

Protocole National de Diagnostic et de Soins

PNDS 2019

Syndrome d'Alström

Texte du PNDS

Ce PNDS a été dirigé par le
Professeur Hélène Dollfus

Centre de Référence pour les Affections
Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO)

Sous l'égide et avec le partenariat de
La Filière de santé des maladies rares sensorielles SENSGENE



SENSGENE
Maladies Rares Sensorielles

FILIERE
DE SANTÉ
MALADIES
RARES

filières de santé

maladies rares

Sommaire

Liste des abréviations	3
Synthèse à destination du médecin traitant	4
Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter le site Orphanet (http://www.orpha.net). Le syndrome d'Alström	4
1 Introduction.....	5
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	5
2.1 Objectifs	5
2.2 Méthode de travail	6
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	6
3.1 Objectifs	6
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	6
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	7
3.4 Confirmation du diagnostic/ Diagnostic différentiel	8
3.5 Principales manifestations et complications	9
3.5.1 Manifestations ophtalmologiques	9
3.5.2 Manifestations ORL	9
3.5.3 Manifestations cardiaques	9
3.5.4 Obésité, manifestations endocriniennes et métaboliques	10
3.5.5 Manifestations rénales	11
3.5.6 Autres manifestations	11
3.6 Contenu de l'évaluation initiale/estimation de la gravité	12
3.6.1 Evaluation clinique initiale	12
3.6.2 Consultations spécialisées et examens complémentaires	12
3.7 Annonce du diagnostic, information et conseil génétique	14
4 Prise en charge thérapeutique.....	15
4.1 Objectifs	15
4.2 Professionnels impliqués	15
4.3 Prise en charge thérapeutique	15
4.3.1 Traitements pharmacologiques	15
4.3.2 Autres traitements et prestations	16
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	18
4.4.1 Education thérapeutique	18
4.4.2 Aménagement du mode de vie	19
4.4.3 Associations de patients	19
5 Suivi.....	19
5.1 Objectifs	19
5.2 Professionnels impliqués	19
5.3 Rythme et contenu des consultations	20
5.4 Contenu des consultations	20
5.5 Examens complémentaires	21
Annexe 1. Liste des participants	22
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations	23
Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique	27
Références bibliographiques.....	28

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
BBS	Syndrome de Bardet-Biedl
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
CARGO	CMCR coordinateur entre de référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
CSO	Centre spécialisé de l'obésité
DFG	Débit de filtration glomérulaire
ECG	Electrocardiogramme
EFR	Epreuves fonctionnelles respiratoires
ERG	Electrorétinogramme
FIRENDO	Filière Maladies Rares Endocriniennes
GH	Growth hormone/hormone de croissance
HAS	Haute Autorité de Santé
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HOMA-IR	Homeostatic model assessment of insulin resistance
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de Masse Corporelle
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
NASH	Stéato-hépatite non-alcoolique
OCT	Tomographie en cohérence optique
OEA	Oto-émissions acoustiques
PEA	Potentiels évoqués auditifs
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNMR	Plan National Maladies Rares
REPPPOP	Réseau de Prévention et Prise en charge de l'Obésité Pédiatrique
SA	Syndrome d'Alström
SENSGENE	Filière de santé Maladies Rares-Maladies Rares Sensorielles
VG	Ventricule gauche

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome d'Alström est une maladie rare génétique qui se déclare classiquement dans la toute petite enfance par des **signes de malvoyance (nystagmus et photophobie) liés à une dégénérescence précoce de la rétine chez un jeune enfant généralement obèse** chez qui il peut s'associer une cardiomyopathie dilatée souvent résolutive du nourrisson.

L'évolution, qui peut être très variable dans l'enfance puis à l'âge adulte, se complètera par les manifestations suivantes :

- l'apparition d'une surdité de perception lentement évolutive,
- d'une insulino-résistance majeure et d'un diabète
- d'une insuffisance rénale
- d'une cardiomyopathie souvent dilatée
- d'une fibrose potentiellement généralisée au niveau de divers organes (cœur, foie, poumons et reins en particulier).

La gravité potentielle des manifestations au cours de la vie impose un diagnostic précoce et un suivi multidisciplinaire resserré.

Le diagnostic de certitude repose sur l'identification de mutations pathogènes dans le gène *ALMS 1*, le seul connu pour être muté à ce jour pour cette maladie autosomique récessive.

Le bilan initial et le suivi reposent sur l'intervention de plusieurs spécialités : ophtalmologie, pédiatrie, cardiologie, diabétologie-endocrinologie, néphrologie, génétique, ORL, pneumologie. La rééducation et l'éducation thérapeutique portent sur la malvoyance, les règles hygiéno-diététiques pour lutter contre l'obésité et le diabète, l'insuffisance cardiaque et respiratoire.

A ce jour il n'y a pas de traitement curatif mais des traitements symptomatiques relevant de chaque spécialité.

Il est essentiel d'avoir à l'esprit qu'une décompensation cardiaque ou respiratoire peut survenir à l'occasion d'épisode infectieux ou d'anesthésie. Tout acte chirurgical devra faire l'objet d'un bilan préalable complet.

Le pédiatre ou le médecin traitant a un rôle essentiel dans l'évocation du diagnostic, l'élaboration du bilan initial, le contact et la prise en charge avec les équipes expertes :

- surveillance de la croissance et de l'état nutritionnel chez l'enfant ;
- surveillance de la pression artérielle, du contrôle glycémique, du poids chez l'adulte ;
- surveillance de la bonne prise en charge au niveau visuel à l'aide de centres spécialisés ;
- surveillance du développement psychomoteur et l'aide à l'organisation de la prise en charge éducative et rééducative ;
- soutien psychologique des familles au moment de l'annonce du diagnostic ou de l'apparition de complications sévères ;
- coordination du suivi multidisciplinaire et détection précoce des complications tardives ;
- mise en place ou aide à la réalisation des différentes démarches administratives nécessaires au bon suivi du patient en lien avec les équipes habilitées (ALD hors liste, certificat MDPH...).

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter le site Orphanet (<http://www.orpha.net>).

Le syndrome d'Alström

1 Introduction

Le syndrome d'Alström est une forme de rétinopathie syndromique très rare qui comprend, en plus de la dégénérescence rétinienne très précoce, d'autres manifestations cliniques de divers organes impliquant une prise en charge et un suivi multidisciplinaires à vie. Notamment, l'obésité précoce avec résistance à l'insuline conduisant à un diabète dès la deuxième décennie, la surdité progressive, la possibilité d'une atteinte cardiaque et le risque d'insuffisance rénale en font une affection potentiellement grave. Le handicap visuel étant souvent au premier plan, le diagnostic est évoqué devant un déficit visuel de l'enfant. Néanmoins, des formes plus tardives sont possibles et nécessitent le même suivi.

Le syndrome d'Alström est considéré comme appartenant au groupe de maladies rares dénommées *ciliopathies* (liées à une dysfonction des cils primaires dits immobiles retrouvés dans quasiment toutes les cellules de l'organisme).

Le syndrome d'Alström est une affection génétique de transmission autosomique récessive, due à des mutations du gène *ALMS1* (seul gène impliqué connu). Sa prévalence est estimée entre 1 et 9 cas/1 000 000 de naissances. Environ 900 cas sont rapportés dans la littérature mondiale.

Un diagnostic précoce et un suivi *ad hoc* sont préconisés afin de suivre et traiter les manifestations potentiellement graves et de pouvoir proposer les procédures adaptées à la progression de l'atteinte de chaque organe.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

2.1 Objectifs

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour le syndrome d'Alström a été élaboré par des professionnels issus de la Filière de santé Maladies Rares SENSGENE, maladies rares sensorielles, en particulier du Centre de référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO) en application des dispositions des plans nationaux maladies rares 1, 2 et 3 (PNMR1, PNMR2 et PNMR3) et des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS). Les FSMR Firendo, Cardiogen et Orkid se sont jointes à l'élaboration de ces recommandations car l'atteinte des divers organes (cœur, rein, atteintes endocrines), peut les impliquer dans l'identification des premiers symptômes ou dans le suivi.

L'objectif de ce PNDS est d'expliquer aux professionnels concernés les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques optimales actuelles. 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 par un parcours de soins adapté. Il permet également un remboursement pour les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le(s) médecin(s) spécialiste(s) notamment au moment d'établir le protocole de soins, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, 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. Ce protocole reflète cependant la

structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint du syndrome d'Alström, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

2.2 Méthode de travail

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 l'HAS en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de l'HAS : www.has-sante.fr).

Le contenu de ce PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. La revue de la littérature des articles publiés entre le 1er janvier 1973 et le 30 juin 2018 a été réalisée par les rédacteurs sur le moteur de recherche Pubmed avec le mot clé « Alström syndrome ».

Dans un premier temps, seuls les articles publiés en langue anglaise ou française et possédant un abstract ont été retenus. Dans un second temps, seuls les articles pertinents avec un niveau de preuve suffisant par thématique ont été pris en compte pour la rédaction du premier texte soumis à l'expertise du groupe multidisciplinaire. Chaque expert, en fonction de ses propres connaissances, a ajouté les références jugées manquantes.

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic de syndrome d'Alström ?
- Quelles sont les atteintes associées et les complications du syndrome et comment les identifier ?
- Comment confirmer le diagnostic de syndrome d'Alström ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la maladie et sa prise en charge ?

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- détecter la maladie
- confirmer le diagnostic
- en apprécier la sévérité et identifier les comorbidités
- délivrer une information clinique et génétique
- préciser la prise en charge thérapeutique

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic de certitude de la maladie est souvent du domaine du médecin spécialiste (généticien, pédiatre, ophtalmologiste, cardiologue, endocrinologue).

Le diagnostic, l'évaluation initiale comme la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire qui est très importante, et font intervenir :

- des médecins de plusieurs disciplines : pédiatre, médecin généraliste, ophtalmologiste, cardiologue, généticien clinicien et généticien biologiste, diabétologue, endocrinologue, ORL, pneumologue, orthopédiste, néphrologue, gynécologue, psychiatre, neurologue, hépato-gastro-entérologue, radiologue, biologiste
- d'autres professionnels et paramédicaux: infirmier/ère, orthoptiste, kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien(ne), orthophoniste, diététicien(ne), éducateur, dentiste, orthodontiste, audioprothésiste, podologue, assistante sociale, éducateur spécialisé pour la malvoyance

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste, le pédiatre, l'interniste et/ou le généticien pour une prise en charge globale du patient.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Le diagnostic de syndrome d'Alström repose sur les critères cliniques et moléculaires définis par Marshall en 2007 (Tableau 1). Le diagnostic clinique initial reste parfois difficile. En effet, le tableau clinique apparaissant progressivement et se complétant avec l'âge, les critères majeurs du syndrome peuvent ne pas être tous présents au moment où l'on évoque le diagnostic chez l'enfant. Des diagnostics tardifs chez l'adulte sont aussi possibles en cas de variabilité de date d'apparition ou de sévérité des atteintes.

