

SYNDROME D'ALSTRÖMRéférence : **ANPGM_136**Numéro de version : **1.0**Page : **1/10**

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	Jean Muller	CHU Strasbourg	Juillet 2018
Vérificateur(s)	Hélène Dollfus Stéphanie Gobin Laurence Michel-Calemard Isabelle Perrault	Filière SENSGENE Laboratoire diagnostic CHU Necker CHU Bron Laboratoire Génétique ophtalmologique	
Approbateur(s)	<u>Membres du Conseil d'administration de l'ANPGM :</u>		
	Benoît Arveiler	CHU Bordeaux	
	Cécile Acquaviva	CHU Lyon	
	Pascale Saugier-Veber	CHU Rouen	
	Anne-Françoise Roux	CHU Montpellier	

SYNDROME D'ALSTRÖM

Référence : **ANPGM_136**Numéro de version : **1.0**Page : **2/10**

1. Généralités et clinique

Le syndrome d'Alström (ALMS) (OMIM 203800) a été décrit comme une forme syndromique de dystrophie rétinienne associée à une obésité pour la première fois en 1959 (Alström *et al*, 1959). La prévalence dans la littérature, certainement sous-évaluée, est estimée entre 1/500 000 et 1/1 000 000 (Marshall *et al*, 2011). Les critères diagnostiques majeurs sont une dégénérescence rétinienne très précoce (type cone-rod) associée à d'autres signes cliniques majeurs parmi lesquels on retrouve : une obésité tronculaire précoce, une surdité neurosensorielle précoce, une cardiomyopathie, un diabète de type 2 ou une résistance à l'insuline. Les signes cliniques apparaissent progressivement au cours de la vie rendant ce diagnostic parfois difficile et souvent trop tardif.

L'ALMS comporte des variabilités cliniques intra et inter-familiales (les signes cliniques ne sont pas systématiquement présents ou à des âges d'apparition distincts). Des mutations d'un seul gène, *ALMS1* sont responsables des signes cliniques du patient. Ce gène localisé sur le chromosome 2 comporte 23 exons pour une séquence codante avoisinant les 13kb correspondant à une protéine de ~4200 aa (Tableau 1, Tableau 2). La taille conséquente des zones à explorer en biologie moléculaire rend la stratégie diagnostique complexe.

Symbole du gène (HGVS)	Séquence de référence	Chr	Nb exons	Nb exons (toute isoforme)	Taille de la partie codante	Taille de la protéine
<i>ALMS1</i>	NM_015120.4	2	23	23	12928 pb	4169 aa

Tableau 1 Gène impliqué dans le syndrome d'Alström.

Gène	Chr	hg18/GRCh36		hg19/GRCh37		hg38/GRCh38	
<i>ALMS1</i>	2	73466394	73690554	73612886	73837046	73385758	73609919

Tableau 2 Liste des positions chromosomiques et correspondances sur les différentes versions du génome humain.

Le **diagnostic clinique** est établi en fonction du nombre de signes cliniques observés chez les patients. Selon Marshall *et al* en 2005, 2007 et 2013 le diagnostic clinique est posé en fonction de l'association de signes cliniques majeurs et en fonction de l'âge du patient (Tableau 3). Une fiche de renseignements cliniques est disponible en Français et en Anglais (cf Annexe) et doit être remplie pour toute demande diagnostique. La liste des critères est donnée de manière synthétique ci-dessous et détaillée dans le Tableau 3

Critères majeurs

- Rétinopathie pigmentaire associée à un nystagmus et une sensibilité à la lumière
- Obésité primaire (IPM > 25kg/cm² ou >95^{ème} percentile).
- Surdité bilatérale progressive de perception.
- Cardiomyopathie dilatée.
- Atteinte pulmonaire (infections des bronches, fibroses, hypertension).
- Diabète de type 2, résistance à l'insuline.
- Atteinte hépatique.
- Atteinte rénale.

Critères mineurs

- Hypothyroïdisme.
- Anomalies dentaires.
- Grands pieds larges.
- Hypogonadisme (homme)/hyperandrogénisme (femme)
- Dysfonction urologique
- Retard de développement (moteur fin, retard de langage).
- Anomalie à l'IRM cérébrale.

