizaoui@ch-estran.fr, Centre Hospitalier de l'Estran, 7 Chaussée de Villecherel, 50170 PONTORSON - sec.cmp.enfants.avranches@ch-estran.fr - 02 33 79 41 49

Région Ouest :

- CCMR : Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, severine.audebert@chu-brest.fr, CHRU de Brest, 2 Avenue Foch, 29609 BREST - consultations.pediatrie@chu-brest.fr - 02 98 22 34 77
- CCMR : Dr Radka STOEVA, rstoeva@ch-lemans.fr, Centre Hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS - 02 44 71 01 84
- CCMR : Dr Béatrice LAUDIER, beatrice.laudier@chr-orleans.fr, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, 14 Avenue de l'hôpital, 45100 ORLEANS LA SOURCE - secretariat.laboratoire@chr-orleans.fr - 02 38 22 96 62
- CCMR : Dr Florence DEMURGER, florence.demurger@ch-bretagne-atlantique.fr, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique, 20 Boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555 56017 VANNES - secretariat.laboratoire@chr-orleans.fr - 02 97 01 42 03

Région Est :

- CCMR : Dr Viorica CIORNA, v.ciorna@chr-metz-thionville.fr, CHR Metz-Thionville, 1 Allée du Château, CS45001 57085 METZ CEDEX 3 - 03 87 34 51 35
- CCMR : Dr Emmanuelle GINGLINGER, ginglingere@ch-mulhouse.fr, GHR Mulhouse, 87 Avenue d'Altkirch, 68100 MULHOUSE - secr-labogenetique@ghrmsa.fr - 03 89 64 82 44
- CCMR : Dr Charlotte CAILLE-BENIGNI, charlotte.caille-benigni@hcs-sante.fr, CH Troyes, 101 Avenue Anatole France, CS 20718 - 10003 TROYES CEDEX - cht.genetique.secretariat@hcs-sante.fr - 03 25 49 75 05

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Région Sud-Est :

- CCMR : Dr Renaud TOURAINE, renaud.touraine@chu-st-etienne.fr, CHU de Saint-Etienne, Avenue Albert Raimond, 42270 Saint-Priest-en-Jarez - stb.cr@chu-st-etienne.fr - 04 77 82 81 16
- CCMR : Dr Khaoula ZAAFRANE, zaafranekhachnaoui.k@chu-nice.fr, CHU de Nice, 151 Route Saint-Antoine de Ginestière, BP 3079 06202 NICE - 04 92 03 62 43
- CCMR : Dr Maude GRELET, maude.grelet@ch-toulon.fr, CHI Toulon, Avenue Henri Sainte Claire Deville, 83056 TOULON - 04 94 14 50 05

❖ Centres de référence et de compétence pour les maladies héréditaires du métabolisme—Filière G2M (<https://www.filiere-g2m.fr/>)

Centres de référence

Région Ile de France :

- CCMR : constitutif : Pr Fanny MOCHEL, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière Sorbonne Université - Université Pierre et Marie Curie Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 PARIS - mariepierre.luton@icm-institute.org - 01 42 16 13 46
- CRMR constitutif : Pr Pascale De LONLAY, Service du métabolisme, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75743 PARIS Cedex 15 - luisa.paciencia@aphp.fr - 01 44 49 40 23
- CRMR constitutif : Dr Caroline SEVIN, Centre de référence des maladies héréditaires métaboliques, Hôpital Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc, 94270, LE KREMLIN BICETRE

Inter-région Nord-Ouest :

- CRMR constitutif : Dr Dries DOBBELAERE, Service de pédiatrie, CHU de Lille, Hôpital Jeanne De Flandre, Avenue Eugène Avinée, 59037 LILLE CEDEX - lucie.miotto@chru-lille.fr - 03 20 44 41 49

Région Ouest :

- CRMR constitutif : Pr François LABARTHE, francois.labarthe@univ-tours.fr, Service de Médecine Pédiatrique, CHRU de Tours, Hôpital Clocheville, 49 boulevard Béranger, 37044 TOURS Cedex 9 - 02 47 47 38 18

