

# Protocole National de Diagnostic et de Soins

## Syndrome de Lowe (2026)

PNDS coordonné par les Centres de Référence des Maladies  
Rénales rares sous l'égide de la filière ORKiD

# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>Synthèse à destination du médecin traitant.....</b>	<b>5</b>
<b>Texte du PNDS .....</b>	<b>7</b>
<b>1 Introduction.....</b>	<b>7</b>
<b>2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....</b>	<b>8</b>
<b>3 Diagnostic et évaluation initiale .....</b>	<b>8</b>
3.1 Objectifs	8
3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	9
3.3 Diagnostic clinique initial	9
3.3.1 Atteinte rénale	9
3.3.2 Atteinte neurologique	11
3.3.3 Atteintes ophtalmiques	13
3.4 Diagnostic génétique	13
3.5 Diagnostic différentiel	15
3.6 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	16
3.6.1 Évolution de l'atteinte rénale	16
3.6.2 Les anomalies endocriniennes	17
3.6.3 Problèmes gastro-intestinaux	17
3.6.4 Autres atteintes	17
3.7 Annonce du diagnostic et conseil génétique	18
<b>4 Prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>20</b>
4.1 Objectifs	20
4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	20
4.3 Prise en charge thérapeutique	20
4.3.1 Prise en charge néphrologique à l'âge pédiatrique	20
4.3.2 Prise en charge néphrologique à l'âge adulte	22
4.3.3 Prise en charge des atteintes ophtalmologiques	23
4.3.4 Prise en charge des atteintes neurologiques et développementales	25
4.3.5 Prise en charge de l'hémostase	25
4.3.5.1 Troubles de l'hémostase	26
4.3.5.2 Evaluation du risque hémorragique	26
4.3.5.3 Prise en charge thérapeutique des situations hémorragiques	27
4.3.5.4 Gestion des troubles de l'hémostase et Éducation Thérapeutique du Patient (ETP)	28
4.3.6 Prise en charge des atteintes musculosquelettiques et rhumatologiques	29
4.3.7 Prise en charge des atteintes bucco-dentaires et maxillo-faciales	30
4.3.8 Prise en charge des atteintes dermatologiques	33
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	34
4.5 Recours aux associations de patients	35
4.6 Témoignage de parents d'enfants atteints d'un SL	36
4.6.1 Grossesse	36
4.6.2 Maternité	36
4.6.3 Recherche épidémiologique et suivi médical	36
4.6.4 Sécurité Sociale	36
4.6.5 MDPH	36
4.6.6 Institutions spécialisées	37
4.6.7 Relation sociale	37

<b>5</b>	<b>Suivi .....</b>	<b>38</b>
5.1	Objectifs	38
5.2	Professionnels impliqués et modalités de coordination	38
5.3	Rythme et contenu des consultations (voir Annexe 5)	38
5.3.1	Surveillance rénale	38
5.3.2	Suivi ophtalmologique	40
5.3.3	Suivi neurologique	40
5.3.4	Suivi rhumatologique	41
5.3.5	Suivi bucco-dentaire	41
5.3.6	Transition	41
<b>Annexe 1.</b>	<b>Liste des participants .....</b>	<b>43</b>
<b>Annexe 2.</b>	<b>Coordonnées du centre de référence, de compétence et des associations de patients .....</b>	<b>44</b>
<b>Annexe 3.</b>	<b>Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique .....</b>	<b>45</b>
<b>Annexe 4.</b>	<b>Liste des centres de soins du Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires constitutionnelles .....</b>	<b>46</b>
<b>Annexe 5.</b>	<b>Suivi multidisciplinaire recommandé dans le syndrome de Lowe.....</b>	<b>47</b>
<b>Annexe 6.</b>	<b>Formules d'évaluation du débit de filtration glomérulaire chez l'enfant .....</b>	<b>49</b>
<b>Annexe 7.</b>	<b>Synthèse des atteintes cliniques dans le syndrome de Lowe.....</b>	<b>50</b>
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>51</b>

## Liste des abréviations

AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARA2	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATX	Acide Tranexamique
CAMSP	Centre d'Action Médico-sociale Précoce
CP	Concentré Plaquettaire
CPA	Concentré Plaquettaire d'Aphérèse
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DPN	Diagnostic Prénatal
DPNI	Diagnostic Prénatal Non Invasif
ESAT	Etablissement ou Service d'Aide par le Travail
ETP	Education Thérapeutique du Patient
HS	Hidradénite Suppurée
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
IRT	Insuffisance Rénale Terminale
MCP	Mélange de Concentré Plaquettaire
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MRC	Maladie Rénale Chronique
OCR	Oculo Cerebro Renal
OCRL	Oculo Cerebro Renal Lowe syndrome
PBR	Ponction Biopsie Rénale
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PMA	Procréation Médicalement Assistée
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
SA	Semaine d'Aménorrhée
SESSAD	Service d'Education Spéciale et de Soins à Domicile
SL	Syndrome de Lowe
TCA	Temps de Céphaline avec Activateur
TP	Taux de Prothrombine
WES	Whole Exome Sequencing / Séquençage complet de l'exome
WGS	Whole Genome Sequencing / Séquençage complet du genome

## Synthèse à destination du médecin traitant

**Le syndrome de Lowe (SL)** ou syndrome oculo-cérébro-rénal (OCR) est une maladie génétique rare, dont la triade clinique caractéristique associe une cataracte congénitale bilatérale, une atteinte rénale et une déficience intellectuelle. L'incidence est estimée à un cas sur 500 000. Le syndrome de Lowe est causé par des variations pathogènes dans le gène *OCRL*, situé sur le chromosome X. Le mode de transmission est récessif lié à l'X. La présence de la triade clinique offre une spécificité diagnostique élevée et il existe peu de diagnostics différentiels.

### Diagnostic et repérage clinique chez l'enfant

Chez le nouveau-né ou le nourrisson, le diagnostic doit être évoqué précocement devant une cataracte congénitale bilatérale, notamment chez un garçon, en l'absence d'autres causes identifiées. Dans ce contexte, la recherche d'anomalies associées, hypotonie axiale marquée, retard du développement moteur et cognitif, troubles de la croissance, ou encore atteinte tubulaire rénale proximale (syndrome de Fanconi partiel ou complet), doit orienter vers le diagnostic de SL. La survenue d'une hypotonie néonatale sévère, associée à une cataracte congénitale et/ou à des signes précoces de retard du développement doit inciter à la réalisation d'un bilan rénal (glycosurie, aminoacidurie, phosphaturie, protéinurie) et à un avis spécialisé rapide.

Le diagnostic de syndrome de Lowe repose sur la confirmation génétique. Les variations dans le gène *OCRL* sont de tous types : variants perte de fonction, variants faux sens, insertion/délétion de grande taille. Leur conséquence sera la baisse ou l'absence de l'activité quantitative et qualitative de la protéine. La consultation de génétique, par un médecin généticien et/ou par un conseiller en génétique, doit être réalisée rapidement après le diagnostic, afin d'expliquer le mode de transmission de la maladie, de déterminer s'il s'agit d'une forme transmise ou *de novo* en réalisant l'enquête familiale et de proposer un conseil génétique adapté aux éventuelles femmes porteuses du variant pathogène.

### Complications de la maladie

Le SL entraîne une tubulopathie proximale susceptible de provoquer une néphrocalcinose et d'évoluer progressivement vers une maladie rénale chronique avancée, aboutissant au stade terminal (MRC stade 5).

Le SL est une maladie multi-systémique dont les atteintes sont variées et variables en intensité, en particulier sur le plan neurologique. Les autres principales atteintes sont ophtalmologiques, sanguines avec un trouble de l'hémostase, bucco-dentaires, osseuses, rhumatologiques, cutanées et des troubles de l'oralité à début néonatal.

### Le traitement

Sur le plan rénal, le traitement est symptomatique, basé sur la compensation des éléments perdus dans les urines. Il s'agira, notamment, d'assurer un bon équilibre hydrosodé et hydroélectrolytique, de traiter le diabète phosphaté, avec vitaminothérapie D active. Parfois, l'évolution conduira à la réalisation d'une greffe de rein. Une prise en charge symptomatique précoce de la tubulopathie proximale permet de limiter les conséquences des pertes ioniques rénales, dont le retentissement sur la croissance staturale et les déformations osseuses.

Sur le plan ophtalmologique, le traitement chirurgical doit être précoce et réalisé par des médecins spécialisés en tenant compte du risque hémorragique global.

Il n'y a pas de traitement spécifique de l'atteinte neurologique, mais une prise en charge globale et précoce améliorera la qualité de vie de l'enfant et de sa famille.

Une prise en charge pluridisciplinaire et coordonnée permet d'améliorer la qualité de vie des patients.

### **Le suivi de la maladie**

Le suivi est essentiellement clinique et biologique. L'examen clinique vérifiera la croissance staturopondérale, le développement neurologique de l'enfant et l'apparition de déformations osseuses. Le suivi biologique évaluera, essentiellement, les conséquences de la tubulopathie proximale et le risque de MRC avancée. Au niveau urinaire, un suivi des urines sur un échantillon est souvent suffisant mais le recueil sur 24h peut parfois être utile en particulier pour apprécier la fuite calcique. La densité urinaire est un bon moyen de contrôler l'état d'hydratation.

La fréquence de ce suivi dépend de chaque patient, il sera rapproché au décours du diagnostic et dans la petite enfance. Pour les patients avec insuffisance rénale modérée stade 1, 2 ou 3, ou les adultes, il semble licite de recommander au moins un bilan annuel. Pour les patients en IRC stade 4, 5 ou en dialyse, le suivi sera plus rapproché.

En fonction des complications, il faudra surveiller les atteintes plus rares, osseuses, rhumatologiques et cutanées, par des examens radiologiques et des consultations dermatologiques ciblées et organiser un suivi ophtalmologie et cardiologique en fonction des symptômes et de l'atteinte systémique.

Les examens radiologiques auront une fréquence qui dépendra de l'apparition des différentes complications. Une échographie rénale peut être proposée tous les deux ans. Il s'agira, cependant, d'éviter au maximum la réalisation d'examens d'imagerie irradiants.

En préopératoire, une analyse du risque hémorragique est nécessaire.

### **Rôle du médecin traitant dans la prise en charge**

Le rôle du médecin traitant est d'aider à la prise en charge pluridisciplinaire, d'assurer la surveillance et de traiter les complications aiguës, de participer à l'adhésion du patient et de sa famille au projet médical et à la surveillance de la fonction rénale.

# Texte du PNDS

## 1 Introduction

**Le syndrome de Lowe (SL)** ou syndrome oculo-cérébro-rénal (OCR) est une maladie génétique extrêmement rare à début précoce (voire anténatal) dont la triade clinique caractéristique associe une cataracte congénitale bilatérale, une atteinte rénale et une hypotonie néonatale avec déficience intellectuelle. L'incidence est estimée à un cas sur 500 000. Le syndrome de Lowe est causé par des variants pathogènes dans le gène *OCRL*, situé sur le chromosome X. Le mode de transmission est récessif lié à l'X. Le gène *OCRL* code pour la PIP2 5-phosphatase associée à l'appareil de Golgi et impliquée dans l'endocytose.

Dans le cadre de cette pathologie liée à l'X, les filles transmettrices peuvent être symptomatiques avec, en général, une expression phénotypique peu sévère mais pouvant être parfois plus marquée en raison de l'inactivation aléatoire d'un des deux chromosomes X.

**Le diagnostic** est génétique mais la présence de la triade clinique offre une spécificité diagnostique élevée et il existe peu de diagnostics différentiels. Le diagnostic est posé classiquement dans les premières semaines de vie chez des garçons présentant une cataracte congénitale, une hypotonie associée à un retard de développement et une atteinte rénale, à type de tubulopathie proximale, responsable d'un syndrome de De Toni-Debré-Fanconi, complet ou incomplet. Il faut noter que des cas de patients présentant une protéinurie pouvant atteindre un rang néphrotique (rapport protéinurie/créatininurie > 300 mg/mmol ou 3 g/g chez l'adulte, > 200 mg/mmol ou 2 g/g chez l'enfant) et liée en partie à un défaut de réabsorption de l'albumine par le tube proximal ont été rapportés. L'évolution néphrologique se fait vers une détérioration progressive de la fonction rénale débutant au cours de la 2<sup>e</sup> décennie. Sur le plan neurologique, des troubles cognitifs, comportementaux et parfois épileptiques sont fréquents. L'atteinte ophtalmologique est constante et précoce, parfois associée à un glaucome.

**Le traitement** est non spécifique mais la prise en charge doit être pluridisciplinaire et précoce. Elle comprend le traitement des complications ophtalmologiques (chirurgie de la cataracte, contrôle du glaucome), le soutien au neuro-développement (kinésithérapie, orthophonie, psychomotricité) et la prise en charge des troubles rénaux. Les traitements viseront à compenser les pertes urinaires dues au syndrome de De Toni Debré Fanconi et on appliquera les règles de néphroprotection. Au stade d'insuffisance rénale terminale, de rares patients ont pu bénéficier d'une transplantation rénale

Ces enfants nécessitent une prise en charge multidisciplinaire au long cours, incluant des consultations spécialisées de néphrologie pédiatrique, neurologie pédiatrique et ophtalmologie pédiatrique.

Une coordination des soins est importante pour accompagner les patients et leurs familles.

## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'un **syndrome de Lowe**. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais 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 médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

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

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

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière ORKiD ([www.filiereorkid.com](http://www.filiereorkid.com)).

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic du SL le plus précocement possible.
- Annoncer le diagnostic et informer les parents de l'histoire naturelle de la maladie, de sa prise en charge et de son mode de transmission lié à l'X.
- Évaluer le retentissement de la maladie sur la fonction rénale.
- Évaluer les atteintes neurologiques.
- Évaluer les atteintes ophtalmologiques.
- Évaluer le retentissement de la maladie sur la croissance (cassure de leur croissance staturale et pondérale).
- Organiser la prise en charge spécialisée.
- Mettre en place rapidement les traitements symptomatiques.
- Évaluer le retentissement familial, scolaire ou socio-professionnel.
- Informer de l'existence d'associations de patients.
- Proposer un conseil génétique et identifier les membres de la famille potentiellement concernés afin de cibler les personnes à informer.

### 3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le diagnostic est généralement évoqué par le pédiatre ou le néphrologue. Le néphropédiatre puis le néphrologue adulte doit organiser la prise en charge multidisciplinaire du patient en ciblant des spécialités en fonction des atteintes spécifiques et en faisant intervenir les autres professionnels des secteurs sanitaires ou médico-sociaux selon les besoins du patient (diététicien, psychologue, médecin scolaire, infirmière scolaire).

Les patients étant diagnostiqués en général à l'âge pédiatrique, il faudra mettre en place un processus de transition à partir de 15-18 ans selon les lieux, afin de préparer le transfert vers une équipe multidisciplinaire de médecins pour adultes. Cette équipe doit être formée à cette maladie rare et coordonnée par un médecin référent (néphrologue le plus souvent).

### 3.3 Diagnostic clinique initial

Le diagnostic est fait classiquement dans les premières semaines de vie chez des garçons présentant une cataracte congénitale, une hypotonie associée à un retard de développement et une atteinte rénale à type d'insuffisance tubulaire proximale responsable d'un syndrome de De Toni-Debré-Fanconi, complet ou incomplet.

#### *Signes cliniques évocateurs*

1. **Rénaux** : syndrome de Fanconi avec perte urinaire de bicarbonate, phosphates, potassium, acides aminés, et protéines de faible poids moléculaire.
2. **Neurologiques** : hypotonie néonatale, retard du développement psychomoteur, troubles du comportement, crises d'épilepsie.
3. **Ophthalmologiques** : cataracte congénitale bilatérale, glaucome, strabisme, nystagmus.

#### *Examens complémentaires*

1. **Biologie** : analyse d'urine révélant une protéinurie de faible poids moléculaire, une aminoacidurie, une hypophosphatémie, une acidose métabolique, une hypercalciurie.
2. **Imagerie cérébrale** : IRM cérébrale pouvant montrer des lésions périventriculaires.
3. **Génétique** : recherche de variants du gène *OCRL* par séquençage.

#### 3.3.1 Atteinte rénale

##### *Physiopathologie de l'atteinte rénale*

Le tubule proximal joue un rôle essentiel dans l'homéostasie biologique de l'organisme en assurant une part majoritaire de la réabsorption de l'eau filtrée ainsi que la réabsorption exclusive ou partielle de solutés filtrés organiques (acides aminés, glucose, cations organiques, ...) et inorganiques (Na, HCO<sub>3</sub>, K, Ca, P, Mg, Cl).

Les mutations du gène *OCRL*, en altérant les fonctions de l'INPP5, perturbent, en particulier, les mécanismes d'endocytose, la signalisation intracellulaire, le fonctionnement du cytosquelette ainsi que la ciliogenèse. Cela aboutit à une altération, plus ou moins complète, des mécanismes de réabsorption des différents solutés filtrés au niveau de la cellule tubulaire proximale. Il en résulte une expression phénotypique de sévérité variable d'un patient à l'autre.

Différentes études apportent un certain degré d'explications concernant la variabilité de l'expression phénotypique en fonction de l'anomalie génétique (corrélation génotypes-phénotypes).

Par ailleurs, des données récentes ont montré que le gène *OCRL* était exprimé au niveau des podocytes suggérant un possible rôle direct d'une mutation de ce gène dans la dysfonction glomérulaire de patients porteurs d'un SL.

### **Expression phénotypique rénale initiale**

L'atteinte rénale est sévère et grève le pronostic. Chez l'adulte comme chez l'enfant, la néphropathie combine une dysfonction tubulaire proximale diffuse (syndrome de Toni-Debré-Fanconi rénal) et un déclin lent de la filtration glomérulaire.

Le diagnostic doit être évoqué classiquement dans les premières semaines de vie chez les garçons présentant une cataracte congénitale, en particulier si elle est associée à une hypotonie, à des troubles de l'alimentation et/ou de l'oralité précoce, à un retard de développement et une atteinte rénale avec une insuffisance tubulaire proximale responsable d'un syndrome de De Toni-Debré-Fanconi, complet ou incomplet.

Les stigmates de dysfonction tubulaire proximale associent, à des degrés variables, une protéinurie mixte, une aminoacidurie généralisée, un trouble de la réabsorption du phosphate, du potassium et du bicarbonate (acidose tubulaire de type II) mais le plus souvent sans glycosurie. Environ 80% des patients présentent une hypercalciurie, dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas complètement élucidés. La moitié des patients ont une néphrocalcinose et/ou des lithiases calciques qui ne semblent pas corrélées à l'âge, ni au débit de calciurie. L'hypercalciurie a tendance à diminuer avec la baisse du DFG. Une perte de sel est fréquemment observée.

L'atteinte tubulaire est caractérisée par une protéinurie de bas poids moléculaire de fort débit. Il faut noter que des cas de patients présentant une protéinurie pouvant atteindre un rang néphrotique, en partie secondaire à un défaut de réabsorption par le tube proximal de l'albumine filtrée de façon physiologique par le glomérule, ont été rapportés.

Des données de la littérature montrent que le diagnostic de SL est parfois tardif, vers l'âge de 2 à 4 ans, et dans certains cas à la fin de l'enfance voire exceptionnellement chez le jeune adulte, alors que les premiers signes peuvent apparaître dans les toutes premières semaines de vie.

Etant donné la variabilité d'expression phénotypique rénale, certains patients vont rester longtemps cliniquement asymptomatiques sur le plan néphrologique alors que d'autres vont présenter une cassure précoce de leur croissance staturale et pondérale, s'aggravant progressivement au cours de la première année de vie. Chez ces derniers, le bilan retrouve des éléments d'un syndrome de Fanconi alors que chez les premiers, des perturbations biologiques en général peu importantes, sont constatées lors des bilans biologiques rénaux réalisés.

#### **1. Formes d'expression sévère**

Dans les formes d'expression sévère, il y a un retard de croissance précoce, lié aux défauts de réabsorption du sodium et des bicarbonates, associés à un certain degré de polyurie comme dans les autres cadres étiologiques des tubulopathies proximales.

