

## **106. Smith-Lemli-Opitz (3 $\beta$ -hydroxysterol- $\Delta$ 7 reductase)**

### **Synonymes :**

Syndrome de SLO

3 $\beta$ -hydroxysterol-  $\Delta$ 7 déficit en réductase

Nom le plus courant :

Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz

### **Introduction**

Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) est une maladie métabolique rare et héréditaire. Le "métabolisme" désigne la conversion et le traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire pour la constitution des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et pour la libération de l'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si une enzyme présente un problème, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être convertie et s'accumule dans la cellule. Si cela donne lieu à des plaintes, nous appelons cela une maladie métabolique.

### **Contexte**

La première fois que le syndrome de Smith-Lemli-Opitz a été décrit, c'était en 1964. Les docteurs David Smith, Luc Lemli et John Opitz ont eu trois patients dont l'apparence et les symptômes étaient presque identiques. Depuis cette première description, le syndrome porte le nom de ces médecins. Malgré l'apparence caractéristique, il semble qu'il y ait beaucoup de variations dans la façon dont la maladie se manifeste. Dans les années 1990, il est devenu possible de diagnostiquer la maladie de manière biochimique.

### ***Cholestérol***

La cause du syndrome de SLO est un défaut congénital dans la formation du cholestérol. La dernière étape de la formation du cholestérol est bloquée en raison d'un manque de l'enzyme indispensable. Il en résulte un manque de cholestérol dans le sang et les tissus et un niveau élevé du précurseur direct du cholestérol, le 7-déhydrocholestérol, la substance qui aurait dû être transformée en cholestérol. En raison du manque de cholestérol, diverses malformations congénitales apparaissent avant même la naissance.

### ***Défaut enzymatique***

Le syndrome de SLO est causé par un défaut de l'enzyme 7-déhydrocholestérol réductase. Une mutation dans un gène (le gène DHCR7) sur le chromosome 11q12-13 est responsable de la déficience enzymatique.

### ***Rareté***

Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz est une maladie rare. La maladie se manifeste dans les populations européennes chez environ 1 enfant sur 20 000 à 1 enfant sur 80 000 nouveau-nés par an. Dans d'autres groupes ethniques, l'incidence est plus faible. Aux Pays-Bas, deux à trois patients par an en moyenne naissent avec le syndrome de SLO.

### **Symptômes**

Les premiers patients de Smith, Lemli et Opitz présentaient des caractéristiques physiques anormales très nettes. Cependant, dans les années qui ont suivi leur description initiale, il est devenu évident que les symptômes des patients atteints du syndrome de SLO peuvent varier considérablement. Vous trouverez ci-dessous une liste des symptômes possibles. La gravité de ces symptômes peut varier d'un patient à l'autre. Les patients les plus gravement atteints ont souvent une espérance de vie réduite en raison d'anomalies d'organes fatales.

### *Caractéristiques physiques*

Les patients atteints du syndrome de SLO présentent des caractéristiques faciales typiques, notamment un petit crâne, un front large et haut, des paupières tombantes et un nez large avec les narines vers l'avant. En outre, ils présentent souvent un certain nombre de caractéristiques physiques anormales. Chez presque tous les patients, le deuxième et le troisième orteil sont (partiellement) fusionnés. Les patients peuvent également avoir trop ou trop peu de doigts ou d'orteils, des pouces courts et des pieds bots. En outre, les patients restent souvent petits.

### *Troubles oculaires*

Le cristallin de l'œil a normalement une teneur en cholestérol très élevée. Comme le métabolisme du cholestérol est perturbé chez les patients atteints de SLO, de nombreuses anomalies oculaires se produisent. Outre les paupières tombantes déjà mentionnées, il s'agit de cataractes et de nerfs optiques insuffisamment développés.

### *Organes*

Chez les patients atteints de SLO, des anomalies sont constatées dans plusieurs organes internes. Par exemple, des malformations cardiaques peuvent se produire et des problèmes dans le tractus gastro-intestinal peuvent entraîner une mauvaise alimentation et des problèmes de croissance. La peau de nombreux patients atteints de SLO est très sensible au soleil, ce qui peut provoquer des coups de soleil rapides. La production d'hormones chez ces patients est également déséquilibrée. Chez les garçons atteints du syndrome de SLO, les organes génitaux sont parfois peu ou pas développés. C'est pourquoi il est parfois difficile de reconnaître le sexe d'un garçon ou d'une fille. De plus, l'ouverture de l'urètre chez les garçons peut se trouver à un endroit anormal du pénis. En raison de la perturbation de l'équilibre hormonal, il est également possible que les patients atteints de SLO atteignent la puberté de manière précoce.