Tableau 1 : Critères pour le diagnostic du syndrome d'Alström (SA) adapté et mis à jour à partir de Marshall et al. 2007, 2013.

Age	Critères principaux	Critères additionnels	Minimum requis	Autres signes évocateurs
Naissance à 2 ans	Présence de deux variants du gène <i>ALMS1</i> (présentant au moins une mutation perte de fonction) Histoire familiale de SA Nystagmus/ photophobie	Obésité Cardiomyopathie dilatée /insuffisance cardiaque congestive	2 critères principaux OU 1 critère principal + 2 critères additionnels	Infections respiratoires récurrentes Absence d'anomalie des extrémités Antécédent personnel ou familial de retard des acquisitions
2 ans à 14 ans	Présence de deux variants du gène <i>ALMS1</i> (présentant au moins une mutation perte de fonction) Histoire familiale de SA Troubles visuels : nystagmus, photophobie, baisse de l'acuité visuelle, malvoyance liée à dystrophie rétinienne (ERG)	Obésité et/ou insulino-résistance et/ou diabète Cardiomyopathie dilatée /insuffisance cardiaque congestive Surdité de perception Atteinte hépatique Insuffisance rénale	2 critères principaux OU 1 critère principal + 3 critères additionnels	Infections respiratoires récurrentes Absence d'anomalie des extrémités Retard des acquisitions Hypertriglycéridémie Scoliose Pieds plats Hypothyroïdie HTA Déficit en GH Infections urinaires récurrentes Avance d'âge osseux
15 ans à l'âge adulte	Présence de deux variants du gène <i>ALMS1</i> (présentant au moins une mutation perte de fonction) Histoire familiale de SA Troubles visuels : antécédent de nystagmus dans l'enfance, malvoyance ou cécité, dystrophie rétinienne (ERG)	Obésité et/ou insulino-résistance et/ou diabète Cardiomyopathie dilatée /insuffisance cardiaque congestive Surdité de perception Atteinte hépatique Insuffisance rénale Petite taille Hypogonadisme chez les hommes Oligoménorrhée ou hyperandrogénie chez la femme	2 critères principaux OU 1 critère principal + 4 critères additionnels	Infections respiratoires récurrentes Absence d'anomalie des extrémités Retard de développement Hypertriglycéridémie Cypho-scoliose Pieds plats Hypothyroïdie HTA Déficit en GH Infections urinaires récurrentes/dysfonction vésicale Alopécie

Les principaux signes devant faire évoquer le diagnostic, tout particulièrement si ces signes associés, sont :

- **une dystrophie rétinienne** (dégénérescence rétinienne précoce avec une atteinte initiale classique au niveau des cônes puis des bâtonnets) souvent très précoce, dès les premiers mois de vie, avec une intolérance précoce à la lumière (photophobie) et un nystagmus d'apparition précoce. Elle est constante chez l'adulte.

- **Une obésité** qui est, elle aussi, précoce dans la petite enfance. Elle est associée à un hyperinsulinisme, conduisant à un diabète de type 2 dès la deuxième décennie.
- une **atteinte cardiaque** avec dysfonction parfois uniquement segmentaire et discrète mais qui peut être aussi majeure. L'atteinte, lorsqu'elle touche plusieurs segments, donne une cardiomyopathie dilatée (ou très rarement restrictive).
- une **surdité de perception** bilatérale, modérée à profonde, s'installant pendant l'enfance et progressant lentement.
- Une **insuffisance rénale** chez l'adolescent ou le jeune adulte

La circonstance de découverte la plus fréquente est l'association d'une déficience visuelle (nyctagmus précoce dès les premiers mois de vie) et d'une obésité s'installant dans les deux premières années de vie. Le tout premier signe de la pathologie peut aussi être une décompensation cardiaque dans les premières semaines de vie qui est alors souvent interprétée comme une myocardite virale du fait de sa réversibilité. L'apparition d'une cardiomyopathie chez un nourrisson malvoyant doit faire évoquer ce diagnostic.

3.4 Confirmation du diagnostic/ Diagnostic différentiel

Le syndrome d'Alström est la conséquence des mutations du gène *ALMS1* (il s'agit du seul gène impliqué connu à ce jour). Le gène *ALMS1* comprend 23 exons qui codent pour une très volumineuse protéine. La fonction exacte de la protéine *ALMS1* est encore incomplètement élucidée. Son rôle dans le métabolisme et les fonctions adipocytaires a été mis en évidence.

L'évolution et la sévérité de l'atteinte sont susceptibles d'être variables d'une personne à l'autre, même en cas de mutations identiques au sein d'une même famille.

La certitude diagnostique est apportée par les analyses de génétique moléculaire du gène *ALMS1* facilitée par les technologies de séquençage haut débit notamment par l'ajout de ce très grand gène sur des panels de gènes (séquençage haut débit ciblé sur plusieurs dizaines voire centaines de gènes) tels que ceux dédiés aux ciliopathies, ceux dédiés aux déficiences visuelles précoces, ceux dédiés aux rétinopathies pigmentaires précoces, ou encore aux obésités précoces. Des variations pathogènes (mutations) sont ainsi identifiées chez 88% des patients avec un diagnostic clinique.

Les mutations observées dans le gène *ALMS1* peuvent être de plusieurs types mais sont dans la majorité des cas des mutations tronquantes avec principalement des mutations non-sens, et des mutations aboutissant à des décalages du cadre de lecture, qui toutes aboutissent à l'absence de protéine fonctionnelle. On peut également retrouver des délétions complètes de un ou plusieurs exons et plus rarement des mutations d'épissage. La confirmation repose sur l'analyse de la ségrégation familiale qui doit être systématique, l'étude des bases internationales de données génomiques et au besoin sur des tests fonctionnels à partir de cellules de patients (par exemple : fibroblastes obtenus suite à une biopsie de peau) ou à partir de prélèvements sanguins permettant l'extraction des ARNs. Pour asseoir le diagnostic moléculaire : il faut deux variants pathogènes clairement établis par les études de ségrégation (un allèle maternel et un allèle paternel) ou beaucoup plus exceptionnellement par des études plus poussées en biologie moléculaire.

Avec l'avènement des panels de gènes analysés en séquençage haut-débit, il n'est pas rare d'avoir un diagnostic moléculaire de syndrome d'Alström alors qu'un syndrome de Bardet-Biedl (BBS) était suspecté initialement en raison de signes comparables au début de la maladie. Le BBS associe effectivement une dystrophie rétinienne précoce à une obésité précoce. Un des signes cliniques différenciant le BBS du syndrome d'Alström est l'existence fréquente d'une polydactylie dans le BBS. Une atteinte rénale avec présence de kystes rénaux et de malformations des voies urinaires est aussi très fréquente pour le BBS (avec parfois même des manifestations prénatales à type de gros reins) alors que l'atteinte rénale dans le syndrome d'Alström est progressive et apparaît plus tardivement. Le BBS n'est pas le seul diagnostic différentiel du syndrome d'Alström, en raison de la précocité de l'atteinte rétinienne, il n'est pas rare de confirmer un diagnostic de syndrome d'Alström chez de tout jeunes patients suspectés initialement d'être atteints d'amaurose congénitale de Leber (une forme très précoce de dégénérescence rétinienne) ou d'achromatopsie (dysfonction congénitale des cônes).

3.5 Principales manifestations et complications

Les diverses manifestations cliniques et complications varient selon l'âge du patient et doivent être anticipées et recherchées régulièrement. L'atteinte sensorielle et les différentes atteintes d'organes impactent fortement la qualité de vie. La possibilité d'une fibrose progressive de plusieurs organes (cœur, poumons, foie, reins, gonades, pancréas) a été mise en évidence mais il reste à déterminer son caractère primaire ou secondaire. L'espérance de vie peut être diminuée mais une prise en charge précoce et individualisée devrait permettre d'améliorer le pronostic des patients.

3.5.1 Manifestations ophtalmologiques

Typiquement, le premier signe qui attire l'attention chez un nourrisson est la présence d'un nystagmus (mouvements incessants des yeux) et d'une photophobie (intolérance à la lumière). Le diagnostic de dystrophie rétinienne à début précoce est rapidement posé avec un électrorétinogramme souvent déjà profondément altéré (l'atteinte des cônes étant rapidement accompagnée de l'atteinte des bâtonnets). La dégénérescence des cellules photoréceptrices entraîne une malvoyance sévère rapide associant fréquemment une hypermétropie forte nécessitant une prise en charge précoce et adaptée. Les altérations rétiniennes sont souvent visibles au fond d'œil dès les premières années mais peuvent apparaître secondairement à l'atteinte de l'ERG qui doit être réalisé devant toute suspicion de nystagmus.

Les complications classiques des dystrophies rétiniennes peuvent s'observer comme une cataracte plus ou moins précoce dont la prise en charge chirurgicale est à discuter au cas par cas, en fonction des bénéfices attendus.

3.5.2 Manifestations ORL

Les infections ORL notamment les sinusites et/ou les otites séro-muqueuses, à l'origine d'une surdité de transmission transitoire, sont fréquentes dans la petite enfance et ne laissent paradoxalement que peu de séquelles au niveau transmissionnel. Une obstruction des voies aériennes supérieures par hypertrophie amygdalienne ou des végétations adénoïdes est courante. L'installation d'une surdité de perception bilatérale lentement évolutive débute le plus souvent dans la première décennie. La surdité de type endocochléaire est quasi-constante à l'âge adulte, le plus souvent légère à modérée et accessible à l'appareillage. Des cas de surdité plus sévère sont rapportés avec un cas d'implantation cochléaire. L'apparition d'anomalies aux otoémissions acoustiques (classiquement normales au dépistage à la naissance), une baisse progressive (10 à 15dB par décennie) des seuils audiométriques sur les fréquences aiguës sans altération des PEA (dans la majorité des cas) caractérise le plus souvent la surdité.