Région Est :

- CRMR constitutif : Pr François FEILLET, Service de médecine infantile, CHU de Nancy, Hôpital Brabois Enfants, 5 allée du Morvan, 54511 VANDOEUVRE LÈS NANCY CEDEX - 03 83 15 47 96

Région Sud-Est :

- CRMR coordinateur : Pr Brigitte CHABROL, Service de neuro-métabolisme pédiatrique, Hôpital Timone enfants, 264 rue Saint Pierre, 13385 MARSEILLE Cedex 05 - secretariat-pr.chabrol@ap-hm.fr - 04 91 38 48 00
- CRMR constitutif : Dr Nathalie GUFFON-FOUILHOUX, Service d'endocrinologie et de diabétologie pédiatriques et maladies héréditaires du métabolisme, CHU DE LYON

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

HCL, GH Est -Hôpital Femme Mère Enfant, 59 Boulevard Pinel, 69677 BRON CEDEX
- 04 72 12 95 25

Région Sud-Ouest Occitanie :

- CRMR constitutif : Dr Magali GORCE, gorce.m@chu-toulouse.fr, Service Pédiatrie, Gastro-entérologie, hépatologie, nutrition et diabétologie, CHU DE TOULOUSE, Hôpital des Enfants, 330 avenue de Grande Bretagne, TSA 70034 31059 TOULOUSE CEDEX 9 - 05 34 55 85 66

Centres de compétence

Inter-région Nord-Ouest :

- CRMR : Dr Gilles MORIN, HÔPITAL, CHU Amiens-Picardie, 1 Rond-Point du Professeur Christian Cabrol, 80054 AMIENS CEDEX 1 - genetique.secretariat@chu-amiens.fr - 03 22 08 75 80
- CRMR : Dr Alina ARION, arion-a@chu-caen.fr, CHU de Caen, Avenue de la Côte de Nacre, 14000 CAEN - 02 31 27 25 94
- CRMR : Dr Gaëtan SAUVETRE, Hôpital Charles Nicolle, CHU Rouen, 1 Rue De Germont 76100 ROUEN - 02 32 88 82 58

Région Ouest :

- CRMR : Dr Magalie BARTH, Service de Génétique, CHU Angers, 4 rue Larrey, 49000 ANGERS - metaboped@chu-angers.fr - 02 41 35 40 09
- CRMR : Dr Elise SACAZE, elise.sacaze@chu-brest.fr, Service de Pédiatrie, CHRU de Brest, Hôpital Marvan, Pôle Femme-Mère-Enfant, 2 Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX - 02 98 22 36 57
- CRMR : Dr Léna DAMAJ, CHU Hôpital Sud - 16 Boulevard de Bulgarie, BP 90347 35203 RENNES CEDEX 2 - 02 99 26 67 44

Région Est :

- CRMR : Dr Cécilia ALTUZARRA, caltuzarradesmettre@chu-besancon.fr, Service de médecine pédiatrique, CHU DE BESANÇON, 2 Boulevard Fleming 25000 BESANÇON - 03 81 21 90 74
- CRMR : Pr Frédéric HUET, frederic.huet@chu-dijon.fr, CHU Dijon Bourgogne, Hôpital d'Enfants, 1 Bd Jeanne d'Arc, BP 77908, 21079 DIJON - 03 80 29 34 15
- CRMR : Pr Nathalie BEDNAREK, AMH2, CHU Reims, 49 rue Cognacq-Jay, 51092 REIMS CEDEX - 03 26 78 92 59
- CRMR : Dr Marie-Thérèse ABI WARD, 1 Avenue Molière, 67200 STRASBOURG - 03 88 12 83 28

Région Sud-Ouest Occitanie :

- CRMR : Dr Delphine LAMIREAU, Service de pédiatrie médicale, CHU de Bordeaux, GH Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX CEDEX - stephanie.godement@chu-bordeaux.fr - 05 57 62 30 33