### *Comportement et développement*

La majorité des patients présentent un retard de développement et un crâne trop petit. Le développement intellectuel des patients atteints de SLO va d'une intelligence presque normale à une déficience intellectuelle grave. Dans une étude réalisée en 2016, 9 des 145 patients atteints de SLO (6 %) présentaient un QI > 80. En outre, des anomalies comportementales peuvent se produire, telles que des difficultés d'apprentissage, une hypersensibilité au toucher, des problèmes de parole et de langage, des rythmes de sommeil perturbés, des mouvements spécifiques et une tendance à l'automutilation. Le comportement peut être autistique. Les enfants respectent souvent des routines établies et font preuve d'un comportement compulsif. Une étude de 2016 sur la composition du liquide céphalo-rachidien a montré que chez les patients atteints de SLO, 12 protéines sont de composition différente en raison du défaut biochimique.

De nombreux patients atteints de SLO ont des problèmes de sommeil, tant pour s'endormir que pour rester endormis. Parfois, ils ont besoin de très peu de sommeil par nuit. Une étude de 2016 a montré que les troubles du sommeil chez 20 patients étaient corrélés à des anomalies biochimiques, donc plus les précurseurs sont élevés, plus il y a de problèmes de sommeil. Les problèmes de sommeil et de comportement ont souvent un impact important sur le reste de la famille.

### **Diagnostic**

Les caractéristiques physiques anormales peuvent amener un médecin à suspecter le diagnostic. Des tests de laboratoire peuvent confirmer le diagnostic de manière définitive. La présence de grandes quantités de 7-déhydrocholestérol (le précurseur du cholestérol) dans divers tissus du patient, tels que le sang ou les cellules de la peau, confirme le diagnostic.

### *Diagnostic prénatal*

Si un enfant atteint du syndrome de SLO est né plus tôt dans une famille, on peut déterminer lors d'une grossesse ultérieure si l'enfant à naître est également atteint de la maladie. Cela peut être fait en testant le liquide amniotique ou le matériel provenant d'un test de villosités chorales. De nos jours, cependant, les tests ADN sont plus souvent utilisés. Une vaste étude montre que la prévalence en Europe du Nord est d'environ 1 personne sur 54.

### **Traitement**

Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz ne peut être guéri. De plus, il n'existe aucun traitement qui puisse prévenir complètement les symptômes de la maladie. La plupart des options de traitement visent donc à rendre la vie de l'enfant aussi agréable que possible.

On tente souvent de contrecarrer la carence en cholestérol chez les patients atteints de SLO en ajoutant de la poudre de cholestérol ou des jaunes d'œuf à l'alimentation. Malheureusement, cela n'améliore pas le tableau clinique, car les concentrations élevées du précurseur du cholestérol (7-déhydrocholestérol) subsistent. Dans l'étude européenne NISLOS menée sur quarante patients atteints de SLO, de bons résultats ont récemment été obtenus avec le traitement par la simvastatine. Dans le sang et le liquide céphalorachidien, la concentration de 7-déhydrocholestérol a diminué et le cholestérol a augmenté. La croissance et le développement se sont améliorés chez deux tiers des patients. Dans cette étude, l'administration de la simvastatine s'est avérée simple et sûre. Cependant, les patients atteints de maladies graves semblent ne pas répondre ou très peu à la simvastatine. Un article de 2017 décrit 23 patients traités avec la simvastatine et, en plus de la réduction souhaitée du 7DHC et du 8DHC, une amélioration du comportement est décrite.

Les problèmes d'alimentation peuvent être résolus temporairement ou pour une période plus longue en alimentant par sonde (cathéter PEG). Ce cathéter PEG peut être placé par plusieurs cliniques aux Pays-Bas en consultation avec le pédiatre traitant. Toutefois, il faut veiller à ne pas donner trop de nourriture ou à la donner rapidement. Le transport de la nourriture (en tube) chez les patients atteints de SLO est souvent retardé et les intestins sont sensibles aux changements (rapides).

La ptose (chute des paupières) est très rare chez les enfants en général, mais elle est fréquente chez les patients atteints de SLO. Le suivi peut être effectué par un ophtalmologue, mais la correction chirurgicale est très spécialisée et il est conseillé de la faire dans un hôpital spécialisé (pédiatrique) pour les yeux.

**Hérédité**

Voir "[Hérédité des maladies métaboliques](#)".