SYNDROME D'ALSTRÖM

Référence : **ANPGM_136**

Numéro de version : **1.0**

Page : **3/10**

	<2 ans	3–14 ans	>15 ans
Critères minimum	(a) 2 majeurs (b) 1 majeur + 2 mineurs	(a) 2 majeurs (b) 1 majeur + 3 mineurs	(a) 2 majeurs (b) 1 majeur + 4 mineurs
Critère majeur	Variations causales/histoire familiale Atteinte visuelle (nystagmus, photophobie)	Variations causales/histoire familiale Atteinte visuelle (nystagmus, photophobie, baisse acuité visuelle, RP)	Variations causales/histoire familiale Atteinte visuelle (nystagmus, photophobie, cécité, RP)
Critère mineur	Obésité DCM/CHF	Obésité et/ou résistance à l'insuline et/ou T2DM DCM/CHF ou antécédent Surdité Anomalie hépatique Anomalie rénale Age osseux avancés	Obésité et/ou résistance à l'insuline et/ou T2DM DCM/CHF ou antécédent Surdité Anomalie hépatique Anomalie rénale Stature courte Hypogonadisme/menstruations irrégulière et/ou hyperandrogénisme
Autres	Infections pulmonaires récurrentes Absence d'anomalie des extrémités Retard de développement	Infections pulmonaires récurrentes Absence d'anomalie des extrémités Retard de développement Hyperlipidémie Scoliose Pieds plats et larges Hypothyroïdie Hypertension UTI récurrentes Déficit en hormone de croissance	Infections pulmonaires récurrentes Absence d'anomalie des extrémités Retard de développement Hyperlipidémie Scoliose Pieds plats et larges Hypothyroïdie Hypertension UTI récurrentes Déficit en hormone de croissance Alopécie

Tableau 3 Liste des signes cliniques associés au syndrome d'Alström selon Marshall *et al* 2013 et GeneReviews. Les critères ont été adaptés ici en nécessitant non pas la présence d'une variation causale mais 2 allèles. Abréviations: ERG : électrorétinogramme; T2DM : diabète de type 2; DCM/CHF : Cardiomyopathie dilatée; UTI : infection du conduit urinaire, RP : rétinopathie pigmentaire.

Le syndrome d'Alström fait partie d'un groupe de pathologies appelées les **ciliopathies**. Les ciliopathies partagent des anomalies (de formation, de structure ou de fonction) d'une structure cellulaire : le cil. Les diagnostics différentiels de l'Alström sont l'Amaurose Congénitale de Leber, l'achromatopsie, les pathologies idiopathiques d'un défaut de la mitochondrie, le Usher, le syndrome de Bardet-Biedl (BBS) et le Wolfram avec lesquelles ALMS partagent des signes cliniques (Figure 1). Cette particularité rend le diagnostic clinique et moléculaire particulièrement complexe. A l'instar d'autres ciliopathies, il semble qu'aucun autre gène ne soit impliqué.