Le bilan biologique sanguin met en évidence :

- une acidose hyperchlorémique, chez 30 à 80% des patients ;
- une tendance à l'hypokaliémie, essentiellement liée à un hyperaldostéronisme secondaire ;
- une hypophosphatémie, chez 50% des patients, qui peut entraîner des signes de rachitisme en général vers la fin de la première année de vie ;
- une fonction rénale initialement normale.

Le bilan urinaire met en évidence :

- une hypercalciurie, chez 80% des patients et l'échographie rénale peut mettre en évidence des signes échographiques de néphrocalcinose ;

- une hyperphosphaturie inappropriée, évaluée par TmP/GFR, avec ou sans hypophosphatémie franche,
- une hyperaminoacidurie, chez 80% des patients ;
- un défaut de réabsorption des protéines de bas poids moléculaire avec, en particulier, une augmentation de la  $\beta$ 2-microglobulinurie ;
- une élévation de l'albuminurie est possible par défaut de réabsorption de la part d'albumine filtrée ;
- une glycosurie normoglycémique est rarement retrouvée.

L'atteinte tubulaire proximale diffuse est d'expression variable, pouvant être cliniquement complète ou partielle selon l'âge et le stade évolutif.

## 2. Formes d'expression modérée

Chez ces enfants, la croissance staturale et pondérale est normale. La surveillance biologique peut mettre en évidence une acidose métabolique modérée ainsi qu'une tendance à l'hypophosphatémie, relativement peu marquée. Dans les urines, on retrouve une élévation de l'élimination des protéines de bas poids moléculaire et une tendance à l'hypercalciurie.

## 3. Formes d'expression légère/maladie de Dent 2

Les variants *OCRL* provoquent également un phénotype plus léger, appelé maladie de Dent 2, qui se limite principalement à une atteinte rénale avec un dysfonctionnement tubulaire proximal moins sévère et une évolution vers une maladie rénale chronique avec un déclin du DFG qui semble plus lent chez ces patients. Des manifestations extrarénales légères peuvent être présentes chez 40 à 60 % des patients atteints de la maladie de Dent 2 (opacités corticales périphériques du cristallin, déficience intellectuelle...). Ce phénotype particulier ne sera pas détaillé dans ce PNDS.

### *Interprétation de la protéinurie*

La protéinurie retrouvée chez les patients porteurs d'un SL est classiquement décrite comme d'origine tubulaire comprenant des protéines de bas poids moléculaire et une albuminurie liée à un défaut de réabsorption tubulaire de l'albumine filtrée. Dans ce cadre, si l'albuminurie peut être significative, voire de rang néphrotique, la protidémie reste normale. Un syndrome néphrotique est cependant possible, secondaire à une dysfonction glomérulaire liée à l'anomalie d'*OCRL1*.

### 3.3.2 Atteinte neurologique

#### *Hypotonie néonatale*

Une hypotonie axiale et périphérique est présente, en général, dès la période néonatale et peut s'accompagner de difficultés dans la succion-déglutition, mais rarement de détresse respiratoire. Une areflexie est fréquemment rapportée mais sans arguments électrophysiologiques pour une pathologie du nerf périphérique ou du muscle, lorsque ces examens sont réalisés.

Cette hypotonie est considérée d'origine centrale mais pourrait être aggravée par une atteinte musculaire secondaire à la dénutrition et aux troubles métaboliques. L'hypotonie a tendance à s'améliorer avec l'âge, sans disparaître, et peut, par la suite, combinée à l'ostéomalacie rénale, entraîner des scoliose et une hypermobilité.

L'association d'une hypotonie néonatale à une cataracte congénitale bilatérale doit faire évoquer rapidement le diagnostic de SL, même en l'absence d'atteinte rénale.

### ***Décalage global des acquisitions et trouble du développement intellectuel***

Un décalage global des acquisitions est habituel, avec une grande variabilité inter-individuelle. La marche autonome est acquise dans la majorité des cas, mais à un âge médian d'environ 4 ans. Elle reste rare avant 3 ans et une proportion non négligeable de patients l'acquiert très tardivement entre l'âge de 6 et 13 ans.

Le développement du langage est également très impacté. L'utilisation des mots « papa » et « maman » est acquise en moyenne vers 26 mois, la compréhension des verbes d'action simple est acquise pour la grande majorité des patients, mais en moyenne vers 3 ans. Les associations de mots sont, en moyenne, acquises après 3 ans par une majorité d'individus. Les capacités de compréhension sont souvent décrites comme supérieures aux capacités d'expression.

Un trouble du développement intellectuel est habituel et variable, avec un QI moyen situé entre 40 et 60, mais certains enfants ont des compétences cognitives plus préservées. 25 % des hommes atteints présenteraient un QI  $\geq 70$ .

### ***Comorbidités neurodéveloppementales***

Les troubles du spectre de l'autisme sont les comorbidités neurodéveloppementales les plus fréquemment rapportées mais dont le diagnostic formel ne concerne qu'une minorité de patients. Viennent ensuite les troubles obsessionnels compulsifs. Des diagnostics de trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité, de troubles anxieux généralisés, de phobies spécifiques, de troubles du contrôle des impulsions sont portés occasionnellement. Une hypersensibilité sensorielle peut être décrite par les familles.

### ***Troubles du comportement***

Dans ce contexte, des troubles du comportement peuvent se manifester, en particulier chez des enfants d'âge scolaire. Il s'agira principalement de comportements auto ou hétéro-agressifs, d'irritabilité, de mouvements répétitifs complexes sans but, de stéréotypies.

### ***Epilepsie***

Une épilepsie est présente chez 25 à 50 % des patients. Il existe une grande variabilité dans l'âge de début (médiane entre 5 et 9 ans) et dans le type de crise.

Les crises les plus fréquemment rapportées sont des crises tonico-cloniques généralisées, des absences puis, moins fréquemment, des myoclonies, des crises toniques et des crises atoniques. Des crises focales ont également été rapportées.

### ***Imagerie***

Des particularités non spécifiques sont souvent notées à l'IRM cérébrale, en particulier des ventriculomégalies, une hypoplasie du corps calleux ou une hypoplasie cérébelleuse.

Des anomalies de la substance blanche périventriculaire ou périaériale en hypersignal T2 et hyposignal T1, généralement bilatérales et symétriques, avec en leurs seins des formations kystiques millimétriques, ont été décrites.

### 3.3.3 Atteintes ophtalmiques

Les atteintes ophtalmologiques sont au premier plan. Le SL doit être suspecté lors de la découverte à la naissance d'une cataracte congénitale bilatérale obturante chez un garçon.

#### **Cataracte**

Le syndrome de Lowe se caractérise par la présence d'une cataracte congénitale obturante bilatérale, invariablement présente. Le diagnostic est le plus souvent fait en période néonatale. Plus rarement, il est suspecté lors des échographies anténatales (notamment si associé à des anomalies cérébrales).

#### **Glaucome**

Un glaucome est retrouvé chez environ 50% des patients. Les signes cliniques typiques seront une buphtalmie avec augmentation du diamètre cornéen et de la longueur axiale ; un œdème de cornée avec des stries de Haab (ruptures de la membrane de Descemet).

Ce glaucome peut être présent dès la naissance (congénital), associé à la cataracte congénitale. Cette association doit faire évoquer le SL. L'examen gonioscopique systématique retrouve un angle ouvert avec des anomalies de type : insertion antérieure de l'iris, bande ciliaire étroite, éperon scléral peu visible. Le glaucome peut aussi apparaître secondairement à la chirurgie de la cataracte. Le risque de glaucome secondaire augmente avec le jeune âge, une petite longueur axiale, un petit diamètre cornéen, une pachymétrie épaisse, ou des anomalies vasculaires de type persistance de la vascularisation fœtale. Ces glaucomes secondaires seraient bilatéraux dans 45% des cas.

#### **Autres atteintes ophtalmologiques**

Le nystagmus semble fréquent (69% à 100%). Le strabisme est aussi fréquent (35% à 80%) avec de bons résultats chirurgicaux en l'absence de malvoyance sévère. Une dystrophie rétinienne primitive serait parfois retrouvée.

## 3.4 Diagnostic génétique

La triade clinique caractéristique de cette maladie offre une spécificité diagnostique élevée et peu de diagnostics différentiels sont à considérer lorsque cette triade est présente.

Le diagnostic de certitude du SL repose sur la mise en évidence d'une variation pathogène ou probablement pathogène du gène *OCRL* (OMIM #300535), localisé sur le chromosome Xq26.1, qui code pour une enzyme de la famille des phosphatases : la phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 5-phosphatase INPP5. Cette enzyme joue un rôle essentiel dans le métabolisme des phosphoinositides, notamment dans le trafic vésiculaire, l'organisation du cytosquelette d'actine, le remodelage de la membrane plasmique et la régulation des jonctions intercellulaires au sein des épithéliums, en particulier dans les cellules tubulaires proximales du rein, les cellules neuronales et les cellules de l'épithélium oculaire.

**La stratégie diagnostique** génétique du SL repose sur une approche hiérarchisée, qui tient compte à la fois du tableau clinique caractéristique, du sexe du patient, et des antécédents familiaux évocateurs.

En première intention, chez un garçon présentant les signes cliniques évocateurs – en particulier l'association d'une cataracte congénitale bilatérale, d'une hypotonie axiale néonatale persistante, et d'une tubulopathie proximale de type Fanconi – il est recommandé de procéder à une analyse ciblée

du gène *OCRL* par séquençage, soit isolément, soit de préférence au sein d'un panel de gènes dédiés aux syndromes oculocérébro-rénaux ou aux tubulopathies héréditaires.

L'utilisation des techniques de séquençage à haut débit (NGS) ou séquençage Sanger permettent une couverture complète des exons codants du gène, ainsi que des sites d'épissage. Dans le cadre du Plan France Génomique 2025, deux laboratoires de séquençage à très haut débit (STHD) couvrant l'ensemble du territoire français sont actuellement opérationnels : SeqOIA (partie nord et ouest de la France) et AURAGEN (partie sud et est de la France). Des laboratoires proposent des analyses ciblées du gène *OCRL* (Grenoble, Bordeaux par exemple), d'autres disposent de panels (Rénome à Necker, Lille, panels tubulopathies à l'HEGP, panel pathologies du développement oculaire à Toulouse par exemple).

En cas de non-identification d'une mutation par NGS, notamment dans un contexte clinique évocateur, un séquençage de génome (WGS) pourra être envisagé afin de rechercher des variants introniques profonds ou des variants structuraux mais aussi pour rechercher des variants dans des gènes mimant le phénotype ou impliqués dans des diagnostics différentiels. Une étude du transcrit peut également être nécessaire pour étudier l'impact sur l'épissage d'une variation intronique profonde.

Dans les cas où un variant de signification inconnue (VSI) est retrouvé, l'approche diagnostique peut être complétée par des études fonctionnelles *in vitro*, notamment par la mesure de l'activité enzymatique OCRL-1 ou par quantification de la protéine par Western Blot dans les fibroblastes cutanés du patient obtenus par biopsie. Ces analyses, bien que réservées à quelques laboratoires spécialisés, permettent de confirmer l'impact délétère du variant sur la fonction enzymatique et renforcent l'argument diagnostique en cas d'ambiguïté. Il est également possible de rechercher une perturbation des voies de signalisation phosphoinositidiques par imagerie cellulaire et marquage des endosomes dans les fibroblastes du patient. Dans tous les cas, l'interprétation des variants doit être réalisée selon les recommandations de l'*American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) et nécessite une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec des experts en génétique clinique et moléculaire.

Les variants pathogènes dans le gène *OCRL* sont de tous types : variants perte de fonction (variant induisant le décalage de cadre de lecture, variant non-sens, grande délétion ou duplication, variant d'épissage), variants faux sens, insertion/délétion de grande taille. Leur conséquence sera la baisse ou l'absence de l'activité qualitative et quantitative de la protéine. Les conséquences de cette baisse d'activité pourront engendrer des atteintes cellulaires comme une diminution de la taille du cil primaire, une modification du pattern de fibres de stress d'actine et modification du pattern de l'alpha actinine. Ces tests, réalisables dans les laboratoires de recherche, peuvent se révéler utiles pour la validation de la pathogénicité des variants identifiés.

### Cas particulier chez les femmes

Certaines femmes porteuses hétérozygotes présentent un phénotype partiel de SL avec, notamment, des signes ophtalmologiques minimes mais évocateurs, tels que des opacités lenticulaires polaires postérieures ou des lenticônes antérieurs visibles à la lampe à fente. Le phénotype dépendra en partie de l'importance de l'inactivation de l'X.

Il reste essentiel, chez ces femmes symptomatiques, notamment en l'absence d'histoire familiale de SL, d'exclure d'autres pathologies avant de proposer une causalité d'*OCRL*.

Dans certains cas, une mosaïque germinale maternelle est possible, expliquant des récives dans les fratries alors que l'analyse somatique maternelle est négative.

Chez les femmes à risque (porteuses potentielles) identifiées suite au diagnostic chez un garçon de leur famille, la recherche du variant pathogène en cause dans la pathologie du cas index sera discutée en consultation de conseil génétique.

## Diagnostic prénatal

En France, il n'existe pas de liste définie de maladies génétiques éligibles au diagnostic prénatal (DPN) et à l'interruption médicale de grossesse (IMG). La demande d'un couple est discutée au cas par cas selon la sévérité et les moyens thérapeutiques disponibles pour la pathologie en question. (Articles L2131-1 à L2131-5 du code de la santé publique).

La gravité potentielle et l'incurabilité du SL justifient qu'un diagnostic moléculaire prénatal puisse être discuté avec le couple dans certaines situations, afin de préciser le statut génétique du fœtus pour cette maladie, pouvant conduire à un questionnement sur la poursuite de la grossesse.

D'une part, devant une atteinte anténatale oculaire bilatérale mise en évidence à l'échographie, l'analyse du gène *OCRL* (ciblé ou séquençage haut débit) devrait être proposée.

D'autre part, le diagnostic prénatal peut être demandé par un couple à risque identifié (femme conductrice) dans une famille où la variation causale est connue. Le diagnostic prénatal peut être fait par analyse directe de l'ADN fœtal issu du trophoblaste (biopsie de villosités choriales à partir de 11 ou 12 SA) ou du liquide amniotique (amniocentèse à partir de 15 SA), après consentement éclairé du couple obtenu en consultation de conseil génétique. Compte tenu de l'hérédité liée à l'X de l'affection qui atteint très exceptionnellement les filles, la réalisation du prélèvement fœtal invasif n'est indiquée que si le fœtus est démontré masculin en général par recherche des séquences *SRY* dans le sérum maternel à partir de 10 SA (DPNI : diagnostic prénatal non invasif de sexe fœtal).

Dans la situation, plus minoritaire, où la mère d'un garçon atteint n'est pas porteuse de la mutation du gène *OCRL* et que le diagnostic prénatal est indiqué par considération du risque de mosaïcisme germlinal, la mise en œuvre d'un DPNI visant à rechercher la variation causale du gène *OCRL* dans le sérum maternel peut être discutée avec le couple, s'il s'agit d'un fœtus de sexe masculin.

Dans la mesure où le diagnostic préimplantatoire (DPI) est soumis au même encadrement que le DPN, cette procédure peut être demandée par un couple dont la femme est porteuse hétérozygote. Le couple sera informé et accompagné en consultation de conseil génétique sur les différentes étapes d'un dossier de DPI, ses intérêts, limites et délais de mise en œuvre dans l'un des 5 centres français.

Ces démarches justifient une organisation pluridisciplinaire impliquant l'équipe de génétique, l'équipe d'obstétrique et le laboratoire de génétique moléculaire. Le conseiller en génétique coordonne cette organisation selon la demande du couple et en accord avec le CPDN (Centre de Diagnostic Prénatal).

Au total, l'étude génétique chez le cas index, ses apparentés (notamment sa mère ou les femmes à risque de sa famille) doit être systématiquement accompagnée d'un **conseil génétique**. (Voir chapitre 3.8)

## 3.5 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du SL doit être envisagé devant tout nouveau-né ou nourrisson présentant une cataracte bilatérale associée à un tableau neurologique et/ou rénal, afin d'éliminer d'autres affections génétiques ou acquises pouvant mimer partiellement le phénotype.

### Sur le plan ophtalmologique :

Les cataractes congénitales isolées ou syndromiques peuvent être associées à de nombreuses pathologies métaboliques (galactosémie, déficit en glutathion synthétase), infectieuses (rubéole, toxoplasmose congénitale), ou génétiques (mutations des gènes *CRYAA*, *GJA8*, *PAX6*). La présence d'autres signes somatiques ou neurologiques oriente vers un syndrome plus complexe.

**Sur le plan rénal :**

1. Le syndrome de Dent de type 1, dû à des mutations du gène *CLCN5*, également localisé sur le chromosome X et codant pour un canal chlore exprimé dans le tubule proximal, constitue le principal diagnostic différentiel rénal. Il se manifeste par une protéinurie de bas poids moléculaire, une hypercalciurie, des lithiases rénales, voire une hypophosphatémie, mais sans atteinte ophtalmologique ni neurologique.
2. À noter que certaines mutations du gène *OCRL* peuvent donner un phénotype de type Dent 2, sans atteinte oculaire ni neurologique, rendant l'analyse génétique indispensable pour la classification.
3. La cystinose (mutation du gène *CTNS*) peut également présenter un tableau de tubulopathie proximale sévère dès les premiers mois de vie, mais il est caractérisé par une élévation de la cystine intraleucocytaire, une photophobie due à des cristaux cornéens, et un retard de croissance marqué, sans anomalie du développement cérébral.
4. D'autres tubulopathies rares, comme le syndrome de Donnai-Barrow (mutation *LRP2*) associé à des tubulopathies proximales, peuvent être évoqués selon le contexte.

**Sur le plan neurologique :**

1. Des syndromes avec hypotonie congénitale, retard global de développement et anomalies cérébrales (leucomalacie périventriculaire, anomalies de migration neuronale) doivent faire envisager un diagnostic différentiel plus large, incluant les encéphalopathies métaboliques (déficit en pyruvate déshydrogénase, aciduries organiques, maladies mitochondriales) ou d'autres syndromes génétiques (syndrome de Joubert, syndrome d'Aicardi-Goutières, syndrome de Zellweger), en fonction du contexte clinique, de l'imagerie cérébrale, et des résultats des examens métaboliques.
2. En cas de cataracte avec hypotonie mais sans atteinte rénale, certains syndromes neurologiques à cataracte comme ceux liés à *FMR1* (syndrome de l'X fragile avec cataracte), ou le syndrome de Warburg Micro, doivent être discutés.

**3.6 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic****3.6.1 Évolution de l'atteinte rénale**

Tous patients atteints d'un SL présentent un risque d'évolution lente vers l'insuffisance rénale chronique (ou MRC  $\geq 2$ ) qui peut débuter au cours de la 2<sup>e</sup> décennie et atteindre le stade le plus grave de l'insuffisance rénale (ou MRC-5). Outre le suivi du bilan biologique dans le cadre de la tubulopathie proximale que présentent ces patients, une surveillance régulière du débit de filtration glomérulaire est également à prévoir.

Pour apprécier la fonction rénale, on utilise classiquement une estimation du DFG (créatinine, cystatine C, ou équations combinées).

Les recommandations récentes (KDIGO 2024) insistent sur l'usage d'équations validées et, chez l'enfant/le jeune adulte, sur des équations adaptées à l'âge (p. ex. CKiD U25 chez les 1–25 ans, notamment en contexte de MRC) ; l'EKFC est une alternative « continue » utilisable sur l'ensemble de la vie (et particulièrement pertinente lors de la transition vers l'âge adulte). Cependant, dans le syndrome de Lowe, la surveillance de la fonction rénale à l'aide d'estimations du DFG basées sur la créatinine peut surestimer le DFG du fait de la diminution de la masse musculaire. Dans ce contexte, Böckenhauer et al. ont recalibré la formule de Schwartz sur une clairance au <sup>51</sup>Cr-EDTA et proposé d'utiliser un  $k = 26$  (avec créatinine en  $\mu\text{mol/L}$ ), contre 36.5 dans la version la plus récente de l'équation de Schwartz. L'utilisation de cette valeur  $k$  permet une estimation plus précise du DFG chez les patients atteints du SL.