3.5.3 Manifestations cardiaques

Les données de la littérature concernant l'atteinte cardiaque sont assez variables. Les premières études rapportaient un taux très élevé de cardiomyopathies dilatées infantiles : 81%. Les études plus récentes rapportent un taux inférieur à 62%. Cette diminution peut s'expliquer par un biais de sélection car le syndrome est plus facile à détecter s'il associe une atteinte cardiaque. Le taux de diagnostic du syndrome s'est amélioré avec le temps et les cohortes comprennent de ce fait une proportion plus petite de patients avec cardiopathie.

Cette cardiopathie peut présenter plusieurs formes. Il existe fréquemment un épisode de défaillance cardiaque pendant la petite enfance avec constatation d'une dilatation du ventricule gauche et d'une altération de la fraction d'éjection. Cette atteinte souvent transitoire peut aisément être interprétée comme une myocardite à priori virale. C'est la survenue ultérieure de troubles de la vue ou de l'audition ou d'une obésité qui fera rectifier le diagnostic. Certains patients présentent une défaillance cardiaque chronique souvent de survenue plus tardive. La forme classique est alors celle d'une cardiomyopathie dilatée mais d'autres formes sont possibles (notamment restrictive). Enfin, plusieurs études rapportent des atteintes cardiaques à minima avec fraction d'éjection préservée mais avec une altération modérée de la cinétique segmentaire visible en IRM ou en échocardiographie de strain.

Cette atteinte cardiaque semble être, pour les cas non réversibles, associée à une fibrose myocardique plus ou moins diffuse, qui peut se repérer par quantification ou pondération T1 en IRM.

De plus, les comorbidités présentes dans le syndrome (diabète, dyslipidémie, obésité) exposent probablement les patients à un risque de coronaropathie élevé.

3.5.4 Obésité, manifestations endocriniennes et métaboliques

Obésité

L'excès de prise de poids est une manifestation constante et précoce du syndrome, apparaissant dans la première année de vie et conduisant à une courbe d'Indice de Masse Corporelle (IMC) ascendante d'emblée ou à un rebond précoce d'adiposité. Un trouble de la satiété est parfois rapporté par les parents mais n'est pas constant. Une diminution de l'activité physique en lien avec les troubles sensoriels pourrait contribuer à cette prise de poids.

L'obésité est diffuse avec une distribution de la graisse à la fois sous-cutanée et viscérale. L'IMC tend paradoxalement à s'améliorer avec l'âge alors même que l'insulino-résistance augmente.

Diabète de type 2

L'insulino-résistance est constants et précoce, observable même chez de jeunes enfants si elle est recherchée. Un acanthosis nigricans est très souvent présent au niveau du cou et des aisselles. La plupart des patients (70-80 %) vont devenir diabétiques à la fin de la deuxième décennie (16 ans en moyenne) ou dans la troisième décennie. Les mesures hygiéno-diététiques déjà instaurées pour lutter contre l'obésité, notamment l'activité physique et sportive et un régime normo- voire hypocalorique, pourraient en retarder l'apparition.

Le diagnostic de diabète repose sur les mêmes critères que dans la population générale :

- glycémie à jeun > 1.26 g/l (7 mmol/l) constatée à 2 reprises
- glycémie aléatoire > 2 g/l (11.1 mmol/l) et signes cliniques d'hyperglycémie
- glycémie > 2 g/l (11.1 mmol/l) après ingestion orale de 75 g de glucose (1.75 g/kg chez l'enfant, max 75 g)

La rétinopathie diabétique n'est pas rapportée dans le syndrome d'Alström en raison de la dégénérescence précoce de la rétine et n'a jamais été à ce jour décrite comme la cause de la perte visuelle. De même, les patients semblent protégés de la neuropathie périphérique habituellement rencontrée dans le diabète. Par contre, l'existence d'un diabète nécessite une surveillance accrue de la pression artérielle et de la fonction rénale. Les hypoglycémies et les décompensations acido-cétosiques sont rarement observées mais le patient et/ou la famille doivent être informés des signes évocateurs.

Dyslipidémie et atteinte hépatique

Comme dans la plupart des autres causes d'insulino-résistance, les patients ayant un syndrome d'Alström ont tendance à avoir un taux élevé de triglycérides, un taux abaissé de HDL-cholestérol et un taux variable de cholestérol total et LDL. Encore une fois, les règles hygiéno-diététiques sont la base de la prise en charge. Le risque de pancréatite aigüe est accru en cas d'hypertriglycéridémie.

Une élévation modérée des transaminases reflétant une stéatohépatite non-alcoolique (NASH) associée à l'insulino-résistance est fréquente. L'évaluation de l'atteinte hépatique (NASH+fibrose) doit être régulière (échographie, fibroscan, dosage des transaminases) afin de dépister les potentielles complications classiques de la NASH (cirrhose, hypertension portale, varices œsophagiennes, insuffisance hépatique, hépatocarcinome).

Dysthyroïdie

Une hypothyroïdie le plus souvent périphérique (mais parfois centrale dans un petit nombre de cas) est possible et doit être systématiquement recherchée et substituée.

Petite taille

Alors que la croissance est plutôt accélérée dans la petite enfance, il existe une altération de la vitesse de croissance chez l'adolescent associée à une avance de l'âge osseux conduisant à une relative petite taille à l'âge adulte. Un déficit en hormone de croissance (GH) a été décrit chez certains patients. Toute anomalie de la croissance (infléchissement ou écart à la taille cible > 1.5 SDS) doit donc faire référer l'enfant à un endocrinologue pédiatre. L'exploration systématique de l'axe somatotrope n'est, par contre, pas recommandée, l'interprétation des tests de stimulation de la GH étant délicats en raison de l'obésité.

Anomalies de l'axe gonadotrope

Le déroulement pubertaire doit être surveillé dans les deux sexes. L'hypogonadisme hyper ou hypogonadotrope est cependant plus fréquent chez les hommes.

Une hyperandrogénie avec hirsutisme, spanioménorrhée, ovaires polykystiques survient fréquemment chez les femmes, probablement en lien avec l'insulino-résistance.

La fertilité masculine et féminine n'a pas été étudiée de façon approfondie. Quelques grossesses menées à terme chez des femmes ont été rapportées.

3.5.5 Manifestations rénales

La fonction rénale se détériore progressivement au cours du temps se traduisant par une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) et l'apparition d'une protéinurie, probablement en lien avec le diabète mais aussi secondaire à la fibrose rénale. Une polyuro-polydipsie reflétant un trouble de la concentration des urines peut être observée.

Environ 50% des patients auront une insuffisance rénale terminale nécessitant la mise en route d'une dialyse ou d'une transplantation. Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés. Des troubles mictionnels variés ont été rapportés à type par exemple d'impatience mictionnelle ou d'impression de rétention. Une tendance aux infections urinaires est aussi rapportée mais leur fréquence n'est pas connue.

3.5.6 Autres manifestations

Pathologie pulmonaire

Les infections respiratoires et l'asthme sont très fréquents dans l'enfance. Une altération de la fonction respiratoire avec hypoxémie chronique peut apparaître au cours du temps. La fibrose pulmonaire progressive a régulièrement été rapportée et représente une cause de décompensation aiguë. Les EFR permettront de savoir s'il s'agit d'une pathologie obstructive ou restrictive (cyphoscoliose, fibrose). Une éventuelle HTAP (hypertension artérielle pulmonaire) peut être détectée à l'échographie cardiaque.

Les patients ayant un syndrome d'Alström sont susceptibles de présenter des épisodes d'hypoxémie sévère au cours d'épisodes infectieux ou d'intervention chirurgicales. Ce risque doit être connu des équipes prenant en charge ces patients.

Troubles du comportement et du développement

La plupart des patients ont un développement intellectuel normal. Un décalage des acquisitions peut cependant être noté dans la petite enfance (motricité globale et fine, langage) possiblement en rapport avec les anomalies sensorielles.

De rares cas d'autisme, de déficience intellectuelle, d'épilepsie, de dépression, de comportements psychotiques, de perturbations du cycle veille/sommeil ont été rapportés.

Une surveillance attentive et régulière du développement de chaque enfant est donc nécessaire ainsi qu'une vigilance sur ces points chez l'adulte.

Anomalies orthopédiques

Les pieds plats sont particulièrement fréquents. Une scoliose ou une cyphoscoliose doivent être recherchées et surveillées.

Anomalies gastro-intestinales

Un reflux gastro-oesophagien voire une dysphagie sont rapportés chez des patients de tous âges.

3.6 Contenu de l'évaluation initiale/estimation de la gravité

3.6.1 Evaluation clinique initiale

- Réalisation d'un arbre généalogique avec recherche d'antécédents familiaux de syndrome d'Alström, d'une consanguinité qui peut favoriser l'apparition d'une pathologie autosomique récessive
- Reconstitution de l'histoire de la maladie : âge d'apparition et évolution de la symptomatologie visuelle, notion d'atteinte cardiaque, problèmes auditifs, problèmes de poids.
- Recherche des autres antécédents médicaux notamment d'une pathologie rénale (insuffisance rénale) et respiratoire.
- Reconstitution des courbes de croissance staturo-pondérale et d'indice de masse corporel (IMC).
- Examen clinique : examen général, taille, poids, calcul de l'IMC, tour de taille, tension artérielle, recherche d'un acanthosis nigricans évocateur d'une insulino-résistance, recherche d'une hépatomégalie, examen neurologique et orthopédique, stade de Tanner, recherche de signes d'hypogonadisme chez l'homme et d'hyperandrogénie chez la femme.
- Evaluation de la sédentarité, de l'activité physique et des apports alimentaires.

3.6.2 Consultations spécialisées et examens complémentaires

Evaluations indispensables

- examen ophtalmologique: évaluation de la fonction visuelle adaptée en fonction de l'âge, confirmation de la présence d'une dystrophie rétinienne et évaluation du degré de handicap. Il comprend :
 - une mesure de l'acuité visuelle adaptée à l'âge
 - un champ visuel central et périphérique, manuel ou automatique en fonction des possibilités, de la coopération et de l'âge.
 - un fond d'œil avec dilatation,
 - un électrorétinogramme (ERG) sera réalisé si nécessaire, c'est-à-dire quand les examens précédents n'ont pas clairement permis de conclure à l'existence d'une dystrophie rétinienne.
 - En fonction de l'âge et du degré de nystagmus, une tomographie en cohérence optique (OCT) peut être réalisée pour étudier les couches rétiniennes et suivre

l'évolution, en particulier en cas de suspicion d'œdème maculaire. Des clichés en autofluorescence peuvent être utiles.