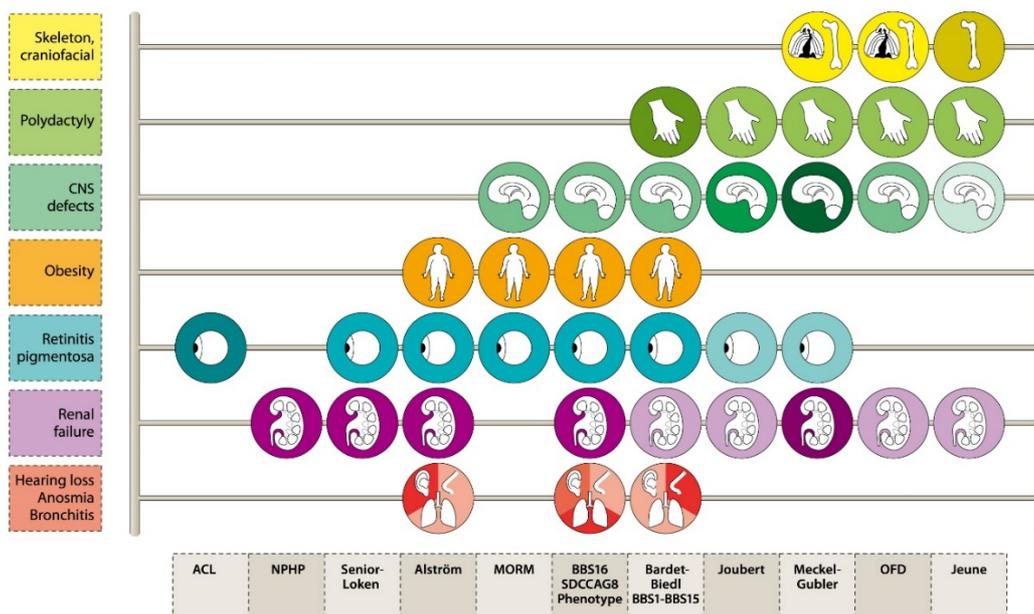


Figure 1 Liste des organes affectés dans différentes ciliopathies (H. Dollfus communication personnelle).

SYNDROME D'ALSTRÖM

Référence : ANPGM_136

Numéro de version : 1.0

Page : 4/10

Physiopathologie

Classé parmi les ciliopathies, le mécanisme physiopathologique de cette affection reste encore mal connu. La fonction du gène *ALMS1* est encore inconnue à ce jour, même si un rôle dans les fonctions ciliaires, le contrôle du cycle cellulaire et le transport intracellulaire a été suggéré. La protéine est notamment localisée au niveau des centrioles et du corps basal dans les cellules ciliées.

Pour mémoire, il existe deux catégories de cils dans le règne végétal et animal (Figure 2A et B), les cils dits mobiles (structure microtubulaire 9+2; trouvés par exemple au niveau de l'épithélium bronchique ou des flagelles des spermatozoïdes) et les cils dits immobiles ou cils primaires (structure microtubulaire 9+0) (Figure 2C). Chaque cil prend naissance dans le cytoplasme au niveau du corpuscule basal dérivé du centriole. L'appareil ciliaire comprend un nombre considérable de protéines (estimé >3500 protéines CILDB 3.0, <http://cildb.cgm.cnrs-gif.fr>).