Les estimations du DFG basées sur la cystatine C (par ex. CKiD U25 « cystatine C ») sont donc généralement à privilégier dans ce groupe de patients, à condition d'utiliser un dosage standardisé et une équation récente. En pratique en France, ce dosage est souvent facturé hors remboursement de droit commun (p. ex. « liste complémentaire » L017) avec un coût de l'ordre de ~30 € (selon les laboratoires).

La cause de l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique n'est pas bien comprise. Des biopsies rénales itératives réalisées chez des patients porteurs d'un SL ont montré que si l'histologie rénale était initialement normale, on constate l'installation progressive de lésions de sclérose glomérulaire et de fibrose tubulo-interstitielle, cette dernière étant la conséquence des perturbations du fonctionnement des cellules tubulaires.

Il ne semble pas y avoir de corrélation entre l'évolution vers l'insuffisance rénale et l'existence d'une hypercalciurie, d'une néphrocalcinose ou d'une protéinurie.

### 3.6.2 Les anomalies endocriniennes

1. Elles sont variables d'un patient à l'autre mais fréquentes.
2. La plus fréquente est le retard statural avec nécessité de contrôler régulièrement la courbe de croissance, d'expliquer aux parents la cinétique classique de la croissance dans cette affection, avec un retard d'âge osseux et une croissance post-pubertaire assez longue. La taille finale à l'âge adulte est variable, en général subnormale.
3. Un traitement par GH n'est pas recommandé en routine, du fait de l'absence de preuves scientifiques chez ces patients. En cas de retard de croissance marqué, un déficit en hormone de croissance (GH) peut être recherché et, si confirmé, l'administration d'un traitement par GH peut être exceptionnellement discuté en centre expert.
4. La cryptorchidie, ou absence de descente des testicules dans la bourse scrotale, est fréquente (environ 50 % des patients) et un traitement peut être requis dans certains cas.
5. Une puberté retardée a également été rapportée.
6. Une dysfonction thyroïdienne est possible, en particulier chez l'adulte, mais reste aspécifique.

### 3.6.3 Problèmes gastro-intestinaux

1. L'hypotonie, constante chez les enfants atteints du SL, est un facteur majeur d'apparition de troubles digestifs.
2. La dysoralité, pouvant exister chez tout enfant présentant une hypotonie, peut affecter à la fois l'efficacité et la sécurité d'alimentation et doit être traitée comme une priorité.
3. Des traitements alimentaires et adaptatifs existent, mais il faudra parfois, dans les premières semaines ou mois de vie, avoir recours à la sonde nasogastrique et/ou gastrostomie, qui assure l'alimentation adéquate et la sécurité.
4. Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est très fréquent comme chez les patients souffrant de problèmes neurologiques avec hypotonie. Il semble être présent dans environ 25% des cas. Le diagnostic est souvent simple et répond habituellement à la mise en place d'une bonne posture, de l'alimentation et éventuellement de traitements médicamenteux. Dans les cas graves, le RGO peut nécessiter des techniques chirurgicales.
5. La constipation est très fréquente en partie secondaire à l'hypotonie et à la déshydratation.

### 3.6.4 Autres atteintes

Il existe également d'autres atteintes à rechercher et évaluer régulièrement dont :

- Les troubles de l'hémostase (voir chapitre [4.3.5](#)) ;
- Les atteintes musculo-squelettiques et rhumatologiques (voir chapitre [4.3.6](#)) ;
- Les anomalies buccodentaires et maxillo-faciales (voir chapitre [4.3.7](#)) ;
- Les atteintes dermatologiques (voir chapitre [4.3.8](#)).

### 3.7 Annonce du diagnostic et conseil génétique

La découverte d'un SL se fait le plus souvent en période néonatale et parfois, en période anténatale. Après la confirmation génétique, les modalités de **l'annonce du diagnostic** devront être adaptées à chaque situation.

1. L'annonce en prénatal doit comporter une consultation conjointe ou successive dans un temps relativement court avec généticien/pédiatre/gynécologue. Dans la mesure du possible, elle doit se faire, dans un lieu dédié, en présence des deux parents et en prenant tout le temps nécessaire pour expliquer et répondre aux questions des parents. Il est important d'aborder progressivement les aspects suivants: (1) le pronostic et les complications à court et long terme ; (2) la nécessité d'une prise en charge de l'accouchement et de la période néonatale dans un centre tertiaire; (3) l'organisation du suivi médical et la mise en place d'un réseau de soins autour du patient et de sa famille, en lien avec le médecin traitant et les autres spécialistes (généticiens, néphrologues, neurologues, ophtalmologues, etc) et les acteurs médico-sociaux ; (4) le mode de transmission de la maladie.
2. L'annonce en pédiatrie doit comporter une consultation de génétique et/ou de néphrologie pédiatrique avec un professionnel connaissant bien la maladie. Elle doit se faire également dans un lieu dédié, en présence des deux parents et de l'enfant et en prenant tout le temps nécessaire pour expliquer et répondre aux questions

**Le conseil génétique** débute dès l'annonce du diagnostic. Il peut être réalisé en équipe multidisciplinaire avec le clinicien accompagné d'un membre de l'équipe de génétique médicale locale, généticien ou conseiller en génétique.

D'une part l'hérédité récessive liée à l'X est expliquée, et les enjeux familiaux de ce diagnostic génétique sont détaillés. Dans environ 70% des cas, la mère est démontrée porteuse hétérozygote du variant pathogène causal dans le gène *OCRL*. Il s'agit, dans environ 30 % des cas, d'un évènement mutationnel *de novo*. Notons que 95 % des femmes hétérozygotes âgées de plus de 15 ans présentent des signes caractéristiques dans le cristallin de l'œil (opacités lenticulaires polaires postérieures ou des lenticônes antérieurs) lors d'un examen à la lampe à fente, sans conséquence clinique. Seule la recherche de la mutation permet d'établir le statut de conductrice avec certitude.

L'analyse moléculaire du gène *OCRL* est donc proposée à la maman du garçon démontré atteint.

- Si elle n'est pas porteuse, il s'agit d'un « accident génétique » ou cas « *de novo* » (30% des cas). Dans cette situation, une enquête familiale n'est pas indiquée. Le risque de récurrence pour une nouvelle grossesse est très faible mais on doit considérer le risque de mosaïque germinale, estimé classiquement < 5%. Ce risque peut justifier la mise en œuvre d'un diagnostic prénatal lors d'une future grossesse (cf. ci-après). Les frères et sœurs bien portants du cas index ont un risque extrêmement faible d'être concernés mais pourront solliciter un conseil génétique à leur majorité s'ils le souhaitent.
- Si la mère présente la mutation, elle est donc considérée comme « conductrice du syndrome ». Le risque théorique pour chacun de ses enfants est de 50% d'être porteurs. Ses filles, sœurs du cas index, présentent un risque de 50% d'être elles-mêmes conductrices, elles pourront bénéficier d'un conseil génétique et envisager leur test génétique. Un frère bien portant n'est pas atteint. Un frère qui présente des symptômes pourra bénéficier de l'analyse génétique pour confirmer qu'il est atteint de la même maladie génétique. A l'appui de l'arbre généalogique, le conseiller en génétique identifie les apparentés maternels potentiellement concernés afin de cibler les personnes à informer. Cette information sera transmise directement par la mère du propositus atteint ou via la procédure d'information à la parentèle. Les membres de la famille concernés et informés pourront demander à leur tour une consultation de conseil génétique et leur test génétique pour la variation familiale auprès d'une équipe de génétique médicale proche de chez eux. Cette enquête génétique familiale vise, ici, principalement les femmes non symptomatiques, potentiellement concernées par un risque augmenté de transmettre un SL.

D'autre part, le conseil génétique vise à évaluer le risque de transmission pour une nouvelle grossesse et répondre aux questionnements du couple concernant les moyens d'éviter la naissance d'un autre enfant atteint de l'affection, en l'absence de traitement préventif ou curatif de cette affection grave. Ceux-ci sont :

- Le don d'ovocyte pour lequel le couple peut être adressé à l'équipe de Procréation Médicalement Assistée (PMA) locale.
- Le diagnostic prénatal : selon l'hérédité récessive liée à l'X de l'affection, il se déroulera en plusieurs étapes :
  - Le diagnostic prénatal non invasif de sexe fœtal à partir d'un prélèvement sanguin maternel dès 10 Semaines d'Aménorrhée (SA) vise à rechercher les séquences SRY dans le sérum maternel. En cas de recherche négative, le sexe est rendu féminin et sera confirmé par l'échographie fœtale. Le risque d'atteinte chez la petite fille à naître est exceptionnel et ne justifie pas d'aller plus loin dans cette démarche.
  - En cas de résultat positif, le sexe est rendu masculin et un prélèvement invasif à type de biopsie de villosités choriales (à partir de 11-12 SA) ou d'amniocentèse (à partir de 16 SA) est organisé pour déterminer le statut génétique du fœtus vis-à-vis de la mutation familiale du gène *OCRL*. Ce prélèvement comporte un risque faible de fausse couche qui sera explicité au couple. En cas de diagnostic positif pour la mutation *OCRL*, le fœtus masculin sera considéré atteint du SL et le couple pourra demander une interruption médicale de la grossesse (IMG), étudiée par le comité pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

Cette démarche est précédée d'un accompagnement du couple par l'équipe pluridisciplinaire de génétique médicale, en particulier des conseillers en génétique et psychologues, dans la mesure du possible avant même le début de la grossesse. Connaître les couples à risque avant la grossesse favorise la qualité de l'accompagnement lors de la grossesse. C'est l'étroite collaboration entre les différents professionnels impliqués dans le diagnostic prénatal : le généticien et le conseiller en génétique, le gynécologue obstétricien, l'échographiste pour préciser la datation de la grossesse, les laboratoires de génétique médicale réalisant la détermination du sexe fœtal précocement et celui réalisant la recherche de la mutation *OCRL* qui garantira l'efficacité de la prise en charge. Le conseiller en génétique peut prendre un rôle de coordinateur de ce diagnostic prénatal et fera le lien avec le psychologue pour l'accompagnement du couple.

Dans la situation d'un risque faible de récurrence confiné au risque de mosaïcisme germinale, la même procédure de diagnostic prénatal peut être mise en œuvre par principe de précaution au cours d'une grossesse, à la demande du couple.

En cas de découverte anténatale d'un SL chez le fœtus, la gravité potentielle de l'affection avec déficience intellectuelle et plusieurs malformations, sans traitement curatif, peut justifier l'acceptation d'une demande d'interruption médicale de la grossesse quel que soit le terme de celle-ci, en France, formulée par le couple dûment informé du diagnostic. Toutes les demandes d'interruption médicale de la grossesse (IMG) sont discutées au cas par cas au Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) afin d'évaluer collégialement s'il existe une « forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité réputée comme incurable au moment du diagnostic ». Le conseil génétique sera déroulé, comme précédemment, suite au diagnostic moléculaire de l'affection chez le fœtus.

Chaque consultation de conseil génétique est un moment privilégié pour les familles pour poser leurs questions, relayées par le conseiller en génétique au spécialiste d'organe, et pour identifier des ressources pour l'accompagnement social, psychologique et associatif de leur situation de diagnostic d'une maladie génétique rare.

L'accompagnement psychologique est systématiquement proposé suite au diagnostic du SL et lors d'une grossesse à risque ou même à la phase préconceptionnelle. Celui-ci peut aussi permettre de soutenir le couple et la femme conductrice, en particulier dans sa tâche d'information à la famille.

## 4 Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs

L'objectif de la prise en charge est de traiter les atteintes multisystémiques, de prévenir les complications, de maintenir la qualité de vie et d'assurer un accompagnement global de l'enfant puis de l'adulte. Il n'existe pas de traitement curatif ciblant directement la mutation du gène *OCRL*, mais une prise en charge symptomatique précoce et coordonnée améliore significativement le pronostic fonctionnel, la croissance, le développement psychomoteur, la qualité et l'espérance de vie.

### 4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge thérapeutique du SL est pluridisciplinaire, coordonnée entre le néphrologue pédiatre puis adulte, le médecin traitant, l'ophtalmologue, le neurologue et les généticiens.

Selon les complications de chaque patient, seront également impliqués les endocrinologues, rhumatologues, gastro-entérologues, chirurgiens maxillo-faciaux et dentistes, les spécialistes de l'hémostase.

La prise en charge est également interdisciplinaire, coordonnée par le néphrologue et le pédiatre ou médecin traitant, au mieux avec l'aide d'un infirmier de coordination : psychologue/pédopsychiatre, psychomotricien, kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute, assistant social, diététicien.

Jusqu'à 6 ans, ces enfants sont habituellement suivis au Centre d'Action Médico Sociale Précoce (CAMSP) qui aidera à la coordination des soins.

Les modalités et la fréquence du suivi conjoint, organisé entre les professionnels, dépendent de la sévérité de la maladie.

### 4.3 Prise en charge thérapeutique

#### 4.3.1 Prise en charge néphrologique à l'âge pédiatrique

Le traitement reste symptomatique à ce jour et varie en fonction des perturbations biologiques existantes.

- En cas d'**acidose hyperchlorémique**, une alcalinisation préférentiellement par citrate de potassium est à prévoir. L'intérêt de cet alcalinisant est d'agir, également, pour limiter l'évolution de la néphrocalcinose. Il existe plusieurs formes galéniques en préparation magistrale (suspension buvable 3.75 g/15 ml, gélules à la posologie de 100 à 150 mg/kg/jour en 3 à 4 prises par jour), en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative (UrocitK®) ou formes ne bénéficiant d'aucun remboursement par la sécurité sociale (par exemple : Alcaphor® suspension buvable).

En l'absence de citrate de potassium ou d'emblée, en complément de celui-ci selon le niveau d'acidose, on pourra utiliser du bicarbonate de sodium ou bicarbonate de potassium en 3 à 4 prises par jour, des gélules sous forme de préparation magistrale sont actuellement la seule forme galénique disponible. On surveillera la tolérance digestive, la citraturie et le taux de bicarbonate sanguin. A noter qu'une formulation à libération prolongée sous forme de microgranulés, contenant du citrate de potassium (K<sup>+</sup>) et du bicarbonate de potassium (K<sup>+</sup>), le Sibnaya, a été introduite en 2017 pour le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale. Elle présente des avantages potentiels tels qu'une réduction de la fréquence des prises et une meilleure tolérance. Son utilisation hors AMM dans le cadre d'un SL peut se discuter. La plupart des patients ont besoin de 2 à 4 mEq/kg/jour de suppléments alcalins.

- En présence d'une **polyurie**, il sera important d'assurer une hydratation suffisante à ces patients. Cela est particulièrement important chez les patients dont l'autonomie pour l'accès à l'eau est limitée du fait des troubles neurologiques qu'ils présentent. Dans certains cas sévères, une gastrostomie peut aider à maintenir une hydratation adaptée. On sera particulièrement attentif chez ces patients dans les situations à risques de déshydratation, liées à des pertes extra-rénales : diarrhées, vomissements.
- En cas d'**hypophosphatémie**, un apport de phosphore sous forme de Phosphoneuros<sup>®</sup>, en général à la dose de 20 à 40 mg/kg/jour, en 3 à 4 prises par jour, peut être nécessaire, associé à l'apport d'un dérivé actif de la vitamine D : le 1,25 (OH) Vit D3 (Un Alfa<sup>®</sup> par exemple). L'objectif étant de maintenir les taux de phosphatases alcalines et de PTH dans des valeurs normales et la phosphatémie dans les valeurs normales basses pour l'âge afin d'éviter une hyperparathyroïdie secondaire.
- Le régime alimentaire proposé sera normo-protidique et normo-sodé avec un apport de calcium et de vitamine D physiologique, sans excès.
- Une albuminurie ou une protéinurie mixte peut apparaître avec le temps, notamment si une glomérulopathie secondaire s'installe. Dans ces cas, le recours à un **inhibiteur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA2) n'est pas recommandé**, compte tenu de l'absence d'efficacité lorsque l'albuminurie est liée à un défaut de réabsorption dans le tube proximal de l'albumine normalement filtrée, et du risque d'intolérance et de complications (insuffisance rénale aiguë en cas d'épisodes de déshydratation, hyperkaliémie chez les patients ayant une réduction importante du débit de filtration glomérulaire).
- Il est impératif d'éviter les **médicaments néphrotoxiques** qui peuvent aggraver la dysfonction tubulaire ou accélérer la dégradation de la fonction rénale. Les molécules à proscrire ou à utiliser avec extrême prudence incluent notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les aminosides, les produits de contraste iodés, ainsi que certains antiviraux (aciclovir à fortes doses par exemple). Tout médicament nouveau doit être évalué par un néphrologue pédiatrique ou adulte.
- L'utilisation d'hydrochlorothiazide pour traiter l'hypercalciurie, n'est pas recommandée car elle pourrait entraîner une hypovolémie et des troubles électrolytiques, auxquels les patients atteints du SL sont sensibles.

Un suivi néphrologique régulier, avec évaluation de la croissance, de l'équilibre ionique, de la fonction rénale (DFG, créatininémie, cystatine C, protéinurie, albuminurie) et des paramètres de minéralisation osseuse, est essentiel.

En cas d'aggravation de la fonction rénale (stade 3 ou plus), une discussion sur l'éventualité d'une transplantation rénale peut être initiée.

### 4.3.2 Prise en charge néphrologique à l'âge adulte

Il est rare qu'un néphrologue d'adulte soit amené à prendre en charge un patient ayant un SL. La maladie est ultra-rare (prévalence estimée en France, 1 patient/500 000 personnes) et touche uniquement les garçons. La cohorte adulte nationale française recense actuellement 25 patients.

L'âge adulte est marqué par la progression d'une MRC qui s'est installée dans l'enfance. Lorsque des biopsies rénales ont été réalisées, des lésions de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire non spécifiques, associées plus tardivement à de la glomérulosclérose, ont été observées. Le DFG diminue avec l'âge. La progression vers la MRC avancée est certes lente, mais une MRC de stade 4 ou 5 est observée chez 80% des adultes et est classiquement atteinte vers la quatrième décennie. Dans une série japonaise récente incluant 19 adultes, une MRC stade 5 est observée chez deux tiers des patients âgés de plus de 30 ans. La forte variabilité inter et intrafamiliale révèle une étiologie multifactorielle de la MRC.

On dispose d'une seule étude décrivant l'histoire naturelle de la MRC chez l'adulte. Dans les données pédiatriques disponibles, aucune corrélation génotype-phénotype n'a été mise en évidence.

Aux stades 3 à 5 de la MRC, où la protéinurie tubulaire peut atteindre 3-4 g/jour, une microalbuminurie abondante est possible du fait des lésions glomérulaires ou d'un défaut de réabsorption tubulaire proximale de l'albumine filtrée. Les mesures de néphroprotection à adopter dans ce contexte n'ont pas été évaluées et leur bénéfice est très incertain : le recours à un inhibiteur du système rénine-angiotensine (SRA) (IEC ou ARA2) pourrait être délétère en accentuant le risque d'hypovolémie chronique, et l'introduction d'un inhibiteur de SGLT2 (gliflozine) n'a pas été évaluée. L'emploi des AINS est strictement contre-indiqué.

Les troubles hydroélectrolytiques nécessitent une supplémentation à ajuster soigneusement. Un régime normal en sel est souvent indiqué (il s'agit d'une néphropathie avec perte de sel, la pression artérielle est normale ou basse) mais il peut contribuer à l'hypercalciurie. Une relative polyurie est habituelle chez les patients affectés par le SL, et le patient et son entourage doivent être encouragés à un apport hydrique abondant.