- évaluation cardiaque : échographie cardiaque qui devra comprendre :
 - une analyse de la cinétique globale (fraction d'éjection et dimension du VG)
 - une analyse de la cinétique segmentaire (visuellement ou semi automatiquement par un calcul de la déformation myocardique (échographie de strain))
 - une évaluation des pressions artérielles pulmonaires

On réalisera également un ECG. Le recours à l'IRM cardiaque peut se justifier en cas de difficultés échographiques importantes (obésité et mauvaise compliance) ou pour quantification de la fibrose myocardique (quasi-impossible avant l'adolescence). Le Holter tensionnel peut être proposé dans les situations de doute mais l'analyse de l'épaisseur pariétale en échocardiographie devrait suffire à surveiller le contrôle pressionnel la plupart du temps. Pour les patients adultes avec possible coronaropathie, l'épreuve d'effort étant quasiment impossible à réaliser, on préférera organiser une imagerie de stress telle qu'une scintigraphie sous dobutamine.

- examen ORL et audiométrie adaptée à l'âge. Oto-émissions acoustiques (OEA), potentiels évoqués auditifs (PEA), tympanométrie.
- consultation d'endocrinologie (pédiatrique pour les enfants et adolescents)
- échographie abdominale, rénale et des voies urinaires
- fibroscan pour évaluation non invasive de la fibrose hépatique (mais l'interprétation de cet examen sera compliqué dans le cas d'une insuffisance cardiaque associée)
- radiographie du thorax
- épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)

Bilan biologique initial

- NFS, ionogramme sanguin, urée, créatinine, clairance de la créatinine, uricémie, CRP
- Bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT
- Cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides, +/- lipase (si douleurs abdominales évocatrices)
- Glycémie et insulinémie à jeun, HbA1c, calcul de l'HOMA-IR (glycémie (mmol/L) x insulinémie (mU/L)/22.5)
- HGPO systématique à partir de l'âge de 6 ans
- Bilan thyroïdien : TSH et T4L (atteinte périphérique ou centrale possible)
- FSH, LH, testostérone après la puberté chez l'homme
- FSH, LH, testostérone, œstradiol, delta-4-androstènedione, 17-hydroxy-progestérone chez la femme après la puberté
- Bilan urinaire sur échantillon (urines fraîches) : pH, électrolytes, urée, créatinine, microalbumine, β 2microglobuline

Bilan paramédical

- consultation de diététique pour évaluation des apports et des habitudes alimentaires
- évaluation de l'activité physique et des capacités physiques par un éducateur médico-sportif si possible ou un kinésithérapeute
- proposer une prise en charge psychologique
- consultation orthoptique spécialisée en basse vision afin d'évaluer les besoins et les adaptations à mettre en place en lien avec la déficience visuelle.
- prise en charge par une assistante sociale pour information sur les aides existantes et établissement du dossier de demande de prise en charge par la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).

Evaluations complémentaires guidées par les antécédents et le bilan initial

- scanner thoracique haute résolution si syndrome restrictif
- consultation spécialisée et polysomnographie en cas de signes cliniques évocateurs d'apnée du sommeil ou d'obésité sévère
- consultation de néphrologie en cas de syndrome polyuro-polydypsique, d'infections urinaires fréquentes, de dysfonction vésicale ou d'anomalie du bilan biologique ou échographique
- consultation de gynécologie et échographie pelvienne pour recherche d'ovaires polykystiques chez la femme en cas de troubles du cycle, d'hirsutisme ou d'anomalie du bilan hormonal.
- consultation d'orthopédie en cas de scoliose ou de cyphose dorsale
- consultation en gastro-entérologie si signes de reflux gastro-oesophagien ou dyspepsie sévère. Endoscopie si nécessaire.

3.7 Annonce du diagnostic, information et conseil génétique

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée et comprend :

- l'explication du diagnostic :
- la planification de la prise en charge et du suivi avec la description de l'équipe pluridisciplinaire qui l'assurera.
- le conseil génétique pour le patient et sa famille.

Elle peut associer les différents membres de l'équipe pluridisciplinaire, notamment généticien, pédiatre, ophtalmologiste, psychologue et assistante sociale. La présentation des associations de patients est faite à cette occasion.

L'information des patients et de l'entourage doit porter :

- sur l'histoire naturelle et le pronostic du syndrome d'Alström
- sur les traitements prescrits, leurs effets indésirables possibles
- sur la nécessité d'un suivi régulier et sur la planification des examens nécessaires au suivi de la maladie et au dépistage des complications éventuelles.

Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable, et les associations de patients peuvent être très utiles.

La consultation de génétique est indispensable, le plus précocement possible, afin d'expliquer aux patients et aux familles la maladie et l'importance de déterminer le mode de transmission génétique. Elle permet de donner un conseil génétique en ce qui concerne le risque de récurrence pour une autre grossesse éventuelle et dans la fratrie. Un risque de récurrence de 25 % est donné aux couples ayant eu un premier enfant atteint. S'il existe un antécédent d'enfant atteint et que les mutations sont identifiées, un diagnostic prénatal et une interruption médicale de grossesse pour motif fœtal peuvent être proposés compte tenu du plurihandicap sévère possible dans cette maladie. Ce diagnostic prénatal est basé sur la mise en évidence des anomalies moléculaires validées au préalable. Un diagnostic préimplantatoire peut aussi être proposé aux couples qui en font la demande.

En cas de demande de conseil génétique d'un apparenté sain avec un conjoint pour un projet parental, un risque de récurrence faible est donné, compte tenu de la fréquence très faible des hétérozygotes dans la population générale. Il sera, dans ce cas, néanmoins indispensable d'éliminer un lien de parenté avec le conjoint. Les examens moléculaires des conjoints d'hétérozygotes sont réalisés au cas par cas.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- préparer et accompagner le patient et la famille au handicap visuel et auditif
- contrôler précocement l'obésité et prévenir ses complications
- surveiller l'apparition et traiter les complications : cardiaques métaboliques, rénale, pulmonaires
- assurer une éducation thérapeutique pour le patient et/ou la famille
- assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille

4.2 Professionnels impliqués

La prise en charge du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée, en général, par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence impliqué dans la confirmation diagnostique (généticien et/ou pédiatre le plus souvent puis interniste).

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant et le médecin spécialiste référent du patient (généticien et/ou pédiatre le plus souvent) (cf § 3.2).

Une coordination avec un établissement spécialisé pour malvoyants est nécessaire car la malvoyance est précoce et profonde.

4.3 Prise en charge thérapeutique

4.3.1 Traitements pharmacologiques

Il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique et curatif. La prise en charge est basée sur le traitement symptomatique de chaque manifestation clinique.

Comme cela a déjà été mentionné, le syndrome d'Alström est une pathologie évolutive avec le temps. Le bilan initial permet de préciser pour chaque patient les comorbidités existantes et de mettre en route, d'adapter ou de poursuivre un traitement spécifique pour chaque manifestation. Le syndrome d'Alström étant très rare, il n'existe pas d'étude clinique spécifique concernant l'évaluation des traitements pharmacologiques ou des interventions hygiéno-diététiques habituellement réalisées pour un grand nombre de patients. La littérature comporte plutôt des « cas cliniques » ou de petites séries de patients. En règle générale, la prise en charge est actuellement superposable à celle proposée en routine pour les atteintes spécifiques :

- traitement des complications ophtalmologiques : identique à celui des personnes atteintes de dystrophie rétinienne (prescription de filtres, aides optiques, chirurgie de la cataracte avec les précautions dans le cadre d'une dystrophie rétinienne, traitement de œdème maculaire cystoïde, ...)
- traitement de l'insuffisance cardiaque : en l'absence de données spécifiques à ce syndrome, la plupart des équipes proposent un traitement diurétique (en présence de symptômes) associé à un traitement conventionnel de la dysfonction systolique comprenant inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), β -bloquants et anti-aldostérone. Si la FEVG est très basse (<30%) on peut discuter un anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire selon le risque de chute du patient.
- traitement de l'hypertension artérielle: identique à celui de la population générale en tenant compte du retentissement cardiaque et rénal de chaque traitement. L'utilisation des IEC en première intention est conseillée sous surveillance de la fonction rénale.

- traitement des infections ORL et respiratoires à répétition, antibiothérapie, vaccination anti grippale prophylactique
- traitement de l'obésité : les règles hygiéno-diététiques sont essentielles. Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation de médicament spécifique dans la lutte contre l'obésité dans le syndrome d'Alström mais dans le futur il n'est pas exclu que des développements soient réalisés dans ce domaine
- traitement médicamenteux du diabète : en l'absence de données spécifiques, si la prise en charge hygiéno-diététique ne suffit pas à obtenir une normoglycémie, la metformine est utilisée en première intention (sous réserve que la fonction rénale le permette). Les agonistes du récepteur du GLP1 pourraient être efficaces. Les autres anti-diabétiques seront utilisés au cas par cas. Le recours à l'insuline est parfois nécessaire au cours de l'évolution. L'éducation thérapeutique du diabète est très importante. Une vigilance accrue sur les systèmes de mesures de la glycémie est à avoir en raison du handicap sensoriel.
- traitement de l'insuffisance rénale : régime adapté, dialyse, discuter la possibilité d'une transplantation selon l'état physiologique du patient.
- traitement médical de l'hyperlipidémie: prise en charge diététique, traitement pharmacologique adapté aux facteurs de risque cardio-vasculaires comme en population générale et lutte contre l'obésité. En cas d'hypertriglycéridémie, le régime et le traitement du diabète sont particulièrement importants. Si l'hypertriglycéridémie est sévère (>10g/l), il existe un risque de pancréatite aiguë. Les patients doivent savoir reconnaître les premiers signes (douleurs abdominales intenses, vomissements) motivant une consultation en urgence. Les poussées d'hypertriglycéridémies majeures peuvent nécessiter la mise à jeun.
- le traitement du reflux gastro-oesophagien repose sur les inhibiteurs de la pompe à proton
- le traitement du retard de croissance: traitement hormonal substitutif identique à celui de la population générale après avis d'un endocrinopédiatre,
- le traitement du retard pubertaire: traitement hormonal substitutif identique à celui de la population générale après avis d'un endocrinopédiatre.
- le traitement de la fibrose généralisée reste pour le moment symptomatique (exemple : hypertension portale ; fibrose pulmonaire) bien que des études cliniques soient en cours.