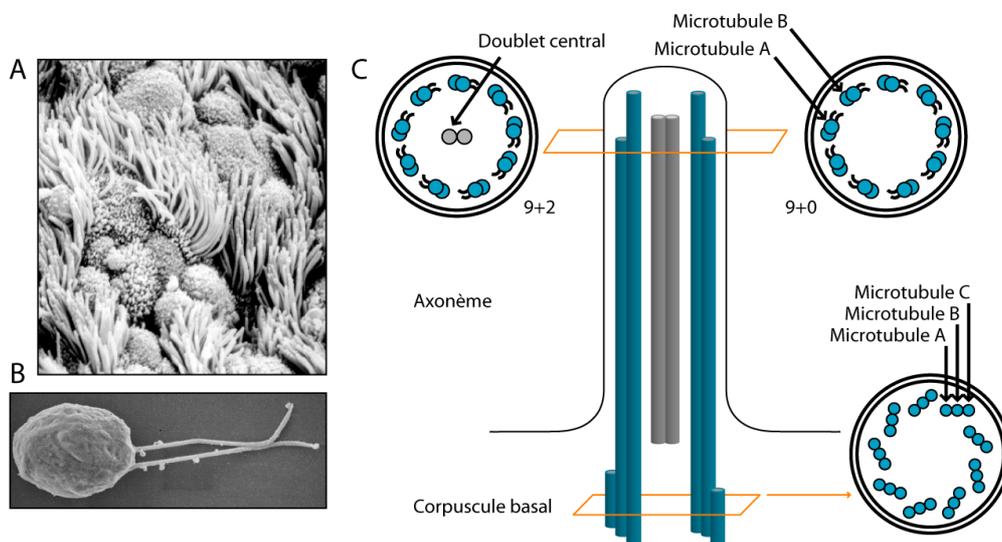


Figure 2 Exemples de cellules ciliées en microscopie électronique. (A) Cellules de la trachée d'une souris (Rosenbaum *et al.* 2002). (B) *Chlamydomonas reinhardtii* un organisme unicellulaire possédant 2 flagelles (Silflow *et al.* 2001). (C) Représentation schématique de la structure d'un cil, constitué de 9 doublets externes de microtubules et selon le cas d'un doublet central. Des coupes transversales des types « 9+2 » et « 9+0 » ainsi que du corpuscule sont représentées. Les bras de dynéine sont responsables de la force de mouvement générée entre les doublets de microtubules (inspirée de Inglis *et al.* 2006).

D'un point de vue **moléculaire**, de nombreux gènes de ciliopathies sont chevauchants entre ces différents syndromes, néanmoins ce n'est pas le cas de l'Alström avec un seul gène impliqué à ce jour (Figure 3).

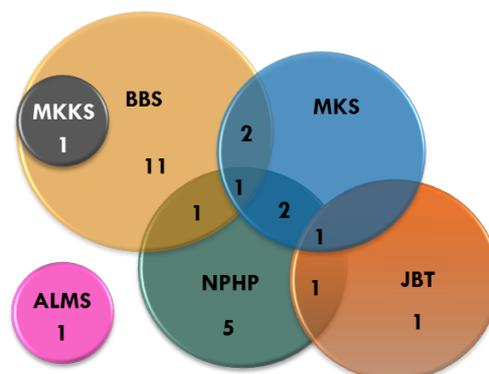


Figure 3 Diagramme montrant le chevauchement des gènes impliqués dans certaines ciliopathies proche du syndrome d'Alström. (BBS : syndrome de Bardet-Biedl, MKS : syndrome de Meckel-Gruber, JBT : syndrome de Joubert, NPHP : Néphronoptises ; MKKS : syndrome de McKusick Kaufman et ALMS : syndrome d'Alström).

SYNDROME D'ALSTRÖM

Référence : ANPGM_136

Numéro de version : 1.0

Page : 5/10

Les mutations observées dans le gène *ALMS1* sont de plusieurs types mais majoritairement des mutations tronquantes avec principalement des non-sens, et des décalages du cadre de lecture (Figure 4). On peut également retrouver des délétions complètes d'un ou plusieurs exons et plus rarement des mutations d'épissage. En particulier, on notera l'absence de faux sens. 239 mutations différentes ont ainsi été décrites pour le gène représentant 558 allèles (Marshall *et al* 2015). Le taux de diagnostic observé est de 88% après séquençage complet du gène.

La majorité des mutations sont concentrées dans les exons 8 (49%), 10 (17%), et 16 (19%) (Figure 4). Des mutations récurrentes ont été identifiées dans les populations du nord de l'Europe incluant la c.10775delC (24/558), c.10483C>T (17/558), c.11449C>T (15/558), c.11316_11319delAGAG (15/558), et c.11416C>T (10/558). Les mutations c.8177_8187, c.8164C>T et c.10945G>T sont fréquentes dans les populations d'Asie de l'Ouest et Pays de l'Est. De manière générale les allèles communs observés dans les populations européennes et américaines sont absents des cohortes asiatiques.