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

- CCMR : Dr Gwenaël LE GUYADER, gwenael.leguyader@chu-poitiers.fr, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 577 86021 POITIERS Cedex - sec.genetique@chu-poitiers.fr - 05 49 44 39 22
- CRMR : Dr Cécile LAROCHE, Service de pédiatrie, Hôpital Mère-Enfant - 8 rue D. Larrey 87042 LIMOGES CEDEX - 05 55 05 68 80
- CRMR : Pr Agathe ROUBERTIE, Département de Neuropédiatrie, CHU Gui de Chauliac, 80 Avenue Fliche, 34295 MONTPELLIER CEDEX 5 - 04 67 33 01 82

Région Sud-Est :

- CRMR : Pr Marc BERGER, CHU Estaing, 1 place L et R Aubrac, 63100 CLERMONT-FERRAND - 04 73 75 03 68
- CRMR : Dr Gérard BESSON, CHU Grenoble Alpes - SITE NORD Hôpital Couple Enfant Boulevard de la Chantourne - CS10217 38043 GRENOBLE CEDEX 9 - Bozkan@chu-grenoble.fr - 04 76 76 57 92
- CRMR : Dr Claire GAY, CHU Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 SAINT PRIEST EN JAREZ - 04 77 82 89 51
- CRMR : Dr Christian RICHELME, service de Neurologie pédiatrique, Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU – Lenval, 57 Avenue de la Californie, 06200 NICE - secretariat.neurologie@hpu.lenval.com - 04 92 03 08 49

❖ **Autres centres de référence compétents**

Filière DéfiScience

Site de la filière de santé « maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle » (<https://www.defiscience.fr/filiere/>)

Centres de référence déficiences intellectuelles de cause rare filière DéfiScience (<https://www.defiscience.fr/filiere/cartographie/>)

Centre de référence

- CRMR coordinateur : Dr Delphine Héron et Dr Perrine CHARLES, Hôpital Pitié Salpêtrière, Département de génétique et cytogénétique, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13 - anne.faudet@psl.aphp.fr - 01 42 16 13 87
- CRMR constitutif : Dr Anna MARUANI, Hôpital Robert-Debré, Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, 48 boulevard Sérurier, 75019 Paris - 01 40 03 53 91
- CRMR constitutif : Dr Stéphanie VALENCE, Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Service de Neuropédiatrie, Bâtiment Brissaud, Porte 3, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 PARIS Cedex 12 - secretariat.neurologie.trs@aphp.fr - 01 44 73 61 41
- CRMR constitutif : Dr Marlène RIO, Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de Génétique Médicale Institut Imagine 1er étage, 149 rue de Sèvres, 75743 PARIS - 01 42 19 26 99, 01 42 19 26 93
- CRMR constitutif : Pr Jamal GHOUIMID et Dr Roseline CAUMES, Hôpital Jeanne de Flandre, Génétique clinique Guy Fontaine, 2 avenue Oscar Lambret, CS 70001, 59037 LILLE CEDEX - 03 20 44 49 11
- CRMR constitutif : Dr Loïc DE PONTUAL et Dr Astride DE LIEGE, Hôpital Jean Verdier, Service de pédiatrie, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY - 01 48 02 66 74
- CRMR constitutif : Dr Salima EL CHEHADEH, CHRU de STRASBOURG - Hôpital de Hautepierre, Service de génétique médicale, 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG Cedex - igma@chru-strasbourg.fr - 03 69 55 19 55