Il faut souligner que la mise en route d'un traitement pour une pathologie doit tenir compte des autres comorbidités et résulter d'une concertation multidisciplinaire dans le centre de référence ou de compétence ou le service désigné comme référent.

4.3.2 Autres traitements et prestations

► Prises en charge chirurgicales

- en cas de cataracte, une intervention adaptée au contexte d'une dystrophie rétinienne peut être proposée (prévention du risque d'œdème maculaire post opératoire, conditions per opératoires, implants – cristallins artificiels adaptés)
- orchidopexie en cas de cryptorchidie
- pose d'aérateurs transtympaniques en cas d'otite sero-muqueuse persistante
- la place de la chirurgie bariatrique pour la prise en charge de l'obésité n'a pas été évaluée pour cette indication spécifique
- la greffe d'organe (cœur, poumon, rein) est à discuter au cas par cas. Des transplantations cardiaques et rénales ont déjà été réalisées avec succès dans un très petit nombre de cas.

ATTENTION : Des mesures préventives doivent être prises en cas d'anesthésie générale. L'association d'une cardiomyopathie dilatée, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une HTAP et d'une fibrose pulmonaire peut aboutir à une hypoxémie sévère et brutale durant la chirurgie. Un monitoring prolongé de l'oxygénation et de la fonction cardiaque est donc recommandé. Une évaluation pré opératoire, per opératoire et post opératoire par une équipe d'anesthésistes habituée à ce contexte est formellement requise.

► Diététique

La prise en charge de l'obésité repose sur une prise en charge diététique, la lutte contre la sédentarité et la pratique régulière d'une activité physique. Une prise en charge psychocomportementale doit être discutée en fonction de la présence de troubles du comportement alimentaire et de la situation psychologique. S'il existe des troubles du comportement alimentaire, un encadrement alimentaire doit être instauré. L'éducation diététique doit être débutée dès la petite enfance. Une prise en charge dans un réseau d'éducation thérapeutique de l'obésité de proximité est recommandée (RePPOP, CSO) chez les enfants et chez les adultes en tenant compte du handicap visuel.

► Aides visuelles

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement permettant de guérir de la dystrophie rétinienne. Comme pour toute affection de l'œil, les troubles de la réfraction doivent être corrigés de manière optimale, les lunettes adaptées à la mesure de la réfraction doivent être prescrites. Quelques précautions peuvent diminuer la symptomatologie (conditions d'éclairage, protection à l'éblouissement, etc.). Le port de verres protecteurs et filtrants adaptés, le port d'un chapeau à visière, protégeant de la luminosité et des courtes et moyennes longueurs d'ondes sont recommandés. Il est également conseillé d'éviter les expositions au soleil sans cette protection (mer, montagne).

Une rééducation précoce et une réadaptation aux troubles de la vision par une équipe spécialisée dans le domaine du handicap visuel sont recommandées (*cf.* chapitre « Éducation thérapeutique »). En cas de handicap visuel important, l'enfant sera pris en charge en collaboration avec une équipe ou un établissement spécialisé pour personnes malvoyantes. Une instruction en Braille sera nécessaire. Une évaluation auprès d'un instructeur en locomotion est indispensable pour permettre de sécuriser les déplacements. Un chien guide d'aveugle peut être une aide précieuse en cas de déficience visuelle sévère, avec possibilité de faire une demande d'aide auprès d'une Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).

Les thérapies pharmacologiques spécifiques, la thérapie génique, les thérapies cellulaires restent actuellement du domaine de la recherche. Cependant les progrès par exemple concernant les implants de rétine devraient pouvoir permettre dans un avenir proche à ces patients d'accéder à cette innovation qui reste réservée aux cas de dégénérescence très avancée de la rétine.

► Aides éducationnelles

Celles-ci doivent prendre en compte la notion de malvoyance sévère du futur adulte, les troubles auditifs et les éventuels troubles comportementaux. En cas de troubles des apprentissages importants, l'enfant pourra être pris en charge en milieu spécialisé.

► Appareillage auditif

L'appareillage en cas de perte de l'audition permet de préserver l'insertion sociale. Pour les cas les plus sévères une implantation cochléaire peut être proposée.

► Appareillage en cas d'apnées du sommeil

L'amélioration de la qualité du sommeil et la baisse du risque de complications associées doit être monitorée par une équipe spécialisée.

► Kinésithérapie

Une prise en charge kinésithérapique permet la lutte contre l'attitude scoliotique et la cyphoscoliose. Une réadaptation à l'effort (sous contrôle médical strict) peut être proposée pour les patients très sédentaires.

► Psychomotricité

En cas de retard des acquisitions motrices notamment liés à la déficience visuelle, une prise en charge psychomotrice peut être très bénéfique.

► Orthophonie

En cas de surdité moyenne à sévère, une prise en charge orthophonique est recommandée.

► Psychologique

Une prise en charge psychologique peut être utile dans un premier temps pour dépister d'éventuels troubles du comportement, ou réaliser une prise en charge en fonction de la symptomatologie présentée (trouble anxieux, trouble de l'humeur, dépression, éventuel comportement obsessionnel-compulsif et manifestations psychosomatiques). Elle pourra aussi aider à la prise en charge de l'obésité. Elle pourra ensuite permettre au patient plus âgé d'apprendre à vivre avec une maladie progressive pouvant aboutir à des handicaps sévères et d'optimiser l'insertion socioprofessionnelle.

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soins. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient ayant un syndrome d'Alström et de ses proches. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

4.4.1 Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique est principalement centrée sur l'enseignement relatif à l'utilisation du matériel de rééducation des troubles de vision et de l'audition et sur l'éducation nutritionnelle.

Une rééducation précoce et une réadaptation aux troubles de la vision sont prises en charge par une équipe spécialisée. L'utilisation d'aides optiques (lunettes grossissantes, loupes, télescopes), d'aides techniques (livres à gros caractères, montres parlantes, cadrans de téléphone à gros caractères, Braille) et d'aides électroniques (dispositifs de lecture informatisés intégrés) doit être enseignée. Une prise en charge organisée par un établissement spécialisé pour personnes malvoyantes est vivement recommandée car dans de nombreux cas les patients pourront bénéficier de l'apprentissage du Braille et de la maîtrise d'une canne blanche ou d'un chien guide.

L'implication d'un diététicien est indispensable dès le début de la prise en charge, et renforcée à chaque consultation. Elle comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient et si nécessaire de sa famille, en particulier sur la maîtrise du régime normo- ou hypo-calorique (sur indication médicale) à domicile. Un régime normoglycémique de type diabétique voire hypoglycémique (sur indication médicale, en cas d'hypertriglycémie essentiellement) doit être enseigné même avant l'apparition du diabète afin d'intégrer des habitudes alimentaires saines dès la petite enfance. La pratique d'un programme sportif régulier (sous contrôle médical) est aussi

importante pour contrôler le poids. La mise en place d'une thérapie comportementale et familiale peut être nécessaire pour la prise en charge de l'obésité.

Une éducation thérapeutique est également nécessaire en cas de complications telles que l'insuffisance cardiaque, l'HTA, les dyslipidémies et l'insuffisance rénale. Outre la prise en charge médicamenteuse, des mesures diététiques adaptées seront également transmises.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

4.4.2 Aménagement du mode de vie

Un aménagement du mode de vie, en tenant compte des difficultés visuelles et auditives progressives de l'enfant, est nécessaire. La conduite automobile est classiquement impossible. L'orientation professionnelle devra être adaptée aux capacités visuelles et auditives. Il sera aussi adapté aux diverses manifestations de la maladie : insuffisance cardiaque, diabète, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire ...

En préparation de l'intégration en milieu scolaire, une demande auprès de la MDPH pour une orientation vers un service d'éducation spéciale et de soins à domicile, structure privilégiée de l'aide à l'intégration scolaire doit être faite très tôt.

4.4.3 Associations de patients

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant en rester au patient. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches.

5 Suivi

Le suivi du patient doit être monitoré par un praticien référent d'un CRMR ou un praticien désigné par celui-ci. Le suivi est au minimum annuel en collaboration étroite avec le médecin généraliste. Les portes d'entrées cliniques étant multiples, les FMSR et les CRMR référents peuvent être de disciplines différentes. La FMSR SENSGENE est souvent sollicitée en premier lieu du fait du déficit visuel et peut élaborer un parcours de soins à la carte pour chaque patient sur le territoire et proposer une participation aux essais cliniques.

5.1 Objectifs

- coordonner la prise en charge
- surveiller l'apparition de complications
- inciter à la prise en charge des comorbidités
- informer les patients sur l'évolution des connaissances
- informer le médecin traitant
- aider le passage de l'enfance à l'âge adulte. Ainsi, à la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adulte doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi

5.2 Professionnels impliqués

Le suivi est du domaine du médecin spécialiste au sein du Centre de référence ou de compétence ad hoc. Il associe les différents spécialistes de l'équipe pluridisciplinaire en coordination avec les professionnels de santé de proximité, dont le médecin traitant et le pédiatre (cf. § 2.2).

Le médecin de PMI, médecin de CAMPS, médecin scolaire, médecin du travail, assistante sociale participent à la résolution des difficultés médico-sociales. Cette dernière intervient notamment pour l'aide aux démarches administratives, le lien avec les instances administratives et le service social du secteur si elle n'en fait pas partie, le suivi de l'intégration scolaire, l'orientation professionnelle, l'information sur la législation par rapport au handicap.

L'intégration, dans un programme d'intervention précoce avec anticipation des besoins éducationnel, doit être mise en place dès la mise en évidence d'un retard de développement.

La prise en charge éducationnelle doit anticiper les besoins en relation avec une cécité du futur adulte. Les associations d'aide aux malvoyants peuvent jouer un rôle important dans ce cadre.

5.3 Rythme et contenu des consultations

- examen systématique 1 fois par an
- plus souvent en cas de complication(s) associée(s).