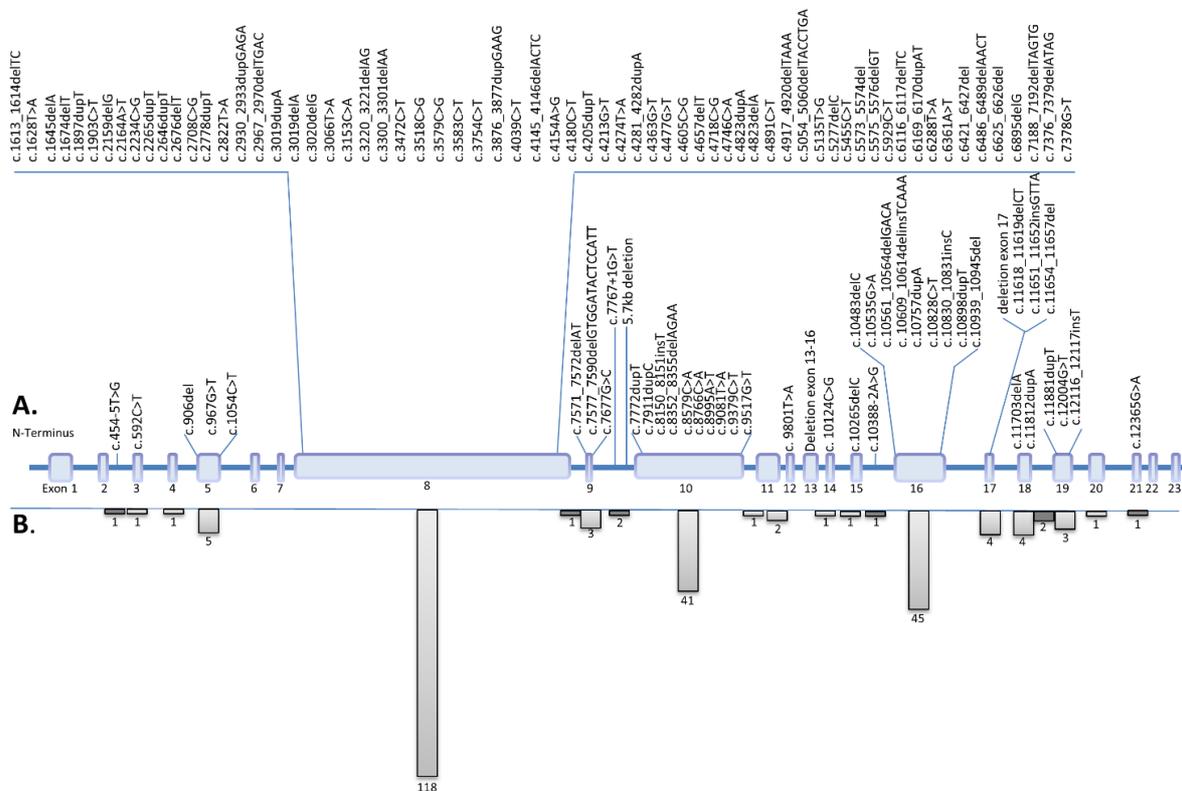


Figure 4 Distribution des mutations dans le gène *ALMS1* (Marshall *et al* 2015).

Le séquençage de 5 zones permet de détecter 45,7% des allèles pathogènes déjà décrits (Tableau 4).

Amplicon	Début	Fin	#Total allèles détectés	#Total allèles (Asie)
E8.8	4770	5535	35	10 Asie
E8.10	6066	6838	44	6 Asie
E10	7678	8215	39	24 Asie
E16.2	10668	11202	82	14 Asie
E16.3	11226	11550	55	0 Asie
Total			255	

Tableau 4 Liste des amplicons les plus fréquemment mutés.

SYNDROME D'ALSTRÖMRéférence : **ANPGM_136**Numéro de version : **1.0**Page : **6/10**

Selon l'origine des patients, l'optimisation suivante est possible permettant de définir la stratégie initiale de diagnostic (Figure 5) :

- Pour les patients Européens et Américains (caucasiens) le séquençage de E8.10, E16.2 et E16.3 permettra de détecter 161 allèles (38+68+55) sur 374 (558-184) soit ~43% de taux de détection.
- Pour les patients Asiatiques le séquençage de E8.8, E10 et E16.2 permettra de détecter 48 allèles (10+24+14) sur 184 possibles soit ~26% de taux de détection.

2. Stratégie générale de diagnostic**a. Indications pour le diagnostic**

Les indications du diagnostic moléculaire sont les suivantes :

- **suspicion clinique** de syndrome d'Alström (fiche de renseignement clinique)
- **diagnostic présymptomatique** chez un apparenté non atteint souhaitant connaître son statut.
 - uniquement si la mutation a été préalablement identifiée dans la famille
 - prescription dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire déclarée
- **diagnostic prénatal**
 - sur signe d'appel échographique : anomalie rénale (reins hyperéchogènes, polykystiques), anomalie cardiaque, absence d'anomalie des extrémités (polydactylie) et l'hydroméetrocolpos.
 - sur antécédent familial. La mutation doit avoir été mise en évidence dans la famille.