Concernant la correction de l'acidose tubulaire proximale, l'objectif est de maintenir les bicarbonates plasmatiques dans la fourchette 23-26 mmol/L, et nécessite un apport de bicarbonate de sodium (ou de citrate/bicarbonate de potassium en cas d'hypokaliémie concomitante ou néphrocalcinose) chez de nombreux patients.

La supplémentation en phosphore est nécessaire chez un tiers des patients adultes et doit ramener la concentration de phosphate à une valeur normale pour éviter un rachitisme ou une ostéomalacie. Le phosphate ne doit pas être administré en même temps que le calcium, ce qui aboutirait à une précipitation et à un défaut d'absorption intestinale. Il est possible que la supplémentation en phosphate contribue à la néphrocalcinose, mais il n'est pas établi que celle-ci hâte la progression de la maladie rénale. L'apport en phosphore doit, éventuellement, être réduit en cas de MRC avancée et doit être ajusté selon la phosphatémie.

Un apport vitamino-calcique est le plus souvent nécessaire en raison d'une fréquente ostéopénie/ostéoporose. L'apport en cholécalférol doit être titré pour parvenir à une concentration à la limite inférieure de la fourchette normale. Dans ces situations complexes de maladie osseuse associée au SL, la consultation d'un rhumatologue expert peut être utile, pour l'emploi de calcitriol ou d'alfacalcidol. Il ne doit pas être excessif, pour éviter de provoquer ou d'aggraver l'hypercalciurie et la maladie lithiasique. Il ne doit pas être insuffisant pour éviter de provoquer une hyperparathyroïdie.

L'hypercalciurie persiste (elle pourrait diminuer avec la baisse du DFG) jusqu'au stade avancé de la maladie, mais il n'est pas indiqué de recourir à l'usage de thiazidiques en raison de la perte de sel associée. En cas d'ostéoporose fracturaire, un traitement par biphosphonates peut-être proposé.

La surveillance de la phosphatase alcaline est un marqueur utile de l'ajustement de l'ensemble de cette part du traitement.

Une supplémentation potassique est nécessaire chez un petit nombre de patients (10% environ).

La surveillance inclut une échographie rénale pour dépistage ou surveillance de la néphrocalcinose et la détection de lithiase, dont la fréquence est à ajuster à la maladie lithiasique.

Le recours à un traitement de suppléance rénale par dialyse ou transplantation prendra en considération les repères usuels : la dialyse péritonéale puis la greffe rénale ont été proposées à un patient parvenu à l'âge de 49 ans en MRC stade 5. Le handicap neurologique et ophtalmique sévère de certains patients atteints du SL, et le comportement inapproprié (agitation) peuvent rendre impossible le recours à la dialyse, la décision finale dépendra aussi des possibilités de soutien familial ou institutionnel pour les patients vivant dans une structure spécialisée. Une greffe rénale préemptive par donneur vivant peut notamment être considérée. Chaque situation est discutée au cas par cas.

En cas de traitement conservateur, un accompagnement spécifique du patient et de la famille sera mis en œuvre.

Dans une cohorte historique rapportée en 1991, l'espérance de vie a été estimée à 40 ans avec deux principales causes de décès, l'insuffisance rénale terminale et l'infection pulmonaire. Les infections pulmonaires sont favorisées par la scoliose, les malformations osseuses et l'hypotonie musculaire.

La prise en charge multidisciplinaire doit être poursuivie chez les patients adultes dans un réseau comprenant outre un néphrologue, un neurologue, un psychiatre, un rhumatologue, un ophtalmologue, un dentiste ([réseau HandiDent](#)) en fonction des atteintes extra-rénales du patient. Ces précautions améliorent considérablement la qualité de vie des patients et potentiellement l'espérance de vie.

### 4.3.3 Prise en charge des atteintes ophtalmologiques

Les atteintes ophtalmologiques sont au premier plan : le SL doit être suspecté lors de la découverte à la naissance d'une cataracte bilatérale obturante chez un garçon.

Les autres atteintes ophtalmologiques retrouvées sont la présence d'un nystagmus (69%), de glaucome (55%), d'un strabisme (35%) et de cicatrices cornéennes (18%).

#### Cataracte

Le SL se caractérise par la présence d'une cataracte congénitale obturante bilatérale. Le diagnostic est le plus souvent fait en période néonatale. Plus rarement, il est suspecté lors des échographies anténatales.

La prise en charge chirurgicale se fera en hospitalisation. Elle doit être précoce si la cataracte est obturante.

Après discussion avec l'équipe anesthésique et en fonction de l'état général de l'enfant, la chirurgie peut être réalisée successivement des deux côtés, lors d'une même anesthésie générale.

Il existe, chez certains patients, une dysfonction plaquettaire exposant à un risque accru d'hémorragie. L'utilisation préventive d'acide tranexamique est à discuter avant l'intervention chirurgicale. Cependant, dans la prise en charge chirurgicale d'une cataracte ou d'un glaucome dans le cadre d'un SL, le risque de complication hémorragique semble rester très faible.

La prise en charge au bloc opératoire débute par un examen complet sous anesthésie générale avec mesures des diamètres cornéens, de la kératométrie, de la pachymétrie, de la longueur axiale.

Une échographie en mode B précise l'absence d'atteinte du segment postérieur. La pression intra-oculaire est mesurée afin d'éliminer un possible glaucome congénital primitif associé. Une gonioscopie de référence peut être réalisée.

Dans ces formes bilatérales congénitales, l'enfant est laissé aphake, sans implantation primitive. La procédure chirurgicale comprend une phakoaspiration, un capsulorrhexis postérieur et une vitrectomie antérieure. Une correction optique est prescrite en post-opératoire pour corriger l'hypermétropie résiduelle. La correction par lentilles de contact n'est pas préconisée en première intention, du fait du risque d'atteintes cornéennes.

## **Glaucome**

Un glaucome est retrouvé chez environ 50% des patients.

Les signes cliniques typiques seront une buphthalmie avec augmentation du diamètre cornéen et de la longueur axiale ; un œdème de cornée avec des stries de Haab (ruptures de la membrane de Descemet).

Ce glaucome peut être présent dès la naissance, associé à la cataracte congénitale. Cette association doit faire évoquer le SL. L'examen gonioscopique systématique retrouve un angle ouvert avec des anomalies de type : insertion antérieure de l'iris, bande ciliaire étroite, éperon scléral peu visible. Le glaucome peut aussi être secondaire à la chirurgie de la cataracte. Le risque de glaucome secondaire augmente avec le jeune âge, une petite longueur axiale, un petit diamètre cornéen, une pachymétrie épaisse, ou des anomalies vasculaires de type persistance de la vascularisation fœtale. En UBM, la présence d'un iris fuselé et d'un cristallin involutif pourrait être corrélée à un risque augmenté de glaucome.

Les glaucomes primitifs ou secondaires précoces seront, le plus souvent, pris en charge chirurgicalement. Les chirurgies les plus fréquemment réalisées sont les trabéculectomies et les goniectomies. Les valves semblent être aussi efficaces. Une chirurgie combinée par phakophagie, vitrectomie et trabéculectomie sur 360° peut être une option. Les glaucomes secondaires d'apparition plus tardive peuvent être traités médicalement initialement. Les analogues de Prostaglandine (latanoprost, collyre) et les bétabloquants (timolol, collyre) sont habituellement utilisés.

## **Autres atteintes ophtalmologiques**

Le nystagmus semble fréquent (69% à 100%). La présence d'un strabisme est aussi fréquente (35% à 80%) avec de bons résultats chirurgicaux. Une dystrophie rétinienne primitive serait parfois retrouvée.

Des cicatrices cornéennes sont retrouvées dans 18% des cas. Du point de vue anatomopathologique, ces cicatrices sont décrites comme des proliférations fibrovasculaires sous épithéliales. Elles apparaissent le plus souvent après l'âge de 5 à 7 ans. Elles pourraient être favorisée par le port de lentilles de contact.

## **Pronostic visuel**

Comme après toute chirurgie de cataracte congénitale, une surveillance et une prise en charge de l'amblyopie doit être réalisée. Plus de la moitié des patients ont une acuité visuelle finale inférieure à 1/10<sup>ème</sup>. Cette déficience visuelle est, dans la plupart des cas, secondaire à la présence d'un glaucome, suivi des atteintes cornéennes et de la présence de pathologies rétiniennes.

### Femmes vectrices hétérozygotes

95% des femmes hétérozygotes présenteraient des cataractes partielles corticales ou sous-postérieures. Ces cataractes sont le plus souvent bilatérales et apparaissent durant la seconde ou troisième décennie. Elles ne requièrent pas systématiquement une prise en charge chirurgicale.

Le suivi doit être extrêmement rapproché. (Voir chapitre 5.3.2)

#### 4.3.4 Prise en charge des atteintes neurologiques et développementales

L'hypotonie axiale est présente dès la naissance et doit bénéficier d'une **rééducation précoce** avec prise en charge en kinésithérapie puis, en fonction de l'évolution, en ergothérapie et psychomotricité. Les patients ayant une marche autonome non acquise ou limitée doivent pouvoir bénéficier de **moyens de mobilité adaptés** (poussette adaptée, fauteuil de positionnement, fauteuil roulant ou électrique selon l'âge, les capacités motrices et l'autonomie). Parfois un verticalisateur sera proposé pour prévenir les déformations orthopédiques et favoriser le développement moteur. Par ailleurs, ces patients peuvent bénéficier d'orthèses (attelles, corsets) pour corriger ou prévenir les déformations, ainsi que d'équipements pour le domicile (siège de bain adapté...)

Le trouble du développement intellectuel est variable mais fréquemment modéré à sévère. Une évaluation neuropsychologique précoce permet d'identifier les besoins en soutien scolaire, en orthophonie et en éducation spécialisée et de mettre en place un **projet personnalisé de scolarisation**. L'intégration en milieu scolaire ordinaire avec AESH peut être tentée chez certains enfants, sinon une orientation en institut médicoéducatif (IME) est souvent nécessaire. Le matériel scolaire pourra être adapté.

**Les crises d'épilepsie** peuvent survenir, avec une grande variabilité entre les patients. Elles sont généralement bien contrôlées par traitement antiépileptique, qui doit être choisi en tenant compte de la fonction rénale. Les benzodiazépines, les inhibiteurs de la recapture du GABA ou certains antiépileptiques métabolisés par le foie sont préférés.

**Les troubles du comportement** comme l'agressivité, les comportements d'automutilation, les comportements répétitifs de type autistiques et stéréotypies doivent être pris en charge dans un programme psychologique, pédagogique et professionnel adéquat.

Ils pourraient répondre aux antidépresseurs et antipsychotiques. Les neuroleptiques et benzodiazépines seraient partiellement efficaces, la clomipramine, la paroxétine et la rispéridone seraient plus prometteurs.

Par ailleurs, un **soutien familial et social** est indispensable avec la mise en place d'aides humaines, financières et techniques, un soutien psychologique des parents et l'orientation vers les associations de patients.

Une surveillance neurologique régulière est nécessaire, ainsi qu'un suivi par un neuropédiatre ou neurologue. Une évaluation régulière des besoins pour ajuster les aides techniques et les dispositifs est recommandée.

#### 4.3.5 Prise en charge de l'hémostase

Les patients atteints du SL présentent de fréquents symptômes hémorragiques modérés spontanés tels que des épistaxis, des ecchymoses, des hématomes. Des saignements majeurs retardés au décours d'actes invasifs sont décrits, requérant des reprises chirurgicales, des transfusions de produits sanguins. Le score hémorragique calculé, en tenant compte des symptômes hémorragiques spontanés ou périopératoires, est significativement élevé pour la majorité des patients. Un point important de la prise en charge de ces patients est donc de reconnaître ce risque et de le prévenir notamment lors d'actes invasifs associés à un risque de saignement (chirurgie cardiaque, vasculaire, orthopédique, ...) ou de chirurgie d'organe présentant un risque fonctionnel (neurochirurgie, chambre postérieure de l'œil, ...).

#### 4.3.5.1 Troubles de l'hémostase

L'activation, l'adhésion et l'agrégation des plaquettes s'accompagnent d'un changement de forme qui résulte de réarrangements massifs du cytosquelette. La phosphatase OCRL ubiquitaire est exprimée dans les plaquettes. Le contenu en OCRL intraplaquettaire est diminué chez les patients atteints de SL. L'inhibition d'OCRL dans les plaquettes conduit à un défaut d'étalement des plaquettes, une désorganisation de l'actine et une diminution de la phosphorylation de la chaîne légère de myosine nécessaire à la contraction de la plaquette. Ces effets n'altèrent pas la sécrétion plaquettaire ni l'activation des intégrines indispensables et l'agrégation plaquettaire. Par contre, les plaquettes déficientes en OCRL adhèrent mal au fibrinogène et présentent un défaut de contraction. Dans l'ensemble, il est suggéré que les anomalies d'OCRL contribuent à un défaut du réarrangement du cytosquelette pendant la formation des plaquettes au cours de la mégacaryopoïèse et de leur activation, ce qui pourrait expliquer la thrombopénie et le risque hémorragique plus élevé observés chez les patients atteints de SL.

Peu d'études ont documenté ces dysfonctionnements plaquettaires chez l'homme, mais certains travaux ont exploré spécifiquement les modifications de l'hémostase du SL.

Le nombre de plaquettes est modérément diminué (thrombopénie) aux alentours de 100-140 G/L pour une grande partie des patients, et une majorité des patients ont une anémie microcytaire modérée, sans carence martiale avérée.

Les résultats des tests d'hémostase dits globaux (Temps de Quick-Taux de Prothrombine (TP) et Temps de Céphaline avec Activateur (TCA)) sont dans les limites de la normale. Il n'y a pas de déficit en facteur de la coagulation. A l'inverse, les concentrations de fibrinogène, de facteur VIII et de facteur Willebrand sont significativement plus élevées que celles de la population générale (FVIII et facteur Willebrand en moyenne 2 fois plus élevés que les témoins), en l'absence d'élévation de la CRP. L'origine de ces élévations et leurs conséquences cliniques ne sont pas connues. A noter, que malgré des concentrations de facteur Willebrand supérieures aux valeurs de référence, les temps d'occlusion plaquettaire : mesurés sur membrane de collagène après induction par adrénaline ou ADP par le PFA (Platelet function analyzer) sont allongés par rapport aux valeurs de référence pour la moitié des patients, pouvant atteindre une fois et demie les valeurs des témoins. Ces résultats ne sont pas corrélés au score hémorragique. Les méthodes d'étude des fonctions plaquettaires habituellement utilisées dans les laboratoires d'hémostase pour le diagnostic des thrombopathies (agrégométrie optique en plasma riche en plaquettes, quantification des glycoprotéines plaquettaires et étude des marqueurs d'activation par cytométrie en flux) donnent des résultats le plus souvent normaux.

La normalité des tests d'hémostase ne permet pas d'exclure un risque hémorragique chez un patient adulte ou enfant atteint du syndrome de Lowe.

Par contre, des anomalies des fonctions plaquettaires peuvent être mises en évidence par des méthodes spécialisées rarement disponibles dans les laboratoires de diagnostic (défaut d'adhésion sur matrice de collagène et de fibrinogène en chambre de perfusion). Il ne semble pas y avoir de défaut majeur de sécrétion du contenu des granules plaquettaires alpha.

#### 4.3.5.2 Evaluation du risque hémorragique

L'absence de sensibilité des tests d'hémostase classiques pour dépister les patients à risque de saignement augmenté, nécessite d'adresser le patient à une consultation spécialisée en maladies hémorragiques (centre de référence des maladies hémorragiques (filiale MHEMO <https://mhemofr.org/parcours-patients/trouver-un-centre/>) (cf. liste Annexe) afin d'établir un score de risque hémorragique (ISTH-BAT) et mettre en œuvre les mesures préventives ou curatives nécessaires. Lors de cette consultation, le médecin spécialiste établira un score de risque basé sur un ensemble de critères issus de l'interrogatoire et des antécédents du patient. Un bilan biologique complémentaire sera prescrit à la recherche d'anomalies de l'hémostase.

Cette consultation est recommandée avant toute intervention chirurgicale ou acte invasif et doit même s'envisager dès le diagnostic de SL, ou au cours du suivi du patient en particulier s'il présente des saignements spontanés ou une anémie ferriprive. La consultation s'inscrit dans la prise en charge pluridisciplinaire du patient.

L'évaluation du risque hémorragique est plus complexe chez les enfants surtout avant l'acquisition de la marche. Il est proposé de réaliser une consultation d'hémostase spécialisée au minimum avant un premier geste invasif, ou dès que le diagnostic de SL est porté. En cas d'acte invasif, les mêmes thérapeutiques pro-hémostatiques proposées aux adultes peuvent être utilisées chez l'enfant.

Dès le diagnostic de SL, il convient d'adresser précocement le patient et sa famille à un centre spécialisé dans la prise en charge des maladies hémorragiques.  
Une deuxième consultation sera effectuée avant une chirurgie programmée pour réévaluer le risque hémorragique et établir un protocole thérapeutique adapté au geste envisagé.

L'exploration spécialisée des plaquettes ne pourra être effectuée de manière systématique, d'où l'intérêt d'adresser le patient à un centre spécialisé dans la prise en charge des maladies hémorragiques pour effectuer des explorations clinico biologiques complémentaires, qui permettront, d'évaluer le risque hémorragique et de proposer des mesures préventives à l'occasion d'actes invasifs et par anticipation des traumatismes futurs éventuels.

#### 4.3.5.3 Prise en charge thérapeutique des situations hémorragiques

##### Traitements hémostatiques

###### *Traitements anti fibrinolytiques*

L'acide tranexamique (ATX) inhibiteur compétitif du plasminogène (antifibrinolytique) peut être utilisé dans les syndromes hémorragiques des patients atteints de SL. Il sera également utilisé en prévention des saignements, en cas d'acte invasif.

L'ATX est disponible sur prescription médicale sous forme orale (comprimé 500 mg ou ampoule 1g) et sous forme intraveineuse (ampoule de 500 mg). Les posologies habituelles sont, chez l'adulte, de 2 à 3 g répartis en 3 prises par jour et chez l'enfant 20 mg/kg répartis en 2 à 3 prises. La posologie sera adaptée en cas d'insuffisance rénale. Le traitement devra couvrir la période à risque hémorragique suivant le geste (environ 10 à 12 jours).

###### *Les hémostatiques d'appoint*

Les tampons imbibés d'alginate de calcium (type Coalgan® ou Algosteril®) peuvent être utilisés en première intention en cas d'épistaxis de durée longue ou récidivantes. Les plaies superficielles peuvent aussi être traitées par application de compresses imbibées d'alginate de calcium (Algosteril®) et compression.

###### *Autres moyens locaux*

Les ecchymoses peuvent éventuellement être atténuées par application de pommade type Hemoclar® ou contenant de l'arnica. La plupart de ces médicaments ne sont toutefois pas remboursés, en dehors de la crème Arnica 4% Boiron® « non substituable » qui est remboursée par la sécurité Sociale. L'utilisation de dispositifs de cryothérapie est utile dans la gestion de la douleur lors d'un traumatisme.

### *Transfusions de concentrés plaquettaires*

En cas d'hémorragie sévère active, il est possible de recourir à la transfusion de concentrés plaquettaires (CP) à la concentration 0,5 à 0,7 x 10<sup>11</sup> plaquettes pour 10 kg de poids et de 0,1 à 0,2 x 10<sup>11</sup> plaquettes par kg de poids en période néonatale, (mélange de CP (MCP) ou CP d'aphérèse (CPA) selon le statut en anticorps anti-HLA ou spécifiques d'antigènes plaquettaires anti-HPA). Le recours à la transfusion plaquettaire prophylactique sera décidé en concertation pluridisciplinaire en fonction des antécédents du patient et du risque hémorragique de l'acte invasif.

La recherche d'ac anti-HLA et anti-HPA est recommandée avant et un mois après toute transfusion plaquettaire ou de concentrés de globules rouges. Le rythme de surveillance d'immunisation post-transfusionnelle sera similaire à celui appliqué pour les autres produits sanguins (CGR, ...).