5.4 Contenu des consultations

- **examen clinique général** pour le dépistage des complications comprenant :
 - mesure du poids, de la taille, du périmètre crânien, du tour de taille, calcul de l'IMC et report sur les courbes de référence pour suivi de l'obésité
 - recherche d'un acanthosis nigricans
 - cotation du stade pubertaire
 - mesure de la tension artérielle
 - auscultation cardiaque et pulmonaire et recherche de signes fonctionnels à l'interrogatoire
 - recherche de complications articulaires et de troubles de la statique vertébrale en complication de l'obésité
 - dépistage des troubles du sommeil et des troubles ventilatoires
 - dépistages des troubles urinaires
- **consultation de diététique et analyse du carnet diététique**
- **consultation ophtalmologique** : une étude de la réfraction, une évaluation de l'acuité visuelle en fonction de l'âge. Si possible un champ visuel, un examen à la lampe à fente, un fond d'œil, un OCT, des clichés en autofluorescence. La limitation des examens réalisés dans le cadre d'un bilan ophtalmologique classique se pose pour le champ visuel en fonction de l'âge, après 6 ans classiquement, et pour les autofluorescences qui peuvent être difficiles à réaliser en cas de photophobie.
- **consultation de cardiologie** avec réalisation systématique d'une échographie cardiaque L'examen de suivi sera du même ordre que l'examen initial (échographie, ECG). Le recours à l'IRM cardiaque peut être envisagé si l'échogénéicité est mauvaise ou dans un souci de quantification de la fibrose. Dans ce cas l'examen pourra être fait tous les 2 à 5 ans. Pour les patients adultes avec potentielle coronaropathie (terrain à risque), une imagerie de stress (par exemple, scintigraphie sous dobutamine) peut être proposée tous les 2 à 5 ans. En effet une épreuve d'effort classique est difficile à organiser chez un patient obèse, malvoyant, malentendant et désadapté à l'effort.
- **consultation d'endocrinologie** : évaluation de l'obésité, de la tolérance glucidique, de la dyslipidémie. Dépistage des autres endocrinopathies éventuelles (hypothyroïdie, retard de croissance ou pubertaire, hyperandrogénie chez la femme, hypogonadisme chez l'homme)
- consultation ORL et audiogramme : 1 à 2X/an
- évaluation de la connaissance de la maladie par les patients et/ou leur entourage
- évaluation de la qualité de vie
- entretien avec l'assistante sociale du fait des difficultés d'insertion entraînées par la multiplicité des handicaps

- rappel de l'intérêt du lien associatif (soutien, échange d'expérience et contribution à l'éducation thérapeutique)
- consultation de génétique: elle doit être proposée au patient et à sa famille pour aborder les préoccupations concernant la transmission de la maladie, notamment en cas de désir de grossesse, et proposer éventuellement un test génétique.
- si nécessaire :
 - consultation de psychologie
 - évaluation psychomotrice chez l'enfant,
 - consultation gynécologique en cas de dysménorrhée, ou nécessité de contraception ou en cas de désir de grossesse
 - consultation néphrologique en cas de polyuro-polydipsie, d'insuffisance rénale
 - consultation orthopédique
 - consultation en biologie de la reproduction si désir d'enfant

5.5 Examens complémentaires

- Bilan sanguin annuel (métabolisme, endocrinien, rénal, hépatique) :
 - NFS, CRP
 - Ionogramme sanguin, uricémie
 - Evaluation de la fonction rénale (urée, créatinine, calcul du DFG)
 - HbA1c, glycémie et insulïnémie à jeun (calcul de l'HOMA-R). Evaluer l'intérêt d'une HGPO tous les 3 à 5 ans à partir de l'âge de 6 ans chez les patients non diabétiques.
 - Cholesterol total, HDL-c, LDL-c, triglycérides
 - ASAT, ALAT, GGT
 - Ca, Ph, PAL, vitamine D (en l'absence de supplémentation)
 - TSH, T4 libre
 - LH, FSH
 - Testostérone chez l'homme
 - Oestradiol, PRL, testostérone, delta-4-androstènedione chez la femme en cas d'hyperandrogénie ou de dysménorrhée
- Bilan urinaire annuel :
 - BU : pH, glycosurie, protéinurie, densité, hématurie.
 - Echantillon urinaire : électrolytes, β 2-microglobuline, créatinine, microalbumine ou autre
 - Urine des 24H si anomalies.
- Examens complémentaires annuels systématiques :
 - Fibroscan ou échographie hépatique si non disponible.
 - Audiogramme : 1 à 2 X /an
- Examen complémentaires selon la clinique ou à intervalle régulier :
 - EFR à répéter en fonction des signes fonctionnels et de l'examen clinique
 - Polysomnographie du sommeil selon signes d'appel cliniques
 - Echographie abdominale, urinaire et pelvienne selon signes d'appels cliniques, biologiques et antécédents.
 - DEXA ou ostéodensitométrie tous les 3 à 5 ans selon la fonction gonadique et l'évaluation initiale.
 - Téléradiométrie si scoliose
 - Biologie : peptides natriurétiques (NTproBNP) si dysfonction myocardique ou insuffisance cardiaque

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Hélène Dollfus, coordinatrice du centre de référence CARGO (Centre de référence pour les affections rares en génétique ophtalmologique) au CHU de Strasbourg.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Hélène Dollfus, Ophtalmologie – Génétique Médicale, CHU Strasbourg
- Pr Sylvie Rossignol, Pédiatrie, CHU Strasbourg

Groupe de travail pluridisciplinaire

- Dr Laurent Bonnemains, Cardiologie, CHU Strasbourg
- Pr Patrick Ohlmann, Cardiologie, CHU Strasbourg
- Dr Elise Gazzano, ORL, CHU Strasbourg
- Dr Jean Muller, Laboratoire de Génétique Médicale (UMR_S U1112), CHU Strasbourg
- Mme Fouzia Studer, Orthoptiste, CHU Strasbourg
- Dr Joelle Terzic, Pédiatrie, CHU Strasbourg
- Dr Ariane Zaloszc, Pédiatrie, CHU Strasbourg

Relecteurs

- Pr Isabelle Audo, Ophtalmologie, Hôpital des XV-XX Paris
- Dr Isabelle Mosnier, ORL, Hôpital Pitié-Salpêtrière Paris
- Pr Philippe Charron, Cardiogénéticien, Hôpital Pitié-Salpêtrière Paris
- Pr Corinne Vigouroux, Endocrinologie, Hôpital Saint-Antoine Paris
- Pr Pascal Barat, Endocrinologie pédiatrique, CHU de Bordeaux
- Dr Camille Brand, Généraliste, Strasbourg
- Nathalie Goetz, attachée de recherche Clinique, CHU de Strasbourg

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à la rédaction du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

► Centres de référence pour les affections ophtalmologiques rares

Centre de référence pour les affections rares en génétique ophtalmologique (CARGO)

Pr DOLLFUS

CHU de Strasbourg

1, place de l'Hôpital BP 426 – 67091 STRASBOURG Cedex

Tél. : 03 88 11 67 53

Centre de référence affections rétiniennes et maculaires d'origine génétique (REFERET)

Pr SAHEL

Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts

28, rue de Charenton – 75571 PARIS cedex 12

Tél. : 01 40 02 14 30

Centre de référence des maladies ophtalmologiques rares (OPHTARA)

Pr BREMONG-GIGNAC

AP-HP Hôpital Necker – Enfants malades – Service d'ophtalmologie

149, rue de Sèvres – 75743 PARIS cedex 15

Tél. : 01 44 49 45 03

Centre de référence des affections sensorielles d'origine génétique (MAOLYA)

Pr MEUNIER

CHU de Montpellier, Hôpital Gui-de-Chauliac

80, avenue Augustin Fliche – 34295 MONTPELLIER cedex 5

Tél. : 04 67 33 02 78

► Centres de compétences pour les affections ophtalmologiques rares

Région Auvergne Rhône Alpes :

CHU de Clermont-Ferrand, Service d'ophtalmologie, Hôpital Gabriel

Montpied - Pr F. Chiambaretta

58, rue Montalembert – BP 69 – 63003 CLERMONT-FERRAND

Tél. : 04 73 75 14 67

Centre Hospitalier Universitaire Grenoble, Pôle PALCROS - Dr K. Palombi
CS10217--38043 GRENOBLE CEDEX 9
Tel. : 04 76 76 55 40

Région Bretagne:

CHU hôpital Morvan, Service d'ophtalmologie – Pr Cochener-Lamard
5, avenue Foch – 29609 BREST CEDEX
Tél. : 02 98 22 34 97

Région Haut de France :

CHRU Lille, Service d'exploration de la vision et neuro-ophtalmologie, Pôle
d'imagerie et explorations fonctionnelles - Dr S. Defoort-Dhelmmes
Rue du Pr Émile Laine – 59037 LILLE Cedex
Tél : 03 20 44 62 11

Région Pays-de-Loire :

CHU de Nantes, Hôtel Dieu, Service d'ophtalmologie - Pr M. Weber
Place Alexis Ricordeau – 44093 NANTES Cedex 1
Tél. : 02 40 08 34 01

Clinique Jules Verne - Dr X. Zanlonghi
2 route de paris - 44000 Nantes
Tel. : 02 28 44 97 69

Région Provence Alpes Côte d'Azur

CHU Marseille, Hôpital Nord - Dr S. Matonti
Chemin des Bourrely - 13915 MARSEILLE
Tel. : 04 91 96 49 92

Centre hospitalier Pasteur 2 - Pr. S. Baillif
30 avenue de la voie romaine - 06000 Nice
Tel. : 04 92 03 27 08

Région Nouvelle Aquitaine :

CHU de Bordeaux - Pr M-N Delyfer
Place Amélie Raba Léon - 33000 Bordeaux

CHU Poitiers - Pr N. Levezizel
2 rue de la Milétrie - 86021 POITIERS
Tel. : 05 49 44 41 82

Région Occitanie :

CHU Toulouse, Hôpital Purpan - Pr V. Soler
1 Place du Dr Joseph Baylac-31300 TOULOUSE
Tel. : 05 61 77 55 56

Outre Mer :

Centre Hospitalier Régional, Site Felix Guyon - Dr P. Thanh Nguyen
Allée des Topazes 97400 SAINT DENIS
Tel. : 02 62 90 50 50

► **Association de patients**

Association France Alström

70 bis rue du Général de Gaulle 95 370 MONTIGNY LES CORMEILLES

Tél : 01.39.97.61.79

Mail : france.alstrom@free.fr

Site : <http://france.alstrom.free.fr/>

Association Rétina France – « Vaincre les maladies de la vue »

2, chemin du Cabirol BP 62 – 31771 COLOMIERS Cedex

Tél : 33 (0)810 30 20 50

Site : <http://www.retina.fr/>

Fédération des Aveugles de France

6, rue Gager Gabillot –75015 PARIS

Tel. : 01 44 42 91 91

Site : <https://www.aveuglesdefrance.org/>

► **Informations générales : <http://www.orpha.net>**

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique

Le diagnostic de syndrome d'Alström repose sur les critères cliniques et moléculaires définis par Marshall en 2007 (Tableau 2).