La recherche de contamination maternelle du prélèvement fœtal doit systématiquement être réalisée

- **étude des apparentés (porteurs sains ALMS) :**
 - Dans le cas d'une mutation ou d'un variant possiblement pathogène, la ségrégation du variant est évalué chez les parents du cas index. Le cas échéant le variant est testé chez les apparentés afin de valider le statut pathogène ou non du variant.

b. Diagnostic moléculaire

En raison de l'existence de mutations et/ou d'exons plus fréquemment mutés le gène *ALMS1* et en dépit de l'efficacité du séquençage à haut débit, il peut être intéressant de tester ces zones en première intention (~31% de résultats positifs). Cette stratégie est ainsi nommée « **stratégie initiale** » (Figure 5) et appliquée en postnatal permet en théorie de diagnostiquer entre 26% et 43% des patients.

Le séquençage complet du gène permet d'obtenir un rendement diagnostique important ~88% des patients selon que le phénotype soit typique ou non. En raison d'un chevauchement avec d'autres ciliopathies, le séquençage de ce gène devrait être complétée par les gènes d'autres ciliopathies. Plusieurs techniques sont utilisées pour le diagnostic du syndrome d'Alström (séquençage Sanger, qPCR, séquençage à haut débit). Quelle que soit l'indication diagnostique, la stratégie utilisée est la suivante :

SYNDROME D'ALSTRÖM

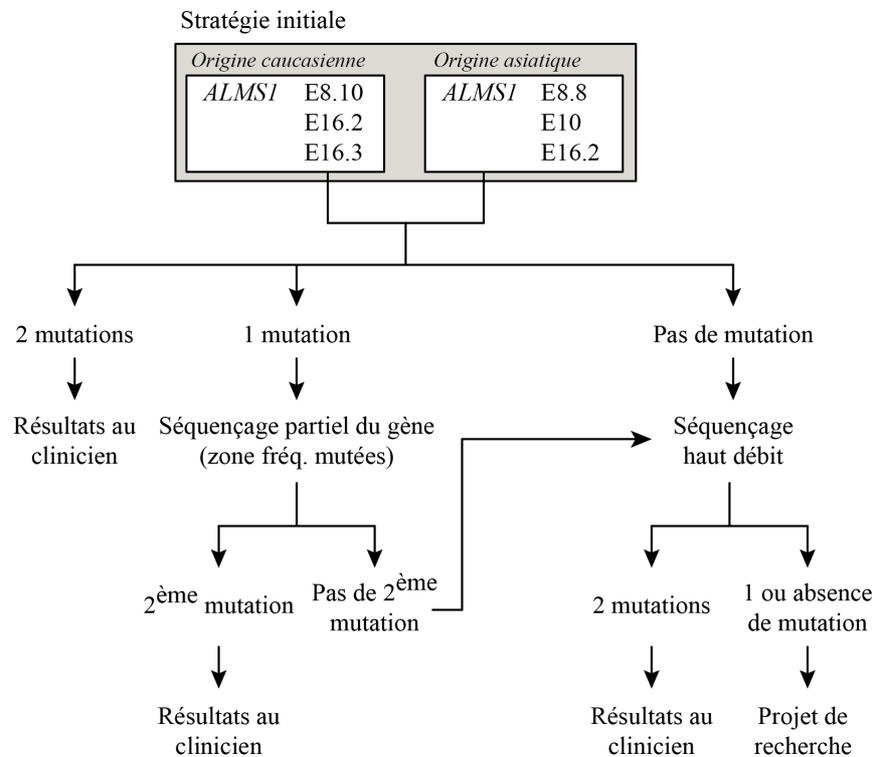
Référence : **ANPGM_136**Numéro de version : **1.0**Page : **7/10**

Figure 5 Arbre décisionnel pour le diagnostic moléculaire du syndrome d'Alström.