### *Utilisation des antalgiques*

Le paracétamol n'interfère pas avec l'hémostase aux doses recommandées chez l'enfant ou l'adulte. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens est contre-indiquée en raison du risque d'interférence avec l'hémostase et de l'atteinte rénale.

## **Recommandations pour la prise en charge du risque hémorragique lors d'actes invasifs ou en cas de traumatismes**

La littérature ne rapporte pas d'étude ou de cas permettant de recommander une stratégie thérapeutique en prévention ou en traitement de l'hémorragie. Les principes énoncés ci-dessous reposent sur les quelques données publiées physiopathologiques, et les protocoles adoptés pour les pathologies hémorragiques constitutionnelles.

L'évaluation du risque hémorragique du patient et celui créé par l'acte invasif permettra de choisir une thérapeutique adaptée pour prévenir les complications hémorragiques. Elle sera réalisée en concertation avec les équipes chirurgicales, d'hémostase et d'anesthésie réanimation. La transfusion de CP sera discutée avant tout acte invasif à risque hémorragique majeur ou modéré. L'acide tranexamique sera administré dès l'intervention chirurgicale et poursuivi jusqu'à la fin de la période à risque hémorragique. L'utilisation d'une prophylaxie antithrombotique post-opératoire sera discutée en fonction de la nature de la chirurgie et du risque inhérent au patient. En cas de traumatisme exposant à un risque hémorragique majeur (traumatisme crânien, ou thoracique), ou d'hémorragie majeure, le recours à l'ATX et aux CP est proposé.

L'atteinte rénale étant une des complications du SL, une attention particulière doit être portée au risque hémorragique significatif associé à la transplantation rénale ou à des biopsies du greffon rénal, si besoin. Une concertation pluridisciplinaire est requise pour définir le mode de biopsie et l'encadrement hémostatique du geste. ([argumentaire rbp biopsie renale HAS](#)).

### **4.3.5.4 Gestion des troubles de l'hémostase et Éducation Thérapeutique du Patient (ETP)**

Il est souhaitable que les patients atteints du SL et leurs aidants aient accès à un programme d'Éducation Thérapeutique consacré au risque hémorragique. L'ETP peut être réalisée lors des consultations d'hémostase ou lors de séances de programmes dédiés (au SL ou aux pathologies hémorragiques constitutionnelles). Elles sont l'occasion d'échanger sur les risques hémorragiques et leur prise en charge, tenant compte des particularités de l'enfant ou de l'adulte.

A l'issue de la consultation d'hémostase, une carte spécifique de maladie plaquettaire sur laquelle sont précisées les thérapeutiques à utiliser en cas d'acte invasif et les coordonnées du centre de référence des pathologies plaquettaires, à joindre en situation hémorragique, est remise au patient ou à la famille.

### 4.3.6 Prise en charge des atteintes musculosquelettiques et rhumatologiques

Le SL touche principalement trois organes : yeux, cerveau, reins. Bien que fréquente, l'atteinte musculosquelettique est souvent méconnue car masquée, principalement, par l'atteinte neurologique.

#### Mécanismes de l'atteinte musculosquelettique

La présentation est variable selon les patients et peut se décliner en 4 grands mécanismes :

- 1) Une hypotonie globale principalement d'origine neurologique (faiblesse musculaire, aréflexie) présente dès la naissance et associée à un syndrome d'hypermobilité articulaire responsable de douleurs chroniques, de possibles luxations (hanches, genoux), d'un genu valgum et d'une scoliose présente dans 50 % des cas.
- 2) Des déformations propres au rachitisme peuvent s'installer progressivement durant l'enfance en lien avec l'atteinte néphrologique (diabète phosphaté avec rachitisme vitamino-résistant, acidose tubulaire proximale de type Fanconi).
- 3) Une fragilité osseuse multifactorielle pouvant générer un tableau douloureux et favoriser des fractures vertébrales (platyspondylie, cyphose dorsale) et des os longs.
- 4) Une atteinte rhumatologique spécifique du SL associant une arthropathie déformante probablement d'ordre métabolique, une fibrose palmoplantaire, des arthrites et ténosynovites (atteinte polyarticulaire, symétrique, atteinte des IPP, MCP, poignets, coudes, genoux, chevilles) qui se développent dans 50% des cas autour de l'âge de 20 ans et sont responsables de contractures et de rétractions articulaires.

#### Bilan initial de l'atteinte musculosquelettique

Lors du diagnostic d'un syndrome de Lowe, l'évaluation et le bilan initial est avant tout clinique. Il s'appuie sur les quatre grands mécanismes décrit précédemment. L'atteinte rhumatologique est très variable selon le patient et peut être évolutive dans le temps. Cela implique ainsi un suivi systématique et une réévaluation systématique tout au long du suivi.

Le bilan de suivi comprend :

1. Un examen musculosquelettique et rhumatologique complet incluant un examen rachidien.
2. Une évaluation et une courbe du développement staturopondéral.
3. Une évaluation de la douleur chronique
4. Un bilan néphrologique et phosphocalcique complet (calcémie, phosphorémie, PAL, protidémie, 25 OH vitamine D et 1-25 OH vitamine D, PTH).
5. Des examens radiologiques standards, si nécessaires, en évitant au maximum l'irradiation chez l'enfant (rachis, os longs et articulations)
6. Une ostéodensitométrie initiale à discuter selon l'âge (non interprétable avant l'âge de 5 ans).

#### Prise en charge thérapeutique

Une supplémentation orale calcique et en vitamine D active (1-25 OH vitamine D) est prescrite et adaptée selon l'atteinte néphrologique et les dosages de PTH.

La prise en charge de l'atteinte musculosquelettique doit être précoce. Elle inclut un suivi en psychomotricité, kinésithérapie et rééducation fonctionnelle. De façon préventive, la lutte contre la sédentarité et le déconditionnement musculaire est importante et peut être travaillée grâce à une prise en charge en activité physique adaptée.

Le traitement antalgique est souvent nécessaire chez ces patients présentant fréquemment un syndrome douloureux chronique et doit être adapté à l'évaluation des scores de la douleur

La place des anti-inflammatoires (AINS) est limitée voire contre-indiquée. En cas d'atteinte articulaire inflammatoire, un avis spécialisé est nécessaire. Son utilisation est à discuter avec le néphrologue.

Il en est de même pour la place des traitements de fond et biothérapies.

En cas d'ostéoporose symptomatique (douleurs, fractures) confirmée sur le plan radiologique, un traitement par biphosphonates peut être proposé, adapté à la fonction rénale.

La prise en charge en orthopédie (kinésithérapie, corset, chirurgie) est indiquée en cas de scoliose.

### **Problèmes osseux, articulaires et orthopédiques**

- L'ostéopénie est fréquente en raison du rachitisme hypophosphatémique précoce, d'une altération du métabolisme de la vitamine D et de la coexistence de problèmes neurologiques entraînant une alimentation altérée et un faible tonus musculaire, et plus tard d'une altération de la fonction rénale.
- Il semble que le traitement par la GH pourrait améliorer la densité osseuse (faible niveau de preuve)
- Hypermobilité ou laxité articulaire responsables de luxations articulaires
- Fractures osseuses plus fréquentes chez les enfants avant 15 ans et leur incidence diminue lorsqu'ils sont plus âgés. Elles touchent préférentiellement les membres inférieurs et répondent bien aux traitements habituels.
- Anomalies de la colonne vertébrale type scoliose ou cyphose multifactorielle mais favorisée par l'hypotonie
- D'autres troubles articulaires comme l'arthrite et les gonflements articulaires ont également été observés de manière plus fréquente que dans la population générale.

#### **4.3.7 Prise en charge des atteintes bucco-dentaires et maxillo-faciales**

##### **Phénotype bucco-dento-maxillaire**

Différents types d'anomalies du développement dentaire ont été rapportés, à savoir des anomalies de l'émail (hypoplasies/hypominéralisations) dues à des troubles phosphocalciques et magnésiques, des anomalies de forme, notamment du taurodontisme<sup>1</sup> (élongation de la chambre pulpaire en particulier au niveau des molaires (cf. photos molaires ci-dessous) et des chambres pulpaires élargies en denture temporaire. Les anomalies d'éruption les plus fréquemment rapportées sont : un retard d'exfoliation des dents temporaires, une mobilité anormale des dents temporaires, une anomalie de la séquence d'éruption, des kystes d'éruption, des dents enclavées ou incluses.

Sur le plan des maxillaires et de l'occlusion, il peut exister des arcades étroites avec défaut de croissance transversale à la fois maxillaire et mandibulaire, une béance antérieure avec protrusion de la langue, un excès de croissance verticale, une dysharmonie dents-arcades (encombrement dentaire). Sur le plan parodontal, une hyperplasie gingivale, en particulier dans le secteur incisif, est fréquemment rapportée.

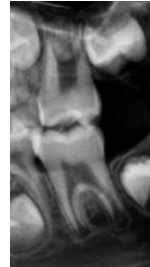
---

<sup>1</sup> Anomalie dentaire morphologique caractérisée par une élongation de la chambre pulpaire au détriment de la pulpe radiculaire et de la racine

Sur le plan fonctionnel, une hypotonie faciale peut s'accompagner de troubles de la déglutition. Une malformation des mâchoires peut être responsable de difficultés à mastiquer et à déglutir. Les troubles de la déglutition peuvent également être favorisés par une mauvaise coordination musculaire et par des troubles respiratoires, avec possibilité de fausses routes.



Molaires normales



Molaires taurodontiques

### Pathologies bucco-dentaires

Le risque carieux individuel est plus élevé en présence de facteurs de risque tels qu'une anomalie de structure, un encombrement dentaire, mais surtout en cas de difficultés à assurer une hygiène bucco-dentaire correcte. Des soins dentaires ont été nécessaires chez 56,2 % des patients dans l'étude de Sena et coll. (2022). Des pathologies du parodonte telles que gingivites et parodontites ont été rapportées. Ces atteintes sont favorisées par des facteurs tels qu'une ventilation buccale, un encombrement dentaire, une médication antiépileptique et immunosuppressive (anti-calcineurine).

### Bilan bucco-dentaire

Un bilan bucco-dentaire doit être réalisé le plus précocement possible, **dès l'apparition des dents temporaires**. L'examen clinique de la cavité buccale permet de rechercher des anomalies du développement dentaire, notamment des anomalies d'éruption, la présence de lésions carieuses, de tartre et d'atteinte gingivale, voire parodontale, une malocclusion ou une dysmorphose. Il peut être complété d'un bilan radiographique.

Les centres de référence et les différents centres de compétences du réseau O-Rares dédiés aux maladies rares orales et dentaires (<https://www.o-rares.com>) peuvent accompagner le patient, sa famille et le chirurgien-dentiste traitant, dans le bilan et la prise en charge bucco-dentaires.

### Bilan radiologique dentaire

Ce bilan, qui doit être adapté à l'âge du patient, est indispensable pour évaluer des troubles du développement dento-maxillaire, de l'éruption, une dysharmonie dents-arcades, ou si l'on suspecte la présence de dents retenues ou incluses, de kystes.

La radiographie panoramique est possible dès l'âge de 4-5 ans en fonction de la coopération de l'enfant, mais elle est essentielle au moment du passage de la denture temporaire à la denture mixte vers l'âge de 6-7 ans, ce qui correspond à l'âge d'éruption des premières dents permanentes, ainsi que lors du passage à la denture permanente, à partir de l'âge de 12 ans.

En cas de difficultés de coopération, il est nécessaire de recourir à la sédation consciente pour être en mesure de réaliser des radiographies dans des conditions optimales.

## Prise en charge bucco-dentaire

### *Professionnels de santé impliqués*

La prise en charge bucco-dentaire est multidisciplinaire, associant des spécialistes en odontologie pédiatrique, orthopédie dento-faciale, imagerie, chirurgie maxillo-faciale, orthophonie, kinésithérapie maxillo-faciale. Elle sera préférentiellement institutionnelle.

### *La prévention*

En raison des difficultés de coopération susceptibles d'augmenter le risque carieux individuel, il est essentiel de mettre en œuvre un programme d'hygiène bucco-dentaire dès l'apparition des premières dents temporaires (vers l'âge de 6 mois) ainsi qu'un suivi régulier. Le brossage des dents doit être effectué par un parent tant que l'autonomie de l'enfant ne permet pas un brossage efficace, avec un dentifrice fluoré ayant une concentration en fluor adaptée à l'âge de l'enfant. L'apparition des premières molaires permanentes vers l'âge de 6 ans doit être particulièrement surveillée. Les premières molaires permanentes sont des dents très importantes pour la mise en place de l'occlusion. Des mesures de prévention spécifiques comme des fluorations topiques et des scellements des puits et fissures doivent être proposées.

La prise en charge d'un trouble de la déglutition dans le SL dépend de la gravité de la condition et peut inclure des thérapies telles que la rééducation de la déglutition, la modification de la texture et du volume des aliments, ou encore la chirurgie pour corriger les malpositions des maxillaires.

### *Les thérapeutiques dentaires*

Les thérapeutiques dentaires peuvent concerner les dents temporaires (atteinte carieuse, gestion des espaces...) et les dents permanentes.

### *La prise en charge des difficultés de coopération*

La prise en charge des difficultés de coopération est essentielle. Elle est basée sur l'approche psychologique et le recours à des moyens de communication adaptés (déficience visuelle, déficience intellectuelle, troubles du comportement...). Selon les cas, les soins dentaires peuvent être effectués sous sédation consciente (sédation par inhalation du mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote ou par administration de médicaments anxiolytiques/sédatives) ou sous anesthésie générale.

Des traitements chirurgicaux (en présence de kystes, dents retenues, incluses...) peuvent être indiqués. Dans ce cas, un bilan d'hémostase spécifique est impératif (voir paragraphe 4.3.5).

### *Prise en charge orthodontique*

La surveillance de la mise en place d'une occlusion normale et fonctionnelle ainsi que la prise en charge des dysmorphoses se font en partenariat avec le spécialiste en orthopédie-dento-faciale. Une coopération suffisante et durable est indispensable pour tout traitement orthodontique. En fonction de l'âge, de la malocclusion et de la coopération du patient, différentes approches thérapeutiques peuvent être envisagées (interception, expansion maxillaire, voire traitement chirurgico-orthodontique...).

### **Aspects bucco-dentaires et maxillo-faciaux dans le syndrome de Lowe**

1. Pathologie fréquente : **50% des enfants** ont besoin de soins bucco-dentaires
2. Nécessité d'une prise en charge la plus **précoce** possible et **pluridisciplinaire**
3. Une radiographie panoramique aux âges clés : **6 ans, 12 ans et 16 ans**

#### 4.3.8 Prise en charge des atteintes dermatologiques

Bien que les manifestations cutanées ne soient pas au premier plan du SL, des atteintes dermatologiques chroniques, souvent négligées, peuvent survenir au cours de l'évolution et doivent faire l'objet d'une évaluation attentive et d'un traitement spécifique. Chez certains patients, on observe des lésions cutanées inflammatoires douloureuses, des nodules sous-cutanés et des abcès chroniques récidivants, notamment au niveau des plis axillaires, inguinaux, ou péri-anaux, pouvant évoquer cliniquement et histologiquement une dermatose suppurée chronique proche de la maladie de Verneuil (hidradénite suppurée, HS).

**L'hidradénite suppurée (HS)** ou maladie de Verneuil est une pathologie inflammatoire chronique du follicule pileux, de plus en plus connue et identifiée. Elle est caractérisée par des poussées de nodules inflammatoires et/ou abcès localisés préférentiellement dans les plis (axillaires, inter-mammaires, sous-mammaires, sous-abdominal, plis inguinaux, ano-génital, glutéal) mais peut également se présenter par une atteinte faciale ou du dos, mimant un acné sévère. Les lésions inflammatoires laissent place à des cicatrices hypertrophiques, dites « en pont », très caractéristiques de l'HS. Des fistules peuvent se créer en cas d'inflammation persistante et non contrôlée, entraînant alors des écoulements souvent malodorants.

L'HS altère fortement la qualité de vie des patients.

Le surpoids, l'obésité, le tabac ou encore les AINS sont des facteurs favorisant les poussées et des causes de résistance thérapeutique.

Une prise en charge multifactorielle est alors recommandée : nutrition, activité physique, sevrage tabagique, soutien psychologique, éducation thérapeutique du patient, gestion de la douleur.

Le traitement **médicamenteux** repose en premier lieu sur des antibiotiques à large spectre :

1. Si la fréquence des poussées est inférieure à 4 par an : un traitement antibiotique sera prescrit à la demande lors des poussées (amoxicilline-acide clavulanique ou pristinamycine 1 gramme X3/jour pendant 7 jours) ainsi que des soins locaux avec compresses imbibées d'alcool modifié et pansements hydrocellulaires.
2. Si la fréquence des poussées est supérieure à 4 par an : un traitement de fond sera en plus nécessaire. Les traitements prophylactiques de première intention sont la doxycycline 100 mg/jour, le cotrimoxazole 400/80 1 Cp/jour ou l'azithromycine 500 mg X3/semaine.

En cas d'atteinte sévère de l'HS, une consultation dermatologique est nécessaire pour envisager des thérapeutiques de seconde ligne de la famille des biothérapies (anti-TNF, anti-IL17).

Le traitement **chirurgical** reste complémentaire du traitement médicamenteux et doit intervenir essentiellement en cas de fistules. La classification de Hurley permet d'orienter la prise en charge chirurgicale d'une zone atteinte:

1. Grade 1 : abcès unique ou multiples sans fistules ni processus cicatriciel fibreux.  
→ Pas de nécessité d'une prise en charge chirurgicale complémentaire.
2. Grade 2 : abcès récidivants avec formation de fistules et de cicatrices hypertrophiques, unique ou multiples mais séparées les unes des autres.  
→ Indication à une chirurgie de marsupialisation ou « derroofing » consistant à une ablation du toit de la fistule.
3. Grade 3 : atteinte diffuse de toute la zone anatomique avec fistules interconnectées.  
→ Indication à une chirurgie de mise à plat/exérèse large de la zone anatomique atteinte.

Au total, la prise en charge sera multidisciplinaire, médico-chirurgicale, adaptée au cas par cas.

*Un algorithme de recommandations d'aide à la prise en charge des patients atteints d'HS est disponible sur le site de la Société Française de Dermatologie (SFD).*

### **Les anomalies de la peau**

Les lésions cutanées augmentent avec l'âge

1. Les kystes sont relativement fréquents chez ces patients. Leur siège ainsi que leur taille peuvent être variés. Ils ont été observés sur la peau, dans la bouche, sur les reins et au niveau cérébral. Il semble que l'apparition de kystes soit associée à l'altération de la fonction de la protéine OCRL1.
2. Les kystes qui sont localisés dans la zone inférieure du dos ou la zone des fessiers peuvent être douloureux et, moins souvent, s'infecter.
3. Des lésions fibreuses sous cutanées ont été observées
4. Dans les cas où le siège de la lésion sur la peau peut entraîner des complications ou si l'aspect est douteux, une exérèse peut être indiquée en tenant compte des troubles de l'hémostase que présentent ces patients.
5. Des cas de maladie de Verneuil, également appelée hidrosadénite suppurée, ont été rapportés. Il s'agit d'une affection cutanée chronique auto-inflammatoire en lien avec une obstruction des follicules pileux associée à une prolifération anormale de bactéries commensales dans le derme.
6. Elle se présente par l'apparition de nodules douloureux, rouges et gonflés dans les zones de plis cutanés (la nuque, le visage, le dos et l'arrière des oreilles sont plus rarement atteintes), la formation d'abcès, le développement de fistules, la présence de cicatrices et d'indurations cutanées dans les zones affectées, des douleurs intenses, particulièrement lors des poussées inflammatoires, une fatigue chronique et un mal-être général, des démangeaisons et une sensation de brûlure dans les zones

#### **4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie**

L'éducation thérapeutique du patient atteint d'un SL et de sa famille, vise à aider le patient et sa famille à mieux comprendre la maladie, à gérer les complications et à devenir acteur de sa prise en charge. La mise en place des programmes d'éducation thérapeutique (ETP) est recommandée avec une coordination par le néphrologue pédiatre.