Tableau 2 : Critères pour le diagnostic du syndrome d'Alström (SA) adapté et mis à jour à partir de Marshall et al. 2007, 2013.

Age	Critères principaux	Critères additionnels	Minimum requis	Autres signes évocateurs
Naissance à 2 ans	Présence de deux variants du gène <i>ALMS1</i> (présentant au moins une mutation perte de fonction) Histoire familiale de SA Nystagmus/ photophobie	Obésité Cardiomyopathie dilatée /insuffisance cardiaque congestive	2 critères principaux OU 1 critère principal + 2 critères additionnels	Infections respiratoires récurrentes Absence d'anomalie des extrémités Antécédent personnel ou familial de retard des acquisitions
2 ans à 14 ans	Présence de deux variants du gène <i>ALMS1</i> (présentant au moins une mutation perte de fonction) Histoire familiale de SA Troubles visuels : nystagmus, photophobie, baisse de l'acuité visuelle, malvoyance liée à dystrophie rétinienne (ERG)	Obésité et/ou insulino-résistance et/ou diabète Cardiomyopathie dilatée /insuffisance cardiaque congestive Surdité de perception Atteinte hépatique Insuffisance rénale	2 critères principaux OU 1 critère principal + 3 critères additionnels	Infections respiratoires récurrentes Absence d'anomalie des extrémités retard des acquisitions Hypertriglycéridémie Scoliose Pieds plats Hypothyroïdie HTA Déficit en GH Infections urinaires récurrentes Avance d'âge osseux
15 ans à l'âge adulte	Présence de deux variants du gène <i>ALMS1</i> (présentant au moins une mutation perte de fonction) Histoire familiale de SA Troubles visuels : antécédent de nystagmus dans l'enfance, malvoyance ou cécité, dystrophie rétinienne (ERG)	Obésité et/ou insulino-résistance et/ou diabète Cardiomyopathie dilatée /insuffisance cardiaque congestive Surdité de perception Atteinte hépatique Insuffisance rénale Petite taille Hypogonadisme chez les hommes Oligoménorrhée ou hyperandrogénie chez la femme	2 critères principaux OU 1 critère principal + 4 critères additionnels	Infections respiratoires récurrentes Absence d'anomalie des extrémités Retard de développement Hypertriglycéridémie Cypho-scoliose Pieds plats Hypothyroïdie HTA Déficit en GH Infections urinaires récurrentes/dysfonction vésicale Alopécie

Arbres décisionnels génétiques :

Le site de l'ANPGM vous permettra d'obtenir des informations sur les arbres décisionnels génétiques mises à jour régulièrement.

Site : <http://www.anpgm.fr/>

Références bibliographiques

1. Han JC, Reyes-Capo DP, Liu CY, Reynolds JC, Turkbey E, Turkbey IB, Bryant J, Marshall JD, Naggert JK, Gahl WA, Yanovski JA, Gunay-Aygun M. Comprehensive Endocrine-Metabolic Evaluation of Patients With Alström Syndrome Compared With BMI-Matched Controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jul 1;103(7):2707-2719. doi:10.1210/jc.2018-00496. PMID: 29718281
2. Joshi AS, Mohite AR, Varthakavi PK, Rathi PM. Alström Syndrome with Portal Hypertension. *J Assoc Physicians India.* 2017 Oct;65(10):92-93. PMID: 29319259
3. Nasser F, Weisschuh N, Maffei P, Milan G, Heller C, Zrenner E, Kohl S, Kuehlewein L. Ophthalmic features of cone-rod dystrophy caused by pathogenic variants in the ALMS1 gene. *Acta Ophthalmol.* 2017 Nov 30. doi: 10.1111/aos.13612. PMID: 29193673
4. Maltese PE, Iarossi G, Ziccardi L, Colombo L, Buzzonetti L, Crinò A, Tezzele S, Bertelli M. A Next Generation Sequencing custom gene panel as first line diagnostic tool for atypical cases of syndromic obesity: Application in a case of Alström syndrome. *Eur J Med Genet.* 2018 Feb;61(2):79-83. doi:10.1016/j.ejmg.2017.10.016. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29079548
5. Brofferio A, Sachdev V, Hannoush H, Marshall JD, Naggert JK, Sidenko S, Noreuil A, Sirajuddin A, Bryant J, Han JC, Arai AE, Gahl WA, Gunay-Aygun M. Characteristics of cardiomyopathy in Alström syndrome: Prospective single-center data on 38 patients. *Mol Genet Metab.* 2017 Aug;121(4):336-343. doi:10.1016/j.ymgme.2017.05.017. Epub 2017 May 30. PMID: 28610912, PMCID: PMC5555226
6. Lindsey S, Brewer C, Stakhovskaya O, Kim HJ, Zalewski C, Bryant J, King KA, Naggert JK, Gahl WA, Marshall JD, Gunay-Aygun M. Auditory and otologic profile of Alström syndrome: Comprehensive single center data on 38 patients. *Am J Med Genet A.* 2017 Aug;173(8):2210-2218. doi: 10.1002/ajmg.a.38316. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28573831, PMCID: PMC5526054
7. Colunga Blanco S, Velasco Alonso E, Corros Vicente C, Martín Fernández M, García Pérez L, Morís de la Tassa C. Alström Syndrome: A Rare Cause of Cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018 Apr;71(4):296-298. doi:10.1016/j.rec.2017.02.020. Epub 2017 Mar 9. English, Spanish. PMID: 28285938
8. Álvarez-Satta M, Castro-Sánchez S, Valverde D. Alström syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet.* 2015 Jul 21;8:171-9. doi: 10.2147/TACG.S56612. eCollection 2015. Review. PMID: 26229500, PMCID: PMC4516341
9. Edwards NC, Moody WE, Yuan M, Warfield AT, Cramb R, Paisey RB, Geberhiwot T, Steeds RP. Diffuse left ventricular interstitial fibrosis is associated with sub-clinical myocardial dysfunction in Alström Syndrome: an observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Jun 24;10:83. doi: 10.1186/s13023-015-0292-z. PMID: 26104972, PMCID: PMC4483224
10. Xu Y, Guan L, Xiao X, Zhang J, Li S, Jiang H, Jia X, Yin Y, Guo X, Wang J, Zhang Q. ALMS1 null mutations: a common cause of Leber congenital amaurosis and early-onset severe cone-rod dystrophy. *Clin Genet.* 2016 Apr;89(4):442-447. doi:10.1111/cge.12617. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26010121
11. Marshall JD, Muller J, Collin GB, Milan G, Kingsmore SF, Dinwiddie D, Farrow EG, Miller NA, Favaretto F, Maffei P, Dollfus H, Vettor R, Naggert JK. Alström Syndrome: Mutation Spectrum of ALMS1. *Hum Mutat.* 2015 Jul;36(7):660-8. doi:10.1002/humu.22796. Epub 2015 May 18. PMID: 25846608, PMCID: PMC4475486
12. Long PA, Evans JM, Olson TM. Exome sequencing establishes diagnosis of Alström syndrome in an infant presenting with non-syndromic dilated cardiomyopathy. *Am J Med Genet A.* 2015 Apr;167A(4):886-90. doi: 10.1002/ajmg.a.36994. Epub 2015 Feb 23. PMID: 25706677, PMCID: PMC4518724
13. Ozantürk A, Marshall JD, Collin GB, Düzenli S, Marshall RP, Candan Ş, Tos T, Esen İ, Taşkesen M, Çayır A, Öztürk Ş, Üstün İ, Ataman E, Karaca E, Özdemir TR, Erol İ, Eroğlu FK, Torun D, Pariltay E, Yılmaz-Güleç E, Karaca E, Atabek ME, et al. The phenotypic and molecular genetic spectrum of Alström syndrome in 44 Turkish kindreds and a literature review of Alström syndrome in Turkey. *J Hum Genet.* 2015

Jan;60(1):1-9. doi: 10.1038/jhg.2014.85. Epub 2014 Oct 9. Review. Erratum in: *J Hum Genet.* 2015 Jan;60(1):51. PMID: 25296579, PMCID: PMC5460767

14. Bahmad F Jr, Costa CS, Teixeira MS, Barros Filho Jd, Viana LM, Marshall J. Familial Alström syndrome: a rare cause of bilateral progressive hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014 Apr;80(2):99-104. English, Portuguese. PMID: 24830966

15. Paisey RB, Geberhiwot T, Waterson M, Cramb R, Steeds R, Williams K, White A, Hardy C. Modification of severe insulin resistant diabetes in response to lifestyle changes in Alström syndrome. *Eur J Med Genet.* 2014 Feb;57(2-3):71-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2013.12.008. Epub 2014 Jan 22. PMID:24462884

16. Wani IY, Ganie A, Mehraj I, Wani YY, Naik M. Alström syndrome: A rare association of retinitis pigmentosa with insulin resistance syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Sep;17(5):949-50. doi: 10.4103/2230-8210.117211. PMID: 24083195, PMCID: PMC3784897

17. Farmer A, Aymé S, de Heredia ML, Maffei P, McCafferty S, Młynarski W, Nunes V, Parkinson K, Paquis-Flucklinger V, Rohayem J, Sinnott R, Tillmann V, Tranebjaerg L, Barrett TG. EURO-WABB: an EU rare diseases registry for Wolfram syndrome, Alström syndrome and Bardet-Biedl syndrome. *BMC Pediatr.* 2013 Aug 27;13:130. doi:10.1186/1471-2431-13-130. PMID: 23981649, PMCID: PMC3765797