L'analyse extensive (mutations ponctuelles, et réarrangements génomiques à haute résolution) du seul gène *ALMS1* connus pour être impliqué dans l'Alström ne permet pas de répondre à un diagnostic moléculaire chez tous les patients. Plusieurs raisons peuvent expliquer cela, d'une part notre incapacité à détecter et/ou interpréter certains variants (mutations profondes, mutations du promoteur...) ou alors encore l'existence de gènes non identifiés comme impliqués dans la pathologie.

3. Références bibliographiques (liste non exhaustive)

Marshall JD, Maffei P, Collin GB, Naggert JK: Alström syndrome: genetics and clinical overview. *Curr Genomics* 2011; 12: 225–235.

Marshall JD, Maffei P, Beck S, Barrett TG, Paisey R, Naggert JK . Clinical utility gene card for: Alström syndrome - update 2013. *European Journal of Human Genetics* (2013)

Marshall JD.*, Muller J.*, Collin GB.*, Milan G., Kingsmore S.F., Dinwiddie D., Farrow E. G., Miller N.A., Favaretto F., Maffei P., Dollfus H., Vettor R., Naggert J.K. Alström Syndrome: Mutation spectrum of *ALMS1*. *Human Mutation* 2015.

GeneReviews at the NCBI webpage: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1267/>

SYNDROME D'ALSTRÖMRéférence : **ANPGM_136**Numéro de version : **1.0**Page : **8/10****4. Nombre de patients analysés par an et cotation de l'analyse**

En raison de la prévalence extrêmement faible, le nombre moyen de patients (cas index) adressés par an avec une suspicion de syndrome d'Alström au niveau national est comprise entre 0 et 5.

Les cotations pour les stratégies diagnostiques proposées sont les suivantes :

- Stratégie initiale BHN1140
- Analyse prénatale B700
- Forfait séquençage haut débit (NGS) Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb (cas index) soit la cotation N350 dans le cas du séquençage uniquement du gène *ALMS1*.
- Forfait séquençage haut débit (NGS) >100 kb et <500 kb (cas index) soit la cotation N352 dans le cas du séquençage du gène *ALMS1* et des gènes de pathologies chevauchantes telles que les syndromes de BBS, de Meckel, de Joubert, de Senior Loken et les néphronophthises (>40 gènes)

5. Laboratoires effectuant le diagnostic moléculaire

Laboratoire de Diagnostic Génétique
CHU de Strasbourg - Hôpital Civil
1 Place de l'Hôpital - BP 426
67091 STRASBOURG
France
Dr Jean MULLER (jean.muller@chru-strasbourg.fr)

Service de Génétique Moléculaire
Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades et IHU IMAGINE
149 rue de Sèvres
75743 PARIS cedex 15
France
Pr Corinne ANTIGNAC
Dr Julie STEFFANN
Dr Laurence HEIDET
Pr Arnold MUNNICH

Laboratoire de génétique ophtalmologique
Institut Imagine
24bd du Montparnasse
75015 PARIS
France
Dr Isabelle PERRAULT
Dr Josseline KAPLAN
Dr Jean-Michel ROZET

Service de pathologies endocriniennes rénales, musculaires et mucoviscidose
Centre de Biologie et Pathologie Est
CHU de Lyon HCL - GH Est
59 Boulevard Pinel
69677 BRON
France
Dr Laurence MICHEL-CALEMARD
Dr Véronique TARDY-GUIDOLLET



LES HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Laboratoires de Diagnostic Génétique, UF de Génétique Moléculaire
(UF1421)

NOUVEL HOPITAL CIVIL

1, place de l'Hôpital 67091 STRASBOURG Cedex

☎ : 03 69 55 07 77/ 03 69 55 07 78/ 03 69 77 55 07 79 - Fax : 03 69 55 18 94

www.chru-strasbourg.fr

Responsable de service : Prof. J. CHELLY

Identité du sujet prélevé (étiquette) Nom : Prénom : Date de naissance: Sexe <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Nom du médecin :	Hôpital :	Préleveur :
	Signature :	Service :	Téléphone :
		Téléphone :	Date :
		Date d'envoi :	Heure :