Le mode de vie sera adapté afin de créer un environnement adéquat, sécurisant, stimulant et favorable au développement de l'enfant. La sévérité de la maladie et le suivi multidisciplinaire, rapproché qu'elle implique, peut conduire l'un des parents à restreindre voire stopper son activité professionnelle.

Il est recommandé que le néphrologue pédiatre initie la demande de prise en charge à 100 % au titre d'une affection de longue durée (ALD) auprès de la CPAM dès l'annonce du diagnostic. La prise en charge doit inclure l'ensemble des manifestations cliniques de la maladie, y compris celles d'expression modérée ou fluctuante, dans le cadre d'une ALD globale. Selon la lourdeur de la maladie, le contexte familial et socio-économique, il organise rapidement une rencontre avec une assistante sociale pour la mise en place, si besoin, des aides disponibles telles que la Maison Départementale pour le handicap (MDPH), l'allocation d'éducation pour enfant handicapé (AEEH), les allocations journalières de présence parentale (AJPP) en cas de besoin aigu, la prestation de compensation du handicap (PCH), l'aménagement du temps de travail...

Sur le plan ophtalmologique, l'éducation thérapeutique portera sur l'instillation de collyres, la prévention des traumatismes oculaires, notamment auto-infligés par l'enfant, ainsi que sur l'adaptation du domicile aux troubles visuels, pour réduire les risques de chutes ou de blessures.

Sur le plan neurologique, l'éducation thérapeutique portera sur la compréhension des retards moteurs et cognitifs, l'intérêt d'une stimulation précoce et d'une prise en charge pluridisciplinaire, par exemple dans le cadre d'un CAMPS avant l'âge de 6 ans, avec la mise en place de kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie ... Selon les besoins, une évaluation neuro-cognitive multidisciplinaire (neuropsychologique, orthophonique, ergothérapique) peut aider à orienter au mieux ces patients (milieu ordinaire, milieu adapté ou milieu protégé, structures médico-sociales).

A l'âge adulte, les informations sur les aides et prestations concernant l'adulte seront données (obtention d'une Reconnaissance de la qualité de Travailleur Handicapé (RQTH), AAH, PCH). Le recours à un(e) assistant(e) social(e) ou une consultation dédiée de médecine du travail peuvent être utiles. La mise en place d'une mesure de protection juridique (curatelle, tutelle) peut être discutée selon le degré de déficience intellectuelle associée.

Sur le plan rénal, l'éducation thérapeutique portera sur l'importance des pertes en bicarbonate, phosphate, sel et eau, en insistant sur l'importance des suppléments médicamenteux et la famille devra s'assurer de maintenir un état d'hydratation suffisant chez ces patients dont l'accès autonome à l'eau peut être limité. Ils doivent être informés des situations à risque de décompensation, devant amener à consulter rapidement, comme les gastro-entérites aiguës, vomissements, fièvre élevée...

Une adaptation de l'alimentation en cas de trouble de l'oralité ou de retard de croissance peut être nécessaire avec recours à des soins aux domicile (nutrition entérale par exemple).

Le SL est une maladie rare, multisystémique, avec des manifestations variables évoluant avec l'âge, et pouvant être à l'origine d'un handicap moteur, sensoriel, cognitif, psychologique et social notable.

Les patients doivent pouvoir bénéficier en fonction de leurs besoins, d'une prise en charge psychosociale tout au long de leur vie, et d'un accompagnement spécifique.

## 4.5 Recours aux associations de patients

Un contact avec les associations de patients doit être systématiquement proposé à la famille.

La décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille et/ou du patient.

Les associations sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence (Projet de recherche, ETP...). Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par le soutien, les informations, les aides qu'elles apportent. Les associations favorisent aussi les échanges entre les familles (forum de discussion, organisation de journée ou week-end de rencontre), peuvent donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne. Les associations travaillent en collaboration avec les centres de référence et de compétence.

Il existe une association nationale pour les patients présentant un SL et leurs familles : l'Association française du Syndrome de Lowe (ASL) (site internet : [www.syndrome-lowe.org](http://www.syndrome-lowe.org)). L'Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales rares Génétiques AIRG ([www.airg-france.fr](http://www.airg-france.fr)) soutient également les patients atteints de maladies rénales rares génétiques, comme le SL.

A l'échelle internationale, il existe également l'association américaine « Lowe Syndrome Association » (LSA) (site internet : [lowesyndrome.org](http://lowesyndrome.org)).

## 4.6 Témoignage de parents d'enfants atteints d'un SL

Il est très important de laisser le temps aux parents de faire le deuil de l'enfant « idéal ».

### 4.6.1 Grossesse

« Lors de ma grossesse, les résultats du triple test n'étaient pas bons. J'ai voulu une amniocentèse qui m'a été refusée au profit d'une échographie morphologique et d'un recalcul des résultats qui sont apparus bons cette fois-ci (sans refaire de prise de sang).

Lors de l'échographie, rien n'a été vu par le gynécologue....

Peut-être serait-il bon d'accorder une amniocentèse ? »

### 4.6.2 Maternité

« Il serait peut-être judicieux de sensibiliser les équipes des maternités sur la souffrance des parents. Pour ma part, j'ai très mal vécu mon accouchement qui a duré 3 jours et 3 nuits ainsi que de ne pas avoir été crue par l'équipe lorsque je signalais que mon fils ne s'alimentait pas. Résultat au bout de 3 jours il était totalement aréactif et transféré en néonatal au CH de X. »

« Une maman de X a très mal vécu également son séjour en maternité où l'équipe ne la croyait pas non plus lorsqu'elle signalait des difficultés. »

### 4.6.3 Recherche épidémiologique et suivi médical

« Le pédiatre de mon fils a mis 2 ans avant de réussir à me convaincre de faire les examens afin de chercher le diagnostic. C'est le temps qu'il m'a fallu pour accepter que mon fils avait une probable pathologie. Je le remercie de m'avoir laissé le temps nécessaire pour mon deuil de l'enfant idéal. Mais, pendant ce temps, et dès la naissance, mon fils a bénéficié de la prise en charge paramédicale et rééducative nécessaire à son hypotonie.

J'ai un très bon souvenir de la prise en charge à l'hôpital des enfants de X où les équipes pluridisciplinaires ont été patientes, à l'écoute, de très bons conseils, empathiques et ont su dire les choses de façon claires et directes tout en étant respectueux. J'ai toujours, et c'est encore le cas à ce jour, eu les réponses à mes questions et les médecins sont très disponibles. »

### 4.6.4 Sécurité Sociale

« Suivant le département, la Sécurité Sociale n'accorde pas toujours les demandes de bon de transports. Dans le département X, ils m'ont toujours été refusés malgré les courriers médicaux. Par contre, dans le département Y, je n'ai jamais rencontré de difficultés.

L'ALD a été accordée sans aucune difficulté.

Par contre, il est déplorable que certains médicaments ne soient pas remboursés. Pour ma part, j'en ai pour 85 euros de ma poche chaque mois. »

### 4.6.5 MDPH

« J'ai eu la chance d'avoir affaire à une assistante sociale qui a très bien fait son travail et m'a très bien conseillée sur mes droits. Aujourd'hui, j'ai la PCH aidant familial, et le remboursement des couches mais pas des médicaments non pris en charge. Mon fils est bénéficiaire de la carte d'invalidité avec personne accompagnante (80% et plus) ainsi que la carte de stationnement. La personne en charge du dossier de mon fils est disponible et a toujours répondu à mes interrogations en me montrant pourquoi il valait mieux que j'accepte la PCH plutôt que les compléments.

Mais pour avoir discuté avec une maman qui est du côté de Paris, elle n'a pas les mêmes droits que moi. La PCH aidant familial lui a été refusée. »

#### 4.6.6 Institutions spécialisées

« Ne pas hésiter à dire non si on ne se sent pas prêts à mettre nos enfants dans une institution ou si on ne pense pas que l'établissement correspond à nos attentes.

J'ai refusé une 1<sup>ère</sup> fois l'IME de X car ma rencontre avec le directeur de l'époque m'a refroidi. Il ne pensait qu'au côté financier alors que je n'étais pas prête à voir mon fils dans une institution et il n'a pas eu d'empathie pour ça.

J'ai gardé la prise en charge libérale tant que j'ai pu en ayant en tête qu'à l'âge de 6 ans la scolarité était obligatoire.

L'IME de X m'a à nouveau été proposée par la MDPH et après quelques recherches, j'ai accepté de rencontrer la nouvelle directrice qui, elle, est humaine et a su répondre à mes attentes. Etablissement que je recommanderais !! Mon fils a très bien évolué auprès de ces professionnels. Il était très heureux d'y aller.

J'ai refusé l'IME de X alors que j'avais une notification de la MDPH. Ils accueillent un public surtout de patients atteints de Trisomie 21. Et je ne voyais pas comment Artus allait pouvoir évoluer.

Par contre, j'ai demandé une nouvelle notification en faveur du Centre Départemental de Déficiants Sensoriels après avoir eu un entretien avec le Directeur. Il était évident pour moi que c'est cet établissement qui convenait à mon fils. Ils sont spécialisés dans la malvoyance et la malentendance. Aucun regret quand je vois les progrès qu'Artus a encore fait depuis septembre 2021, date de son entrée.

En parallèle, mon fils va une après-midi par semaine dans une classe d'ULIS spécialisée dans le retard d'apprentissage.

En tant que parents isolés, la plus grande difficulté est de trouver les bons professionnels et les bons établissements. Dire non n'est pas toujours aisé mais parfois nécessaire pour le bien-être de nos fils. »

#### 4.6.7 Relation sociale

« Pas évident de faire comprendre à nos entourages la maladie et ses conséquences sur le comportement de nos enfants. Le jugement se fait vite ce qui est, je trouve, fatiguant. On peut vite se retrouver isolés car personne ne peut comprendre que cela est décourageant de voir son enfant ne pas faire de progrès rapidement, être dans la répétition non-stop, faire des crises de comportement.... Sans compter les personnes qui nous disent que l'on ment sur l'état de santé ou que les médecins se sont trompés et que mon fils n'est pas malade, que si ses reins étaient vraiment touchés, il ne déborderait pas d'énergie et serait fatigué constamment....

Pour ma part, c'est vrai que ne pas échanger avec des parents qui connaissent cette pathologie peut manquer. Expliquer et toujours justifier tout ce qui est en rapport avec le syndrome de Lowe est épuisant surtout quant à la fin, on vous dit « non mais les médecins se trompent. Il a juste un retard, ce n'est rien ». Mentalement, c'est usant et ça donne envie de ne plus en parler et de s'isoler. »

## 5 Suivi

### 5.1 Objectifs

Le suivi a pour principal objectif de prévenir, dépister et prendre en charge les complications multiorganiques de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie, favoriser le développement de l'enfant et maintenir la meilleure autonomie possible.

Les objectifs seront de :

- s'assurer de l'adhésion et de la tolérance des traitements, et leurs surveillances
- s'assurer de l'adhésion aux mesures hygiéno-diététiques
- surveiller de façon étroite les atteintes ophtalmologiques et le risque de glaucome
- s'assurer d'une prise en charge neurologique et développementale précoce
- prévenir ou traiter les troubles du comportements, convulsions éventuelles ou hyperactivité
- surveiller et corriger les anomalies liées au syndrome de Fanconi rénal
- ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique
- maintenir un équilibre hydro-électrolytique et nutritionnel
- prévenir ou traiter les complications osseuses
- surveiller la croissance et prévenir la dénutrition
- dépister et corriger les troubles musculo-squelettiques
- assurer une intégration scolaire adaptée
- soutenir psychologiquement l'enfant et sa famille
- coordonner les soins via une équipe pluridisciplinaire

### 5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge globale de la maladie/du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par un médecin des centres de référence ou de compétence, le plus souvent le néphropédiatre, le généticien ou le médecin spécialiste le plus impliqué en fonction des symptômes (ophtalmologue, neurologue...) en lien étroit avec le pédiatre de ville ou le médecin généraliste.

Les professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique sont les mêmes que ceux impliqués dans le diagnostic et le bilan initial de la maladie (selon l'âge et les atteintes d'organe présentées par le patient), mais également de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital. Les professionnels sont médicaux, paramédicaux, psychologues et travailleurs sociaux, des centres sanitaires, médico-sociaux et de l'éducation nationale. Sont aussi impliqués les CAMSP (Centre d'Action Médico-Sociale Précoce), SESSAD (Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile) et toute structure intervenant auprès de l'enfant ou de l'adulte.

Les associations de patients ont toute leur place pour accompagner un patient dans sa prise en charge.

### 5.3 Rythme et contenu des consultations (voir Annexe 5)

#### 5.3.1 Surveillance rénale

Dans le cadre du suivi multidisciplinaire nécessaire chez ces patients, un suivi néphro-pédiatrique puis néphrologique est nécessaire dont la périodicité dépend de l'importance du phénotype rénal.

Il faut prévoir un rythme de surveillance trimestriel jusqu'à l'âge de 3 ans puis espacer selon la stabilité, à 2 fois puis une fois par an. La période de l'adolescence est à risque et le suivi devra être rapproché.

La surveillance rénale comportera :

**\* Un suivi biologique régulier :**

- Electrolytiques sanguins (Na, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>), bicarbonates, protidémie : l'objectif est de maintenir le taux de bicarbonates plasmatiques dans les limites de la normale pour l'âge, de s'assurer d'un état d'hydratation suffisant et d'un équilibre ionique satisfaisant.

- Bilan phospho-calcique (calcémie, phosphatémie, PTH plasmatique, 25 (OH) vitamine D, PAL, calciurie, phosphaturie avec rapport TmP/GFR : l'objectif est de maintenir une phosphatémie et un taux de PAL dans les limites, là aussi, de la normale. On s'attachera à surveiller une éventuelle élévation de la PTH plasmatique qui pourrait être liée soit à la dégradation de la fonction rénale, soit à une supplémentation en phosphore trop importante, soit à un déficit en vitamine D. Si un traitement par 1,25 (OH) Vitamine D3 est instauré, on surveillera également l'évolution de la calciurie par le rapport calcium/créatinine urinaire sur une miction.

- Créatinine, urée, DFG (Schwartz adapté avec k=26), cystatine C : concernant la surveillance de la fonction rénale, on évaluera régulièrement la progression de la maladie rénale chronique. Elle sera basée sur le dosage de l'urée et de la créatinine plasmatique et, si possible, sur l'utilisation du dosage de la cystatine C plasmatique.

- Analyses urinaires (protéinurie, albuminurie, glycosurie, pH urinaire, électrolytes urinaires) : elles permettent d'évaluer le syndrome de Fanconi rénal. La présence d'une protéinurie significative, évaluée par le dosage du rapport protéine/créatinine ou albumine/créatinine sur une miction est fréquente, mais l'utilisation d'inhibiteur du SRA n'est pas recommandée et pourrait être délétère (cf. chapitre 4.3.1)

**\* Une surveillance clinique :**

- Poids, taille, IMC : on surveillera attentivement le retard de croissance staturo-pondéral fréquent et on réalisera les adaptations nutritionnelles nécessaires.

- Statique du rachis et des membres.

- Pression artérielle : L'apparition d'une HTA est possible avec la progression de l'IRC.

- Signes de déshydratation et asthénie chronique : Il est important d'évaluer l'état d'hydratation de ces patients, qui présentent une polyurie et peuvent ne pas avoir d'accès autonome à l'eau du fait de leur retard cognitif parfois sévère.

- Appétit, vomissements, constipation, douleurs osseuses.

**\* Une surveillance radiologique :**

- Echographie rénale : une échographie rénale, une fois par an à l'âge pédiatrique puis espacée à l'âge adulte, pour évaluer la néphrocalcinose, la taille des reins et pour dépister d'éventuelles lithiases rénales (qui seraient présentes chez environ 8% des patients)

- Ostéodensitométrie : pour évaluer la densité osseuse dès l'enfance, surtout s'il existe des fractures ou un retard de croissance important. Elle permet également de suivre l'évolution sous traitement et d'adapter la prise en charge nutritionnelle et métabolique.

### 5.3.2 Suivi ophtalmologique

Le suivi ophtalmologique doit être extrêmement rapproché.

La première année, une consultation ophtalmologique tous les 2 à 3 mois est recommandée, pour évaluer le développement visuel, la surveillance du glaucome, l'évolution post-chirurgicale (cataracte) et adapter les corrections optiques.

Après l'âge d'un an, un suivi tous les 4 à 6 mois, en fonction de la stabilité, est proposé. Le suivi peut inclure la réalisation d'examen sous anesthésie générale, notamment en cas de doute sur l'apparition d'un glaucome secondaire.

Un suivi orthoptique peut aussi être proposé dans l'intervalle pour optimiser la surveillance du développement visuel et pour la rééducation de l'amblyopie.

#### **Suivi ophtalmologique extrêmement rapproché :**

Tous les 2 à 3 mois la 1ère année  
Puis tous les 4 à 6 mois

### 5.3.3 Suivi neurologique

De 0 à 2 ans, un suivi environ tous les 6 mois (selon les besoins) permettra d'évaluer le développement, l'hypotonie et d'orienter de façon précoce le patient en rééducation.

De 2 à 6 ans, les patients seront vus tous les 6 à 12 mois pour suivre l'évolution du langage, la cognition, le comportement et dépister une éventuelle épilepsie.

Après 6 ans, le suivi sera tous les 6 à 12 mois selon la stabilité, et comprendra une évaluation des troubles cognitifs, scolaires, comportementaux, épilepsie.

Certaines situations justifient un suivi plus rapproché :

- L'apparition de crises d'épilepsie
- Une régression neurodéveloppementale
- Des troubles graves du comportement
- De nouveaux signes neurologiques (spasticité, trouble de la marche)
- Une suspicion de complication intracrânienne.

Une IRM cérébrale est souvent réalisée dans les premières années de vie et répétée selon l'évolution ou les signes d'appel.

Un EEG sera réalisé si l'on suspecte des crises d'épilepsie.

Par ailleurs, une prise en charge rapprochée, souvent hebdomadaire, en kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie, psychomotricité, est souvent nécessaire.

### 5.3.4 Suivi rhumatologique

Le suivi rhumatologique et/ou orthopédique doit être effectué au minimum une fois par an dès le début de la maladie et dans l'idéal s'intègre dans une prise en charge multidisciplinaire.

Il comprend

1. Un examen rhumatologique complet incluant un examen rachidien. La recherche et la détection précoce d'une déformation rachidienne et d'une scoliose surtout avant la puberté est impérative.
2. Une évaluation et une courbe du développement staturopondéral.
3. Une évaluation de la douleur chronique
4. Un bilan phosphocalcique complet (calcémie, phosphorémie, protidémie, 25OH Vitamine D et 1-25 OH Vitamine D, PAL, PTH).
5. Des examens radiologiques standards (rachis, os longs et articulations) en fonction de l'évolution clinique et en privilégiant les techniques EOS après 5 ans.
6. Une surveillance ostéodensitométrie.

### 5.3.5 Suivi bucco-dentaire

#### ***Professionnels de santé impliqués***

Chirurgien-dentiste traitant, spécialiste qualifié en orthopédie-dento-faciale, en parodontologie, praticiens des centres de référence ou de compétence maladies rares, voire chirurgien maxillo-facial, orthophoniste.

#### ***Le suivi bucco-dentaire clinique***

Le suivi bucco-dentaire clinique comporte des bilans réguliers, en particulier lors de l'éruption des premières dents permanentes. Un contrôle 2 fois par an est recommandé en cas de risque carieux individuel élevé, de pathologies parodontales ou de malocclusion.

Le suivi peut être difficile chez ces patients en situation de handicap, nécessitant fréquemment un examen sous MEOPA® ou anesthésie générale.

#### ***Le suivi radiologique***

Le suivi radiologique est fonction de l'âge et de l'existence de pathologies : dépistage radiologique du taurodontisme, de la précocité de formation des dents permanentes postérieures qui peuvent provoquer une exfoliation prématurée des molaires temporaires avec perte d'espace et encombrement. Une radiographie panoramique peut être indiquée à certains âges clés (6 ans, 12 ans, 16 ans). L'exploration des dents incluses ou de kystes peut nécessiter une radiographie de type tomographie (CBCT).