18. Sanyoura M, Woudstra C, Halaby G, Baz P, Senée V, Guillausseau PJ, Zalloua P, Julier C. A novel ALMS1 splice mutation in a non-obese juvenile-onset insulin-dependent syndromic diabetic patient. *Eur J Hum Genet.* 2014 Jan;22(1):140-3. doi: 10.1038/ejhg.2013.87. Epub 2013 May 8. PMID: 23652376, PMCID: PMC3865412

19. Marshall JD, Maffei P, Beck S, Barrett TG, Paisey R, Naggert JK. Clinical utility gene card for: Alström Syndrome - update 2013. *Eur J Hum Genet.* 2013 Nov;21(11). doi: 10.1038/ejhg.2013.61. Epub 2013 Apr 24. PMID: 23612576, PMCID: PMC3798853

20. Romano S, Maffei P, Bettini V, Milan G, Favaretto F, Gardiman M, Marshall JD, Greggio NA, Pozzan GB, Collin GB, Naggert JK, Bronson R, Vettor R. Alström syndrome is associated with short stature and reduced GH reserve. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Oct;79(4):529-36. doi: 10.1111/cen.12180. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23445176, PMCID: PMC3718851

21. Citton V, Favaro A, Bettini V, Gabrieli J, Milan G, Greggio NA, Marshall JD, Naggert JK, Manara R, Maffei P. Brain involvement in Alström syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Feb 13;8:24. doi: 10.1186/1750-1172-8-24. PMID: 23406482, PMCID: PMC3584911

22. Piñeiro-Gallego T, Cortón M, Ayuso C, Baiget M, Valverde D. Molecular approach in the study of Alström syndrome: analysis of ten Spanish families. *Mol Vis.* 2012;18:1794-802. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22876109, PMCID: PMC3413414

23. Marshall JD, Paisey RB, Carey C, Macdermott S. Alström Syndrome. 2003 Feb 7 [updated 2012 May 31]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. PMID: 20301444

24. Cakmak E, Acibucu DO, Yonem O, Ataseven H. A rare cause of bleeding esophageal varices: Alström syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012 Oct;36(5):e106-7. doi:10.1016/j.clinre.2012.03.012. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22521123

25. Corbetti F, Razzolini R, Bettini V, Marshall JD, Naggert J, Tona F, Milan G, Maffei P. Alström syndrome: cardiac magnetic resonance findings. *Int J Cardiol.* 2013 Aug 20;167(4):1257-63. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.160. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22498418, PMCID: PMC3422598

26. Mahamid J, Lorber A, Horovitz Y, Shalev SA, Collin GB, Naggert JK, Marshall JD, Spiegel R. Extreme clinical variability of dilated cardiomyopathy in two siblings with Alström syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2013 Feb;34(2):455-8. doi:10.1007/s00246-012-0296-6. Epub 2012 Mar 24. PMID: 22447358, PMCID: PMC3779600

27. Akdeniz N, Bilgili SG, Aktar S, Yuca S, Calka O, Kilic A, Kosem M. Alström syndrome with acanthosis nigricans: a case report and literature review. *Genet Couns.* 2011;22(4):393-400. Review. PMID: 22303800
28. Marshall JD, Maffei P, Collin GB, Naggert JK. Alström syndrome: genetics and clinical overview. *Curr Genomics.* 2011 May;12(3):225-35. doi: 10.2174/138920211795677912. PMID: 22043170, PMCID: PMC3137007
29. Aliferis K, Hellé S, Gyapay G, Duchatelet S, Stoetzel C, Mandel JL, Dollfus H. Differentiating Alström from Bardet-Biedl syndrome (BBS) using systematic ciliopathy genes sequencing. *Ophthalmic Genet.* 2012 Mar;33(1):18-22. doi:10.3109/13816810.2011.620055. Epub 2011 Oct 17. PMID: 22004009
30. Jatti K, Paisey R, More R. Coronary artery disease in Alström syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2012 Jan;20(1):117-8. doi: 10.1038/ejhg.2011.168. Epub 2011 Sep 7. PMID: 21897446, PMCID: PMC3234522
31. Bettini V, Maffei P, Pagano C, Romano S, Milan G, Favaretto F, Marshall JD, Paisey R, Scolari F, Greggio NA, Tosetto I, Naggert JK, Siculo N, Vettor R. The progression from obesity to type 2 diabetes in Alström syndrome. *Pediatr Diabetes.* 2012 Feb;13(1):59-67. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00789.x. Epub 2011 Jul 3. PMID: 21722283, PMCID: PMC3345208
32. Marshall JD, Maffei P, Beck S, Barrett TG, Paisey RB. Clinical utility gene card for: Alström syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2011 Oct;19(10). doi:10.1038/ejhg.2011.72. Epub 2011 Apr 27. No abstract available. PMID: 21522186, PMCID: PMC3190258
33. Mokashi A, Cummings EA. Presentation and course of diabetes in children and adolescents with Alstrom syndrome. *Pediatr Diabetes.* 2011 May;12(3 Pt 2):270-5. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00698.x. Epub 2011 Mar 29. PMID: 21518413
34. Izzi C, Maffei P, Milan G, Tardanico R, Foini P, Marshall J, Marega A, Scolari F. The Case | Familial occurrence of retinitis pigmentosa, deafness, and nephropathy. *Kidney Int.* 2011 Mar;79(6):691-692. doi: 10.1038/ki.2010.514. PMID: 21358663, PMCID: PMC3071282
35. Sheck L, Al-Taie R, Sharp D, Vincent A. Alström syndrome--an uncommon cause of early childhood retinal dystrophy. *BMJ Case Rep.* 2011 Aug 17;2011. pii:bcr0620114388. doi: 10.1136/bcr.06.2011.4388. PMID: 22688943, PMCID: PMC3171033
36. Vingolo EM, Salvatore S, Grenga PL, Maffei P, Milan G, Marshall J. High-resolution spectral domain optical coherence tomography images of Alström syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2010 May 21;47 Online:e1-3. doi:10.3928/01913913-20100507-05. PMID: 21158358, PMCID: PMC3015152
37. Girard D, Petrovsky N. Alström syndrome: insights into the pathogenesis of metabolic disorders. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Feb;7(2):77-88. doi:10.1038/nrendo.2010.210. Epub 2010 Dec 7. Review. PMID:21135875
38. Tiwari A, Awasthi D, Tayal S, Ganguly S. Alstrom syndrome: A rare genetic disorder and its anaesthetic significance. *Indian J Anaesth.* 2010 Mar;54(2):154-6. doi: 10.4103/0019-5049.63628. PMID: 20661355, PMCID: PMC2900742
39. Paisey RB. New insights and therapies for the metabolic consequences of Alström syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2009 Aug;20(4):315-20. doi:10.1097/MOL.0b013e32832dd51a. Review. PMID: 19550324
40. Loudon MA, Bellenger NG, Carey CM, Paisey RB. Cardiac magnetic resonance imaging in Alström syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2009 Jun 10;4:14. doi:10.1186/1750-1172-4-14PMID: 19515241, PMCID: PMC2705344
41. Khoo EY, Risley J, Zaitoun AM, El-Sheikh M, Paisey RB, Acheson AG, Mansell P. Alström syndrome and cecal volvulus in 2 siblings. *Am J Med Sci.* 2009 May;337(5):383-5. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181926594. PMID:19440062
42. Lee NC, Marshall JD, Collin GB, Naggert JK, Chien YH, Tsai WY, Hwu WL. Caloric restriction in Alström syndrome prevents hyperinsulinemia. *Am J Med Genet A.* 2009 Feb 15;149A(4):666-8. doi: 10.1002/ajmg.a.32730. PMID:19283853, PMCID: PMC2820246

43. Paisey RB, Paisey RM, Thomson MP, Bower L, Maffei P, Shield JP, Barnett S, Marshall JD. Protection from clinical peripheral sensory neuropathy in Alström syndrome in contrast to early-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Mar;32(3):462-4. doi: 10.2337/dc08-1584. Epub 2008 Dec 17. PMID: 19092165, PMCID: PMC2646029
44. Karska-Basta I, Kubicka-Trzaska A, Filemonowicz-Skoczek A, Romanowska-Dixon B, Kobylarz J. Alström syndrome--a case report and literature review. *Klin Oczna*. 2008;110(4-6):188-92. Review. PMID: 18655459
45. Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alström syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2007 Dec;15(12):1193-202. Epub 2007 Oct 17. PMID: 17940554
46. Minton JA, Owen KR, Ricketts CJ, Crabtree N, Shaikh G, Ehtisham S, Porter JR, Carey C, Hodge D, Paisey R, Walker M, Barrett TG. Syndromic obesity and diabetes: changes in body composition with age and mutation analysis of ALMS1 in 12 United Kingdom kindreds with Alstrom syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):3110-6. Epub 2006 May 23. PMID: 16720663
47. Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, Nordstrom AD, Maffei P, Paisey RB, Carey C, Macdermott S, Russell-Eggitt I, Shea SE, Davis J, Beck S, Shatirishvili G, Mihai CM, Hoeltzenbein M, Pozzan GB, Hopkinson I, Siculo N, Naggert JK, Nishina PM. New Alström syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Intern Med*. 2005 Mar 28;165(6):675-83. PMID: 15795345
48. Bond J, Flintoff K, Higgins J, Scott S, Bennet C, Parsons J, Mannon J, Jafri H, Rashid Y, Barrow M, Trembath R, Woodruff G, Rossa E, Lynch S, Sheilds J, Newbury-Ecob R, Falconer A, Holland P, Cockburn D, Karbani G, Malik S, Ahmed M, et al. The importance of seeking ALMS1 mutations in infants with dilated cardiomyopathy. *J Med Genet*. 2005 Feb;42(2):e10. No abstract available. PMID: 15689433, PMCID: PMC1735981
49. Collin GB, Marshall JD, Ikeda A, So WV, Russell-Eggitt I, Maffei P, Beck S, Boerkoel CF, Siculo N, Martin M, Nishina PM, Naggert JK. Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alström syndrome. *Nat Genet*. 2002 May;31(1):74-8. Epub 2002 Apr 8. PMID: 11941369
50. Michaud JL, Héon E, Guilbert F, Weill J, Puech B, Benson L, Smallhorn JF, Shuman CT, Buncic JR, Levin AV, Weksberg R, Brevière GM. Natural history of Alström syndrome in early childhood: onset with dilated cardiomyopathy. *J Pediatr*. 1996 Feb;128(2):225-9. PMID:

