



Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du 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

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).

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).

- 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 \(filiere-g2m.fr\)](https://centres-de-soins.filiere-g2m.fr)).

- 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"
 - Orphanet : [Syndrome Smith-Lemli-Opitz](#)
 - NIH : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/>
 - La Filière G2M Maladies Rares Héritaires 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.smithlempiopitz.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)
- 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>