### 5.3.6 Transition

L'organisation de la transition d'un patient atteint du SL vers une équipe médicale adulte est une étape cruciale, délicate et doit être anticipée de manière progressive, structurée et personnalisée. Étant donné la nature multi-systémique du SL, la complexité de la prise en charge et l'approche multidisciplinaire requise pour la surveillance de la maladie et du traitement, il est extrêmement important de bien préparer le transfert vers un service de soins d'adultes expérimenté. Une période de transition progressive permettra d'identifier les obstacles rencontrés, non seulement par l'adolescent mais également par ses parents, les néphropédiatres et les néphrologues adultes, les ophtalmologues, les neurologues prenant le relais.

La transition doit donc privilégier le transfert dans un service de néphrologie adulte ayant une personne référente pour cette maladie, mais également dans une équipe d'ophtalmologie, de neurologie (ou médecin MPR), d'endocrinologie, de rhumatologie, éventuellement de psychiatrie.

Une prise en charge médico-sociale conjointe (MDPH, AVS, ESAT...) sera indispensable.

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le P<sup>r</sup> Stéphane DECRAMER, Centre de référence maladies rénales rares du Sud-Ouest, SORARE, sous la direction de P<sup>r</sup> Aurélia BERTHOLET-THOMAS animatrice de la filière ORKiD.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- D<sup>r</sup> Aude Servais, néphrologue, Paris,
- D<sup>r</sup> Brigitte Llanas, néphrologue pédiatre, Bordeaux
- D<sup>r</sup> Céline Eldani, dermatologue, Bordeaux
- D<sup>r</sup> Christelle Bonifas, ophtalmologue, Toulouse,
- D<sup>r</sup> Dominique Lasne De Senneville, pharmacien biologiste, Paris,
- D<sup>r</sup> Eloïse Colliou, néphrologue, Toulouse,
- D<sup>r</sup> Floriane Hemery, néphrologue pédiatre, référente PNDS, Montpellier,
- D<sup>r</sup> Geneviève Baujat, généticienne, Paris,
- D<sup>r</sup> John Rendu, biologiste médical, Grenoble,
- D<sup>r</sup> Laurence Heidet, néphrologue pédiatre, Paris,
- D<sup>r</sup> Marina Merveille, gynécologue-obstétricienne et échographiste, Toulouse,
- D<sup>r</sup> Myriam Dao, néphrologue, Paris,
- D<sup>r</sup> Olivier Patat, généticien, Toulouse,
- D<sup>r</sup> Pascal Pillet, rhumatologue pédiatre, Bordeaux,
- D<sup>r</sup> Sophie Voisin, spécialiste de l'hémostase, Toulouse,
- M<sup>r</sup> Tarik Attout, chargé de mission de coordination, Paris,
- M<sup>me</sup> Christelle Wein, parent d'enfant atteint d'un SL
- M<sup>me</sup> Laetitia Monteil, conseillère en génétique, Toulouse,
- M<sup>me</sup> Valérie Loncq, présidente de l'ASL, Paris,
- P<sup>r</sup> Denis Morin, néphrologue pédiatre, Montpellier,
- P<sup>r</sup> Dominique Bremond-Gignac, ophtalmologue, Paris,
- P<sup>r</sup> Dominique Chauveau, néphrologue, Toulouse,
- P<sup>r</sup> Emmanuelle Noirrit-Eclassan, chirurgien dentiste pédiatrique, Marseille,
- P<sup>r</sup> Lisa Friedlander, chirurgien dentiste, Paris,
- P<sup>r</sup> Marie-Cécile Manière, odontologue pédiatre, Strasbourg,
- P<sup>r</sup> Marie-Christine Alessi, biologiste en hématologie, Marseille,
- P<sup>r</sup> Stéphane Decramer, néphrologue pédiatre, Toulouse.

### Groupe de travail multidisciplinaire

- D<sup>r</sup> Albert Siboni, médecin généraliste, Toulouse,
- D<sup>r</sup> Annie Lahoche-Manucci, néphrologue pédiatre, Lille,
- D<sup>r</sup> Julie Belliere, néphrologue, Toulouse,
- D<sup>r</sup> Julie Tenenbaum, néphrologue pédiatre, Montpellier,
- D<sup>r</sup> Sandrine Costes, pédiatre libérale, Toulouse,
- D<sup>r</sup> Stéphanie Tellier, néphrologue pédiatre, Toulouse,
- P<sup>r</sup> Aurélia Bertholet-Thomas, néphrologue pédiatre, Lyon,
- P<sup>r</sup> Claire Rigother, néphrologue, Bordeaux,
- P<sup>r</sup> Sandrine Lemoine, néphrologue, Lyon.

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

## Annexe 2. Coordonnées du centre de référence, de compétence et des associations de patients

### Centres de référence :

- **MAREGE**  
Responsables : Pr Aurélia Bertholet-Thomas (néphrologie pédiatrique) / Pr Sandrine Lemoine (néphrologie adulte)  
Néphrologie pédiatrique - Hôpital Femme Mère Enfant 59, Boulevard Pinel - 69677 BRON  
Tel : 04 72 11 93 38 - Fax : 04 27 85 67 68
- **SORARE**  
Responsable : Pr Stéphane Decramer  
330, avenue de Grande-Bretagne - 31059 TOULOUSE Cedex 09  
Tel : Enfants : 05 34 55 85 39 Tel : Adultes : 05 61 32 32 83  
Fax : 05 34 55 86 00 Email : nephrohe.consult@chu-toulouse.fr
- **MARHEA**  
Responsable : Dr Laurence Heidet  
Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades  
149, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15  
Tel : 01 44 49 43 82  
Email : [centre.marhea@nck.aphp.fr](mailto:centre.marhea@nck.aphp.fr)

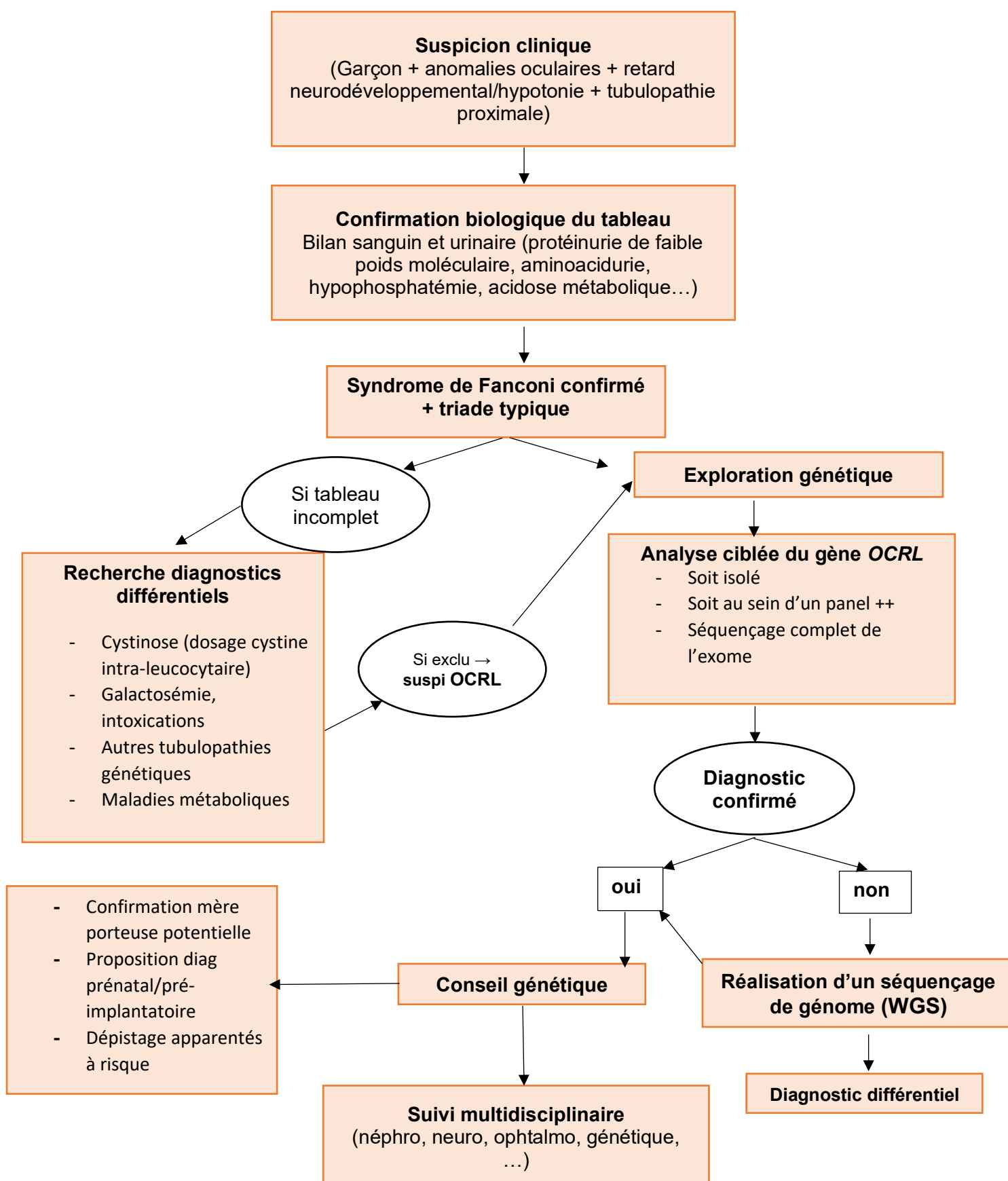
### Centres de compétence et autres :

- Coordonnées du centre le plus proche sur le serveur : [www.orpha.net](http://www.orpha.net)
- Filière de santé maladies rénales rares **ORKiD** : [www.filiereorkid.com](http://www.filiereorkid.com)
- Coordonnées des associations de professionnels :  
**APNP** : Association des Personnels de Néphrologie Pédiatrique Site : <http://www.apnp-association.com/> Mail : [mail.apnp@gmail.com](mailto:mail.apnp@gmail.com)  
**SNP** : Société de Néphrologie Pédiatrique : [www.sfnidt.org](http://www.sfnidt.org)  
**SFNDT** : Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (<https://www.sfnidt.org/>)
- Maladies Rares Info Services : 0 810 63 19 20

### Associations de patients

- France REIN : [www.francerein.org](http://www.francerein.org)
- AIRG-France : Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales rares Génétiques : [www.airg-france.fr](http://www.airg-france.fr)
- Association française du Syndrome de Lowe (ASL) : [www.syndrome-lowe.org](http://www.syndrome-lowe.org)
- Association américaine « Lowe Syndrome Association » (LSA) : [lowesyndrome.org](http://lowesyndrome.org)
- Italie <https://www.aislolowe.it>
- Royaume-Uni <https://lowetrust.org.uk/>
- Allemagne <http://www.lowe-syndrom.de/>
- Espagne <http://sindromelowe.es/S-ndrome-de-Lowe/desktop/>
- Danemark <https://curelowe.com/contact>

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



## Annexe 4. Liste des centres de soins du Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires constitutionnelles

Centre	Responsable	Type de centre
MARSEILLE CRPP	Paul SAULTIER	Coordonnateur
BORDEAUX CRPP	Mathieu FIORE	Constitutif
PARIS ARMAND TROUSSEAU CRPP	Hélène BOUTROUX	Constitutif
TOULOUSE CRPP	Sophie VOISIN	Constitutif
AMIENS	Annelise VOYER	CRC
BESANCON	Guillaume MOUREY	CRC
BREST	Brigitte PAN PETESCH	CRC
CAEN CRC ET CRMW	Yohann REPESE	CRC
CHAMBERY	Valérie GAY	CRC
CLERMONT-FERRAND	Aurélien LEBRETON	CRC
DIJON	Fabienne GENRE VOLOT	CRC
GUADELOUPE	Scylia ALEXIS FARDINI -	CRC
GRENOBLE	Raphaël MARLU	CRC
LE MANS	Vincent CUSSAC	CRC
LILLE CRMW ET CRC	Sophie SUSEN	CRC
LIMOGES	Thomas LAUVRAY	CRC
LYON CRH ET CRC	Yesim DARGAUD	CRC
MARSEILLE CRC	Hervé CHAMBOST	CRC
MARTINIQUE	Béatrice FERREY	CRC
MONTPELLIER	Christine BIRON-ANDREANI	CRC
NANCY	Birgit FROTSCHER	CRC
NANTES CRH ET CRC	Marc TROSSAERT	CRC
OCEAN INDIEN	Stéphane VANDERBECKEN	CRC
PARIS BICETRE CRC	Cécile LAVENU-BOMBLED	CRC
PARIS COCHIN CRC	Natalie STIELTJES	CRC
PARIS NECKER CRC	Annie HARROCHE	CRC
POITIERS	Alain RAMASSAMY	CRC
REIMS	Philippe NGUYEN	CRC
RENNES	Benoît GUILLET	CRC
ROUEN	Pierre CHAMOUNI	CRC
SAINT ETIENNE	Brigitte TARDY	CRC
STRASBOURG	Dominique DESPREZ	CRC
TOURS	Laurent ARDILLON	CRC
VERSAILLES LE CHESNAY	Isabelle MARTIN TOUTAIN	CRC

\*CRC=centre de ressources et de compétences maladies hémorragiques constitutionnelles

Liste des différents centres disponibles sur le site : <https://maladies-plaquettes.org/les-centres/> OU <https://mhemofr.org/parcours-patients/trouver-un-centre/>

## Annexe 5. Suivi multidisciplinaire recommandé dans le syndrome de Lowe

Spécialité	Rythme de suivi	Éléments du suivi / Examens recommandés
Néphrologie / Néphro-pédiatrie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les 3 mois jusqu'à 3 ans</li> <li>• Puis tous les 6 mois si stable</li> <li>• Annuel à l'âge adulte (si stabilité)</li> <li>• Suivi rapproché à l'adolescence</li> </ul>	<p>Surveillance biologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ionogramme sanguin (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>), bicarbonates, protidémie</li> <li>- Bilan phosphocalcique : calcémie, phosphatémie, PAL, PTH, 25(OH)Vit D, calciurie (Ca/Cr), phosphaturie (TmP/GFR),</li> <li>- Fonction rénale : créatinine, urée, DFG (Schwartz k=26), cystatine C</li> <li>- Analyse urinaire : protéinurie/albuminurie, glycosurie, pH urinaire, électrolytes urinaires</li> </ul> <p>Surveillance clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poids, taille, IMC, croissance</li> <li>- Tension artérielle</li> <li>- État d'hydratation, appétit, asthénie, troubles digestifs, douleurs osseuses</li> </ul> <p>Surveillance radiologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Échographie rénale annuelle (taille, néphrocalcinose, lithiases)</li> <li>- Ostéodensitométrie selon évolution</li> </ul>
Ophtalmologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les 2–3 mois la 1<sup>ère</sup> année</li> <li>• Puis tous les 4–6 mois selon stabilité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Surveillance du glaucome / pression intraoculaire</li> <li>– Suivi post-chirurgical de la cataracte, adaptation optique</li> <li>– Évaluation du développement visuel</li> <li>– Examens sous anesthésie générale si nécessaire</li> <li>– Orthoptie : rééducation visuelle, amblyopie</li> </ul>
Neurologie / Neuro-pédiatrie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0–2 ans : tous les 6 mois</li> <li>• &gt;2 ans : tous les 6–12 mois selon stabilité</li> <li>• Plus rapproché si aggravation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Évaluation du développement psychomoteur, du langage, de la cognition, du comportement</li> <li>– Dépistage de l'épilepsie, spasticité, troubles de la marche</li> <li>– IRM cérébrale initiale puis selon évolution</li> <li>– EEG si suspicion de crises</li> <li>– Rééducation : kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie, psychomotricité (souvent hebdomadaire)</li> </ul>

Rhumatologie / Orthopédie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 fois par an (minimum)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Examen articulaire et rachidien complet</li> <li>– Dépistage précoce d'une scoliose ou déformation rachidienne</li> <li>– Courbe de croissance et douleur chronique</li> <li>– Bilan phosphocalcique complet : calcémie, phosphorémie, protidémie, 25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, PTH</li> <li>– Radiographies (rachis, os longs, articulations) selon évolution après l'âge de 5 ans (technique EOS)</li> <li>– Ostéodensitométrie régulière</li> </ul>
Bucco-dentaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les 6 mois (au minimum)</li> <li>• Plus fréquent si risque carieux ou parodontal élevé</li> </ul>	<p>Suivi clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– État bucco-dentaire, hygiène, risque carieux, pathologies parodontales</li> <li>– Surveillance des anomalies d'éruption, malocclusions, pertes d'espace</li> </ul> <p>Suivi radiologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Radiographie panoramique à 6, 12 et 16 ans</li> <li>– CBCT si suspicion de kyste ou dent incluse</li> </ul> <p>Particularités :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Suivi souvent sous MEOPA® ou anesthésie générale</li> <li>– Collaboration possible avec chirurgien maxillo-facial, orthodontiste, orthophoniste</li> </ul>
Spécialistes de l'hémostase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avant toute intervention chirurgicale ou acte invasif</li> <li>• Au cours du suivi si saignements spontanés ou anémie ferriprive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Score de risque basé sur l'interrogatoire et les antécédents du patient</li> <li>– Tests d'hémostase globaux (TP, TCA, fibrinogène, facteurs de la coagulation, facteur de Willebrand)</li> <li>– Test d'occlusion plaquettaire</li> <li>– Tests spécialisés</li> </ul>
Dermatologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si anomalie clinique</li> </ul>	

## Annexe 6. Formules d'évaluation du débit de filtration glomérulaire chez l'enfant

- Formule de référence :

### Formule de Schwartz simplifiée réajustée aux nouvelles méthodes de mesure de la créatininémie en 2009 :

-  $DFGe \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = \text{taille (en cm)} \times 36.5 / \text{créatininémie (en } \mu\text{mol/L)}$

**Ou**

-  $DFGe \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = \text{taille (en cm)} \times 0.413 / \text{créatininémie (en mg/dL)}$

- Formules à utiliser en cas de difficultés d'interprétation de la créatininémie :

### Formule de Schwartz 2012 en utilisant la créatininémie et la cystatine C :

-  $DFGe \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 39.8 \times [0.884 \times \text{taille (en cm)} / \text{créatininémie (en } \mu\text{mol/L)}]^{0.456} \times [1.8 / \text{cystatine C (en mg/L)}]^{0.418} \times [10.71 / (\text{urée (mMol/L)})^{-0.079} \times (1.076)^{\text{si garçon}} \times [\text{taille (en cm)} / 140]^{0.179}$

### Formule de mesure du DFG avec la cystatine C seule :

-  $DFGe \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 70.69 \times [\text{cystatine C (en mg/L)}]^{-0.931}$

### Formule CKiD U25 utilisant la créatininémie et la cystatine C :

-  $DFGe \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 63.33 \times (\text{Scr})^{-0.332} \times (\text{CysC})^{-0.670} \times 1.076^{\text{(si garçon)}}$

### Formule EKFC combinée utilisant la créatininémie et la cystatine C :

-  $DFGe \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 107.3 \times (\text{Xmix})^{-a}$   
avec :  $\text{Xmix} = \text{XCr} + \text{XCys} / 2$   
et l'exposant « a » défini comme :  $a = 0.323$ , si  $\text{Xmix} < 1$  et  $1.132$ , si  $\text{Xmix} \geq 1$

Lien vers le calculateur du DFG de la SNFDT :

[www.sfndt.org/professionnels/calculateurs/calculateur-DFG](http://www.sfndt.org/professionnels/calculateurs/calculateur-DFG)