ETUDE MOLECULAIRE DU SYNDROME DE BARDET BIEDL/ALSTRÖM

Formulaire à faire remplir par le médecin prescripteur et à joindre à tout prélèvement sanguin/ADN

Sujet prélevé : <input type="checkbox"/> atteint <input type="checkbox"/> non atteint SUSPICION : BBS <input type="checkbox"/> ALMS <input type="checkbox"/> AGE (CONSULTATION) : FAMILLE/INDIVIDU CONNU ? : <input type="checkbox"/> OUI, dans notre laboratoire Nom Famille de référence : <input type="checkbox"/> OUI, dans un autre laboratoire (lequel ?) <input type="checkbox"/> NON	Arbre généalogique Origine géographique : Mère : Père : Consanguinité : <input type="checkbox"/> OUI (préciser sur l'arbre) <input type="checkbox"/> NON
--	--

ANTENATAL

Polydactylie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Hydrométroncolpos :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Hyperéchogénicité rénale:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Cardiopathie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
<i>Situs inversus:</i>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Autres :		

ANOMALIES OPHTALMOLOGIQUES

Rétinopathie pigmentaire :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Nystagmus:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Atteinte maculaire :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Photophobie:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
ERG :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Autres :		
Si oui, résultats :			Age de la baisse de l'acuité visuelle :		

EVALUATION STATURO PONDERAL

Obésité:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Poids:(DS), Taille :(DS)		
Indice de Masse Corporelle :			Retard de croissance :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Age de début :			Avance staturale:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
			Déficit GH:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

ANOMALIES DES EXTREMITES

Polydactylies :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Brachydactylie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Mains : <input type="checkbox"/>	Pieds : <input type="checkbox"/>		Syndactylie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Postaxiale : <input type="checkbox"/>	Mésoaxiale : <input type="checkbox"/>	Préaxiale : <input type="checkbox"/>	Autres :		

DEVELOPEMENT psycho moteur

Troubles cognitifs : OUI NON
 Légers : Modérés : Sévères :
 Difficultés d'apprentissages : OUI NON

Retard de langage : OUI NON
 Lenteur d'idéation : OUI NON
 Retard de développement moteur : OUI NON
 Ataxie : OUI NON

FONCTION RENALE

Atteinte rénale : OUI NON
 Défaut [C] urine : OUI NON
 Insuffisance rénale : OUI NON
 Atteinte tubulaire : Atteinte glomérulaire :

Echographie rénale : OUI NON
 Dysplasie rénale : OUI NON
 Reins polykystiques : OUI NON
 Polyurie-polydypsie : OUI NON
 Autres :

ANOMALIES UROGENITALES

Hypogonadisme : OUI NON
 micropenis : microtestis :
 Hyperandrogénie : OUI NON
 Retard pubertaire : OUI NON

Cryptorchidie : OUI NON
 Hydromérocops : OUI NON
 Aménorrhée : OUI NON
 Anomalies des voies urinaires : OUI NON
 Préciser :
 Autres :

ANOMALIES ORL

Surdité : OUI NON
 perception : transmission :
 Infection à répétitions : OUI NON
 Précisez :

Asthme : OUI NON
 Insuffisance respiratoire : OUI NON
 Fibrose pulmonaire : OUI NON

ANOMALIES CARDIAQUES

Cardiomyopathie : OUI NON
 dilatée : hypertrophique : restrictive :
 Age au diagnostic :

Anomalie cardiaque congénitale : OUI NON
 préciser :
Situs inversus : OUI NON
 Autre :

TROUBLES**METABOLIQUES/ENDOCRINIENS:**

Intolérance au glucose : OUI NON
 Diabète : OUI NON
 Type I : Type II :
 Age de début :

Hypothyroïdie : OUI NON
 Dyslipidémie : OUI NON
 préciser :
 HTA : OUI NON

Atteinte hépatique:

Fibrose hépatique : OUI NON
 Insuffisance hépato cellulaire : OUI NON

Atteinte digestive:

Maladie de Hirschprung : OUI NON

Autres :