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 – Décembre 2024

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

- CRMR constitutif : Dr Laurent PASQUIER et Dr Audrey RIOU, Hôpital Sud - CHU Rennes, Service de Génétique Médicale, 16 boulevard de Bulgarie 35203 RENNES cedex 2 - CRDI@chu-rennes.fr - 02 99 26 67 44
- CRCM constitutif : Pr Sandra MERCIER et Dr Marie ALESANDRINI, CHU DE NANTES, Hôtel Dieu, Service de génétique médicale, 1 place Alexis Ricordeau, 44093 NANTES Cedex 1 - 02 40 08 32 45
- CRCM constitutif : Dr Julian DELANNE et Dr Clémence FATUS FAUCONNIER, HÔPITAL D'ENFANTS CHU DIJON BOURGOGNE, Hôpital François Mitterrand, Centre de génétique, 14 Rue Paul Gaffarel BP 77908, 21079 DIJON Cedex - 03 80 29 53 13
- CRCM constitutif : Dr Marie HUSSON et Pr Cyril GOIZET, CHU de Bordeaux, Unité de neurologie pédiatrique de l'enfant et de l'adolescent, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex - 05 56 79 56 41
- CRCM constitutif : Pr Vincent DES PORTES, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant, Service de neuropédiatrie – 5e étage, 59 Boulevard Pinel, 69677 BRON Cedex - 04 27 85 53 80

Centres de compétence

- CRCM : Dr Clotilde MIRCHER et Dr Anne-Sophie REBILLAT, Institut Lejeune, Groupe hospitalier Paris Saint Joseph, 185 rue Raymond Losserand, 75674 PARIS Cedex 14 - 01 56 58 63 00
- CRCM : Dr Hélène MAUREY, GHU DE PARIS-SUD, Hôpital de Bicêtre, Service d'Endocrinologie Pédiatrique, 78 rue du Général Leclerc, 94270 LE KREMLIN-BICÊTRE - 01 45 21 32 21
- CRCM : Dr Anne-Marie GUERROT et Dr Catherine VANHULLE, CHU de Rouen, Hôpital Charles Nicolle, Service de génétique, 37 bd Gambetta, 76031 ROUEN - 02 32 88 87 47
- CRCM : Dr Jean-Marie LEPAGE, Centre hospitalier de St Malo, Service de Pédiatrie CH Saint-Malo, 1 Rue de la Marne, 35400 Saint-Malo - 02 99 21 21 21
- CRCM : Dr Nathalie BEDNAREK et Pr Solène MOULIN, CHU DE REIMS, Hôpital Maison Blanche, Pôle Femme-Parent-enfant, médecine néonatale et réanimation pédiatrique, 47 Rue Cognacq-Jay, 51092 REIMS Cedex - 03 26 78 36 03
- CRCM : Dr Laetitia LAMBERT et Dr Calina TODOSI, CHU DE NANCY, Hôpital de Brabois, Service de pédiatrie médicale endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Rue du Morvan, 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY Cedex - 03 83 15 36 22
- CRCM : Dr Elise BOUCHER et Dr Juliette PIARD, CHRU BESANÇON, Hôpital Saint Jacques, Pavillon Saint-Paul, 2 Place Saint Jacques, 25030 BESANÇON - 03 81 21 81 87
- CRCM : Dr Caroline KARSENTY, CHU DE TOULOUSE, Hôpital des Enfants, Service de neuropédiatrie, 330 Avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 TOULOUSE Cedex 9 - 05 34 55 87 05
- CRCM : Dr Pierre MEYER, CHU MONTPELLIER, HÔPITAL GUI DE CHAULIAC, Service de neuropédiatrie, 80 Avenue Augustin Fliche, 34295 MONTPELLIER - 04 67 33 74 22
- CRCM : Pr Véronique PAQUIS-FLUCKLINGER et Dr Khaoula ZAAFRANE-KACHNAOUI, HÔPITAL DE L'ARCHET 2, Service de Génétique, 151 Route de Saint-Antoine-de-Ginestière BP 3079, 06202 NICE Cedex 3 - 04 92 03 62 43
- CRCM : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS et Dr Anne LANDAIS, CHU DE POINTE À PITRE – Abymes, Unité de génétique clinique, Route de Chauvel BP 465, 97159 POINTE À PITRE - 05 90 89 10 10 (poste 3495)

6.8 Annexe 8. Laboratoires proposant le diagnostic du SLOS

Les examens proposés au sein du Réseau des Laboratoires Français impliqués dans le diagnostic et la prise en charge des Maladies Héréditaires du métabolisme sont détaillés sur le site de la filière G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/filiere/acteurs-de-la-filiere/les-laboratoires/>)

La liste mise à jour des laboratoires labellisés Laboratoires de Biologie Médicale de Référence (LBMR) en Biochimie et en Génétique Constitutionnelle est régulièrement publiée au journal officiel (dernière version : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049765073>, JORF du 22 juin 2024). Le diagnostic en Génétique Constitutionnelle du SLOS et des troubles de la biosynthèse du cholestérol est également proposé par d'autres centres dans le cadre de panels, séquençage d'exome ou du génome. La liste évolue rapidement et est disponible sur le site Orphanet (<https://www.orpha.net/fr/diagnostic-tests/diagnostics>).

Dosage du 7-dehydrocholestérol^{*LBMR} (labellisé LBMR en Biochimie)

Hospices Civils de Lyon – Groupe Hospitalier Est
Service de Biochimie et Biologie Moléculaire^{*LBMR}
Centre de Biologie et Pathologie Est
59, bd Pinel
69677 Bron
Tel : 04 72 12 96 32
Responsable : Dr C. ACQUAVIVA-BOURDAIN
<https://biobook.chu-lyon.fr/>

Examens : dosage du 7-DHC dans le plasma et le liquide amniotique

CHU Toulouse
Laboratoire de Biochimie^{*LBMR}
Institut Fédératif de Biologie
TSA 40031
330, Avenue de Grande-Bretagne
31059 Toulouse Cedex 9 (France)
Tel. (33) 5 67 69 03 70 Mob. (33) 6 14 14 72 61
Responsable : Pr T. Levade
e-mail: levade.t@chu-toulouse.fr
Site web : <http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr>

CHU de Dijon
Plateau technique de Biologie
Laboratoire de Biochimie Spécialisée^{*LBMR}
2 rue Angélique Ducoudray - BP 37013
21070 DIJON CEDEX
Téléphone : 03 80 29 57 10
Directeur du laboratoire : Pr Laurence DUVILLARD
<https://chu-dijon.manuelprelevement.fr/Laboratory>

Examen : dosage du 7-DHC dans le plasma

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 – Décembre 2024

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

AP-HP Sorbonne Université de Paris SAINT ANTOINE

Département de Métabolisme Clinique*^{LBMR}

DMU BioGeM (AP-HP.Sorbonne Université)

Hôpital Saint Antoine

184, rue du Faubourg Saint Antoine

75012 Paris

Secrétariat : 01 49 28 22 07 - Fax : 01 49 28 22 06

Responsable : Antonin LAMAZIERE

Site web : <http://bmp-huep.fr> - <https://huep.manuelprelevement.fr>

Examens : dosage du 7-DHC et 8-DHC dans le plasma et le liquide amniotique

Dosage du 7-dehydrocholestérol (non labellisé LBMR en Biochimie)

CHU Caen

Pôle Biologie, Pharmacie et Hygiène - CHU de Caen - Hôpital de la Côte de Nacre

Avenue de la Côte de Nacre

14033 CAEN CEDEX 9

Téléphone : 02 31 06 45 61

Directeur du laboratoire : Pr Stéphane ALLOUCHE

<https://chu-caen.manuelprelevement.fr/DetailNew.aspx?id=A1767&redirect=home>

Examens : dosage du 7-DHC dans le plasma et le liquide amniotique

CHU de Montpellier

Département Biochimie clinique et métabolique

191 avenue du Doyen Gaston Giraud

34295 MONTPELLIER CEDEX 5

Téléphone : 04 67 33 05 79

Responsable du laboratoire : Pr Jean-Paul CRISTOL

<https://www.chu-montpellier.fr/fr/a-propos-du-chu/offre-de-soins/services/biochimie-et-dhormonologie-236>