## Annexe 7. Synthèse des atteintes cliniques dans le syndrome de Lowe

Système / spécialité	Manifestations cliniques principales	Détails / éléments importants
<b>Néphrologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tubulopathie proximale (syndrome de Fanconi) • Acidose métabolique • Hypokaliémie • Hypophosphatémie • Hypercalciurie • Néphrocalcinose / lithiases • Protéinurie mixte • IRC progressive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pertes urinaires : bicarbonate, phosphates, potassium, AA, protéines B.P.M. – Acidose hyperchlorémique dans 30–80% – Hypercalciurie dans 80%, néphrocalcinose dans ~50% – IRC évoluant lentement dès la 2<sup>e</sup> décennie, MRC 4–5 possible à l'âge adulte</li> </ul>
<b>Neurologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonie néonatale sévère • Retard de développement moteur et cognitif • Troubles du langage • Déficience intellectuelle (QI moyen 40–60) • Troubles du comportement (TOC, irritabilité, auto/hétéro-agressivité) • TSA possible • Épilepsie (25–50%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Marche acquise très tardivement (âge médian 4 ans) – Langage fortement retardé – Crises : tonicocloniques, absences, myoclonies, crises focales – IRM : ventriculomégalie, anomalies substance blanche, hypoplasie corps calleux</li> </ul>
<b>Ophthalmologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cataracte congénitale bilatérale (constante) • Glaucome (~50%) • Nystagmus (69–100%) • Strabisme (35–80%) • Cicatrices cornéennes • Dystrophie rétinienne possible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cataracte souvent détectée à la naissance – Glaucome congénital ou secondaire à la chirurgie – Angle ouvert avec anomalies gonioscopiques typiques</li> </ul>
<b>Hématologique / hémostasie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles de l'hémostase (dysfonction plaquettaire) • Risque hémorragique augmenté</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Troubles plaquettaires pouvant compliquer la chirurgie (cataracte, glaucome...) – Intérêt de l'acide tranexamique selon les cas</li> </ul>
<b>Rhumatologique / musculo-squelettique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostéomalacie / rachitisme (hypophosphatémie) • Ostéopénie / ostéoporose • Retard statural • Déformations orthopédiques (scoliose, hyperlaxité)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Liés à hypophosphatémie + acidose + hypotonie – Risque de fractures – Apport phosphore, vitamine D active à ajuster</li> </ul>
<b>Dermatologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteintes cutanées diverses (non fréquentes mais rapportées)</li> </ul>	
<b>Bucco-dentaire / maxillo-facial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalies de l'émail • Malocclusion • Retard d'éruption dentaire • Risque accru de caries</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Troubles favorisés par hypotonie, troubles alimentaires, difficultés d'hygiène buccale</li> </ul>
<b>Gastro-intestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysoralité • Troubles de la déglutition • Reflux gastro-œsophagien (~25%) • Constipation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Souvent liés à hypotonie – Parfois recours à sonde ou gastrostomie</li> </ul>
<b>Endocrinien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retard statural • Retard pubertaire possible • Cryptorchidie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Déficit en GH parfois évoqué – Taille finale variable mais souvent subnormale</li> </ul>

## Références bibliographiques

1. Abbassi V, Lowe CU, Calcagno PL. Oculo-cerebro-renal syndrome. A review. *Am J Dis Child*. févr 1968;115(2):145-68.
2. Ando T, Miura K, Yabuuchi T, Shirai Y, Ishizuka K, Kanda S, et al. Long-term kidney function of Lowe syndrome: a nationwide study of paediatric and adult patients. *Nephrol Dial Transplant*. 31 juill 2024;39(8):1360-3.
3. Athreya BH, Schumacher HR, Getz HD, Norman ME, Borden S, Witzleben CL. Arthropathy of Lowe's (oculocerebrorenal) syndrome. *Arthritis Rheum*. juin 1983;26(6):728-35.
4. Bockenbauer D, Bokenkamp A, van't Hoff W, Levchenko E, Kist-van Holthe JE, Tasic V, et al. Renal phenotype in Lowe Syndrome: a selective proximal tubular dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. sept 2008;3(5):1430-6.
5. Bökenkamp A, Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatr Nephrol*. déc 2016;31(12):2201-12.
6. Bura A, de Matteis MA, Bender M, Swinkels M, Versluis J, Jansen AJG, et al. Oculocerebrorenal syndrome of Lowe protein controls cytoskeletal reorganisation during human platelet spreading. *Br J Haematol*. janv 2023;200(1):87-99.
7. Calaminus SDJ, Auger JM, McCarty OJT, Wakelam MJO, Machesky LM, Watson SP. MyosinIIa contractility is required for maintenance of platelet structure during spreading on collagen and contributes to thrombus stability. *J Thromb Haemost*. oct 2007;5(10):2136-45.
8. Charnas LR, Bernardini I, Rader D, Hoeg JM, Gahl WA. Clinical and laboratory findings in the oculocerebrorenal syndrome of Lowe, with special reference to growth and renal function. *N Engl J Med*. 9 mai 1991;324(19):1318-25.
9. Cho HY, Lee BH, Choi HJ, Ha IS, Choi Y, Cheong HI. Renal manifestations of Dent disease and Lowe syndrome. *Pediatr Nephrol*. févr 2008;23(2):243-9.
10. Egot M, Lasne D, Poirault-Chassac S, Mirault T, Pidard D, Dreano E, et al. Role of oculocerebrorenal syndrome of Lowe (OCRL) protein in megakaryocyte maturation, platelet production and functions: a study in patients with Lowe syndrome. *Br J Haematol*. mars 2021;192(5):909-21.
11. Eibenberger K, Rezar-Dreindl S, Pusch F, Schmidt-Erfurth U, Stifter E. Management of cataract surgery in Lowe syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2022;15(7):1198-202.
12. Elliman D, Woodley A. Tenosynovitis in Lowe syndrome. *J Pediatr*. déc 1983;103(6):1011.
13. Freedman SF, Lynn MJ, Beck AD, Bothun ED, Örgé FH, Lambert SR, et al. Glaucoma-Related Adverse Events in the First 5 Years After Unilateral Cataract Removal in the Infant Aphakia Treatment Study. *JAMA Ophthalmol*. août 2015;133(8):907-14.
14. Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neumann C, Trossaert M, et al. Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood*. 15 févr 1998;91(4):1325-31.
15. Hichri H, Rendu J, Monnier N, Coutton C, Dorseuil O, Poussou RV, et al. From Lowe syndrome to Dent disease: correlations between mutations of the OCRL1 gene and clinical and biochemical phenotypes. *Hum Mutat*. avr 2011;32(4):379-88.
16. Hou JW. Amelioration of hypophosphatemic rickets and osteoporosis with pamidronate and growth hormone in Lowe syndrome. *J Formos Med Assoc*. sept 2009;108(9):730-5.
17. Kenworthy L, Park T, Charnas LR. Cognitive and behavioral profile of the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Am J Med Genet*. 15 mai 1993;46(3):297-303.
18. Kim HK, Kim JH, Kim YM, Kim GH, Lee BH, Choi JH, et al. Lowe syndrome: a single center's experience in Korea. *Korean J Pediatr*. mars 2014;57(3):140-8.
19. Kruger SJ, Wilson ME, Hutchinson AK, Peterseim MM, Bartholomew LR, Saunders RA. Cataracts and glaucoma in patients with oculocerebrorenal syndrome. *Arch Ophthalmol*. sept 2003;121(9):1234-7.
20. Lasne D, Baujat G, Egot M, Salomon R, Bachelot-Loza C. Primary haemostasis disorders in Lowe syndrome patients. *Sang thrombose vaisseaux*. juill 2014;26(4):174-80.
21. Lasne D, Baujat G, Mirault T, Lunardi J, Grelac F, Egot M, et al. Bleeding disorders in Lowe syndrome patients: evidence for a link between OCRL mutations and primary haemostasis disorders. *Br J Haematol*. sept 2010;150(6):685-8.
22. Laube GF, Russell-Eggitt IM, van't Hoff WG. Early proximal tubular dysfunction in Lowe's syndrome. *Arch Dis Child*. mai 2004;89(5):479-80.
23. Lewis RA, Nussbaum RL, Brewer ED. Lowe Syndrome. 2001 Jul 24 [Updated 2019 Apr 18]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, editors *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1480/>
24. Lin T, Lewis RA, Nussbaum RL. Molecular confirmation of carriers for Lowe syndrome. *Ophthalmology*. janv 1999;106(1):119-22.

25. Loi M. Lowe syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 18 mai 2006;1:16.
26. Lowe CU, Terrey M, MacLACHLAN EA. Organic-aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos, and mental retardation; a clinical entity. *AMA Am J Dis Child.* févr 1952;83(2):164-84.
27. Ma X, Ning K, Jabbehdari S, Prosseda PP, Hu Y, Shue A, et al. Oculocerebrorenal syndrome of Lowe: Survey of ophthalmic presentations and management. *Eur J Ophthalmol.* sept 2020;30(5):966-73.
28. Mehta ZB, Pietka G, Lowe M. The cellular and physiological functions of the Lowe syndrome protein OCRL1. *Traffic.* mai 2014;15(5):471-87.
29. Mikhail M, Modabber M, Koenekoop RK, Braverman N, Khan A. Delayed vitreous haemorrhage after paediatric cataract surgery in Lowe syndrome. *Eye.* sept 2016;30(9):1272-3.
30. Montjean R, Aoidi R, Desbois P, Rucci J, Trichet M, Salomon R, et al. OCRL1-mutated fibroblasts from patients with Dent-2 disease exhibit INPP5B-independent phenotypic variability relatively to Lowe syndrome cells. *Hum Mol Genet.* 15 févr 2015;24(4):994-1006.
31. Norden AG, Scheinman SJ, Deschodt-Lanckman MM, Lapsley M, Nortier JL, Thakker RV, et al. Tubular proteinuria defined by a study of Dent's (CLCN5 mutation) and other tubular diseases. *Kidney Int.* janv 2000;57(1):240-9.
32. Parks MM, Johnson DA, Reed GW. Long-term visual results and complications in children with aphakia. A function of cataract type. *Ophthalmology.* juin 1993;100(6):826-40; discussion 840-841.
33. Preston R, Naylor RW, Stewart G, Bierzynska A, Saleem MA, Lowe M, et al. A role for OCRL in glomerular function and disease. *Pediatr Nephrol.* avr 2020;35(4):641-8.
34. Ramadesikan S, Skiba L, Lee J, Madhivanan K, Sarkar D, De La Fuente A, et al. Genotype & phenotype in Lowe Syndrome: specific OCRL1 patient mutations differentially impact cellular phenotypes. *Hum Mol Genet.* 26 avr 2021;30(3-4):198-212.
35. Recker F, Reutter H, Ludwig M. Lowe syndrome/Dent-2 disease: A comprehensive review of known and novel aspects. *J Pediatr Genet.* juin 2013;2(2):53-68.
36. Recker F, Zaniew M, Böckenbauer D, Miglietti N, Böckenkamp A, Moczulska A, et al. Characterization of 28 novel patients expands the mutational and phenotypic spectrum of Lowe syndrome. *Pediatr Nephrol.* juin 2015;30(6):931-43.
37. Rendu J, Montjean R, Coutton C, Suri M, Chicanne G, Petiot A, et al. Functional Characterization and Rescue of a Deep Intronic Mutation in OCRL Gene Responsible for Lowe Syndrome. *Hum Mutat.* févr 2017;38(2):152-9.
38. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* sept 2010;8(9):2063-5.
39. Rouxel F, Fauré J, Faure JM, Deschamps F, Bulet G, Flandrin A, et al. Prenatal diagnosis of Lowe syndrome in a male fetus with isolated bilateral cataract. *Heliyon.* déc 2022;8(12):e12210.
40. Ruddle JB, Staffieri SE, Crowston JG, Sherwin JC, Mackey DA. Incidence and predictors of glaucoma following surgery for congenital cataract in the first year of life in Victoria, Australia. *Clin Exp Ophthalmol.* 2013;41(7):653-61.
41. Schramm L, Gal A, Zimmermann J, Netzer KO, Heidbreder E, Lopau K, et al. Advanced renal insufficiency in a 34-year-old man with Lowe syndrome. *Am J Kidney Dis.* mars 2004;43(3):538-43.
42. Sliman GA, Winters WD, Shaw DW, Avner ED. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in the oculocerebrorenal syndrome. *J Urol.* avr 1995;153(4):1244-6.
43. Song E, Luo N, Alvarado JA, Lim M, Walnuss C, Neely D, et al. Ocular Pathology of Oculocerebrorenal Syndrome of Lowe: Novel Mutations and Genotype-Phenotype Analysis. *Sci Rep.* 4 mai 2017;7(1):1442.
44. Spierer A, Desatnik H. Anterior chamber hemorrhage during cataract surgery in Lowe syndrome. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* (1985). 1998;21(1-4):19-21.
45. Tojo A, Kinugasa S. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. *Int J Nephrol.* 2012;2012:481520.
46. Tricot L, Yahiaoui Y, Teixeira L, Benabdallah L, Rothschild E, Juquel JP, et al. End-stage renal failure in Lowe syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* sept 2003;18(9):1923-5.
47. Walton DS, Katsavounidou G, Lowe CU. Glaucoma with the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *J Glaucoma.* juin 2005;14(3):181-5.
48. Wang C, Zhang W, Wang L, Liu W, Guo H. Case Report: Combined Cataract Surgery and Minimally Invasive Glaucoma Surgery Provide an Alternative Treatment Approach for Lowe Syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:913229.
49. Wu G, Zhang W, Na T, Jing H, Wu H, Peng JB. Suppression of intestinal calcium entry channel TRPV6 by OCRL, a lipid phosphatase associated with Lowe syndrome and Dent disease. *Am J Physiol Cell Physiol.* 15 mai 2012;302(10):C1479-1491.

50. Yamamoto K, Hasegawa Y, Ohata Y, Satomura K, Mizoguchi Y, Shimotsuji T, et al. Complete oculocerebrorenal phenotype of Lowe syndrome in a female patient with half reduction of inositol polyphosphate 5-phosphatase. *CEN Case Rep.* mai 2020;9(2):95-100.
51. Zaniew M, Bökenkamp A, Kolbuc M, La Scola C, Baronio F, Niemirska A, et al. Long-term renal outcome in children with OCRL mutations: retrospective analysis of a large international cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 1 janv 2018;33(1):85-94.
52. Zéphir P, Decramer S, Sartor A, Vayssière C. [Lowe syndrome revealed by prenatal diagnosis of congenital cataract with brain abnormalities]. *Gynecol Obstet Fertil.* mai 2014;42(5):350-2.
53. Zhang L, Wang S, Mao R, Fu H, Wang J, Shen H, et al. Genotype-Phenotype Correlation Reanalysis in 83 Chinese Cases with OCRL Mutations. *Genet Res (Camb).* 2022;2022:1473260.
54. Zhang S, Wang J, Li Y, Liu Y, He L, Xia X. The role of primary intraocular lens implantation in the risk of secondary glaucoma following congenital cataract surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214684.
55. Zhang Z, Fu Y, Wang J, Ji X, Li Z, Zhao Y, et al. Glaucoma and risk factors three years after congenital cataract surgery. *BMC Ophthalmol.* 12 mars 2022;22(1):118.
56. Zhu S, Dai J, Liu H, Cong X, Chen Y, Wu Y, et al. Down-regulation of Rac GTPase-activating protein OCRL1 causes aberrant activation of Rac1 in osteoarthritis development. *Arthritis Rheumatol.* mai 2015;67(8):2154-63.
57. Pedraza RM, Bezerra HKF, Magaña LC, et al. Multiple odontogenic keratocysts in a patient with Lowe syndrome: a first case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2023;136(6):e171-e176.
58. Lowenstein A, Swee G, Finkelman MD, Tesini D, Loo CY. Dental needs and conditions of individuals with Lowe syndrome: An observational study. *Spec Care Dentist.* 2024;44(2):502-512.
59. Abdalla E, El-Beheiry A, Dieterich K, Thevenon J, Fauré J, Rendu J. Lowe syndrome: A particularly severe phenotype without clinical kidney involvement. *Am J Med Genet A.* févr 2018;176(2):460-4. doi:10.1002/ajmg.a.38572 PubMed PMID: 29226564.
60. Ioannidou I. Dental and Orofacial Skeletal Findings in Young Male Twins with Mild Lowe Syndrome. *JDHODT.* 10 févr 2015;2(1). doi:10.15406/jdhodt.2015.02.00035
61. Batirbaygil Y, Turgut M. Lowe syndrome: case report. *J Clin Pediatr Dent.* 1999;23(4):357-9. PubMed PMID: 10551139.
62. Bökenkamp A, Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatr Nephrol.* déc 2016;31(12):2201-12. doi:10.1007/s00467-016-3343-3 PubMed PMID: 27011217; PubMed Central PMCID: PMC5118406.
63. Brooks JK, Ahmad R. Oral anomalies associated with the oculocerebrorenal syndrome of Lowe: case report with multiple unerupted teeth and pericoronal radiolucencies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* mars 2009;107(3):e32-35. doi:10.1016/j.tripleo.2008.11.023 PubMed PMID: 19217010.
64. David S, De Waele K, De Wilde B, Faes F, Vanakker O, Walraedt S, et al. Hypotonia and delayed motor development as an early presentation of Lowe syndrome: case report and literature review. *Acta Clin Belg.* déc 2019;74(6):460-4. doi:10.1080/17843286.2018.1551743 PubMed PMID: 30501482.
65. Harrison M, Odell EW, Sheehy EC. Dental findings in Lowe syndrome. *Pediatr Dent.* 1999;21(7):425-8. PubMed PMID: 10633515.
66. Okawa R, Naka S, Saga K, Nakano K. Lowe syndrome oral findings: Case report. *Pediatric Dental Journal.* avr 2016;26(1):34-7. doi:10.1016/j.pdj.2015.10.001
67. Roberts MW, Blakey GH, Jacoway JR, Chen SC, Morris CR. Enlarged dental follicles, a follicular cyst, and enamel hypoplasia in a patient with Lowe syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* mars 1994;77(3):264-5. doi:10.1016/0030-4220(94)90296-8 PubMed PMID: 8170657.
68. Rodrigues Santos MTB, Watanabe MM, Manzano FS, Lopes CH, Masiero D. Oculocerebrorenal Lowe syndrome: a literature review and two case reports. *Spec Care Dentist.* 2007;27(3):108-11. doi:10.1111/j.1754-4505.2007.tb01750.x PubMed PMID: 17658186.
69. Ruellas AC de O, Pithon MM, dos Santos RL, de Oliveira DD, de Oliveira AM, de Oliveira MM. Orthodontic treatment of a patient with Lowe syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* oct 2011;140(4):562-8. doi:10.1016/j.ajodo.2009.12.039 PubMed PMID: 21967945.
70. Ruellas ACO, Pithon MM, Oliveira DD, Oliveira AM. Lowe syndrome: literature review and case report. *J Orthod.* sept 2008;35(3):156-60. doi:10.1179/146531207225022599 PubMed PMID: 18809779.
71. Sena C, Iannello G, Skowronski AA, Dannheim K, Cheung L, Agrawal PB, et al. Endocrine and behavioural features of Lowe syndrome and their potential molecular mechanisms. *J Med Genet.* déc 2022;59(12):1171-8. doi:10.1136/jmedgenet-2022-108490 PubMed PMID: 35803701; PubMed Central PMCID: PMC10186212.

## PNDS Syndrome de Lowe

72. Şimşek E, Şimşek T, Dallar Y, Can Ö, Willems PJ. A novel pathogenic DNA variation in the OCRL1 gene in Lowe syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(1):29-31. doi:10.4274/jcrpe.v3i1.06 PubMed PMID: 21448331; PubMed Central PMCID: PMC3065313.

73. Soares AD, Pereira JL, Cunha B, Esteves AM, Xavier MT, Costa AL. Oculocerebrorenal syndrome of

Lowe: Oral findings. *Pediatric Dental Journal.* avr 2022;32(1):56-60. doi:10.1016/j.pdj.2022.02.001

74. Tsai SJ, O'Donnell D. Dental findings in an adult with Lowe's syndrome. *Spec Care Dentist.* 1997;17(6):207-10. doi:10.1111/j.1754-4505.1997.tb00898.x PubMed PMID: 9791300.