Examen : dosage du 7-DHC dans le plasma

AP-HP. Nord Université de Paris ROBERT DEBRE

Laboratoire de Biochimie Hormonologie

Secteur Métabolique

Hôpital Robert Debré

48 Boulevard Sérurier

75935 Cedex 19

Responsable du test : Dr Ludmia TAIBI

Etude du gène *DHCR7*^{LBMR} (labellisé LBMR en Génétique Constitutionnelle)

CHU de Lille

Unité de Médecine Moléculaire des Maladies Métaboliques (U4M)*^{LBMR}

Laboratoire Génopathies

Centre de Biologie Pathologie Génétique

Boulevard du Professeur Jules Leclercq

CS 70001

59037 Lille Cedex

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 – Décembre 2024

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

Tel : 03 20 44 48 01 - Fax: 03 20 44 49 57

Laboratoire.genopathies@chu-lille.mssante.fr

Examens : Diagnostic anténatal précoce et tardif et Post-Natal du gène DHCR7.

Diagnostic Post-Natal des troubles de la biosynthèse du cholestérol (gènes DHCR7, DHCR24, EBP, NSDHL, SC5D, FDFT1, LBR, LSS, MSMO1, CYP51A1, CYP27A1)

Site web : <https://biologiepathologie.chu-lille.fr/>

Etude du gène *DHCR7* (non labellisé LBMR en Génétique Constitutionnelle)

Hospices Civils de Lyon – Groupe Hospitalier Est

Service de Biochimie et Biologie Moléculaire

Centre de Biologie et Pathologie Est

59, bd Pinel

69677 Bron

Tel : 04 72 12 95 01

Responsable du laboratoire : Dr C. Acquaviva-Bourdain

<https://biobook.chu-lyon.fr/>

Examens : étude ciblée du gène DHCR7 ; panel de gènes impliqués dans les déficits de synthèse du cholestérol (gènes DHCR7, DHCR24, EBP, NSDHL, SC5D, FDFT1, LBR, LSS, MSMO1, CYP51A1, CYP27A1)

CHU Toulouse :

Laboratoire de Biochimie

Institut Fédératif de Biologie

TSA 40031

330, Avenue de Grande-Bretagne

31059 Toulouse Cedex 9 (France)

Tel : 05 67 69 03 70, Mob : 06 14 14 72 61

Pr T. Levade

e-mail: levade.t@chu-toulouse.fr

7. Références bibliographiques

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

metabolism. *Am J Med Genet.* 1997 Jan 31;68(3):263-9. PMID: 9024557.

Daum H, Meiner V, Michaelson-Cohen R, Sukenik-Halevy R, Zalberg 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.

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.

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.

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.

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.

Freeman KA, Olufs E, Tudor M, Roullet 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.

Genaro-Mattos TC, Allen LB, Anderson A, Tallman KA, Porter NA, Korade Z, Mirmics 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.

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.

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.

Hall P, Michels V, Gavrilov 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.

Herman TE, Siegel MJ, Lee BC, Downton 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.

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.

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Latham et Cuniff. Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes, 30 October 2020 <https://doi.org/10.1002/9781119432692.ch53>

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.

Lin AE, Ardinger HH, Ardinger RH Jr, Cuniff C, Kelley RI. Cardiovascular malformations in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet.* 1997 Jan 31;68(3):270-8. PMID: 9024558.

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.

Merkens MJ, Sinden NL, Brown CD, Merkens LS, Rouillet 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.

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.

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

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.

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/>

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.

Nowaczyk MJ, Eng B, Wayne 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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 15;112(2):175-185. doi: 10.1002/bdr2.1620. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31840946; PMCID: PMC7432161.

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.

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-

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz – PNDS

8628(20010115)98:2<191::aid-

ajmg1030>3.0.co;2-m. PMID: 11223857.

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.

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.

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>

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.

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.

Witsch-Baumgartner M, Fitzky BU, Ogorekova M, Kraft HG, Moebius FF, Glossmann H, Seedorf U, Gillessen-Kaesbach

G, Hoffmann 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

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, Ogorekova 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.

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.

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.

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.