



Cas Clinique

Le Syndrome de Bardet-Biedl : à Propos de Trois Observations

Bardet-Biedl Syndrome : a report of three cases

Sylla F¹, Assavedo CRA², Béréte-Coulibaly R³, Simaga A¹, Traoré J¹

¹ Centre Hospitalier Universitaire Institut d'Ophtalmologie Tropicale d'Afrique, Bamako- Mali

² Centre Hospitalier Universitaire et départemental du Borgou et Alibori, Parakou-Benin

³ Centre Hospitalier Universitaire de Treichville, Abidjan-Cote d'Ivoire.

RÉSUMÉ

Le syndrome de Bardet-Biedl (SBD) est un syndrome polymalformatif rare, de transmission autosomique récessive. Il associe dystrophie rétinienne, obésité, hypogonadisme et un retard mental souvent modéré. Nous rapportons trois cas colligés à l'Institut d'Ophtalmologie Tropicale d'Afrique. Il s'agit de deux sœurs issues de mariages consanguins et d'un garçon. L'âge variait entre 10 et 12 ans. Tous les avaient les signes cardinaux de la maladie selon Beales à savoir, la rétinite pigmentaire, l'obésité, les anomalies des extrémités (polydactylie, syndactylie), les troubles cognitifs et l'hypogonadisme chez le cas masculin.

Corresponding author:

Sylla Fatoumata
Institut d'Ophtalmologie
Tropicale d'Afrique (I.O.T.A.),
BP. 248 Bamako, Mali
Tél : +223 66 78 62 87
Email : sylkef70@yahoo.fr

Mots clés. Rétinopathie pigmentaire, polydactylie, obésité, BBS

Key words. Retinal dystrophy, polydactyly, obesity, BBS.

ABSTRACT

Bardet-Biedl syndrome (SBD) is a rare polymalformative syndrome with autosomal recessive transmission. It combines retinal dystrophy, obesity, hypogonadism and often moderate mental retardation. We report three cases collected at the Institute of Tropical Ophthalmology of Africa. They were two sisters from consanguineous marriages and a boy. Their age ranged from 10 to 12 years. The three children had the cardinal signs of the disease according to Beales, namely retinitis pigmentosa, obesity, extremity abnormalities (polydactyly, syndactyly), cognitive disorders and hypogonadism in the boy's case.

INTRODUCTION

Le syndrome de Bardet-Biedl ou « Bardet-Biedl Syndrome » (BBS) est une ciliopathie par anomalies géniques responsable de manifestations multi viscérales. Il a été décrit par le Dr Bardet en 1920 puis le Pr. Biedl en 1922. C'est un syndrome héréditaire autosomique récessif, avec un déterminisme génétique complexe, parfois oligogénique. Plusieurs mutations impliquant différents gènes sont responsables du syndrome entraînant un tableau clinique varié. Cliniquement le BBS se caractérise par une combinaison de signes et de symptômes, dont beaucoup ne deviennent manifestes qu'après plusieurs années. Les signes oculaires sont essentiellement la rétinite pigmentaire (toujours) typique ou atypique (avant 10 ans) avec une atteinte maculaire prédominante, une baisse d'acuité visuelle (BAV) progressive et une cécité légale vers l'âge de 20 ans. Les principaux signes généraux sont l'obésité (95%), les anomalies des extrémités (80%), l'hypogonadisme (50%), les troubles cognitifs (70%), le retard de croissance, les anomalies cardio-vasculaires et les atteintes de la fonction rénale.

L'expression clinique individuelle est très variable, mais seule la rétinite pigmentaire est constante [1]. Selon Beales [2], le diagnostic repose sur la présence d'au moins quatre critères majeurs ou l'association de trois critères majeurs et trois critères mineurs [Tableau I].

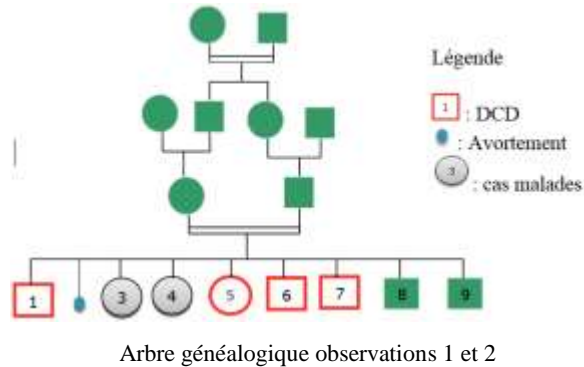
Tableau I : Critères de Beales

Critères majeurs	Critères mineurs
Polydactylie	Troubles du langage
Obésité	Strabisme/cataracte/astigmatisme
Troubles de l'apprentissage	Brachydactylie/syndactylie
Hypogonadisme (hommes)	Retard du développement psychomoteur
Anomalies rénales	Diabète insipide néphrogène Diabète sucré
Dystrophie rétinienne type rodçône	Ataxie/ trouble de la coordination / troubles de l'équilibre et spasticité des membres (en particulier les membres inférieurs) Malformations dentaires/palais ogival Hypertrophie ventriculaire gauche/cardiopathie congénitale Fibrose hépatique

OBSERVATIONS

Nous rapportons trois cas colligés à l’Institut d’Ophtalmologie Tropicale d’Afrique (IOTA) à Bamako (Mali). Chaque enfant a subi un bilan ophtalmologique clinique et électrophysiologique, un bilan pédiatrique et biologique.

Les observations n°1 et n°2 sont deux sœurs issues d’un mariage consanguin de premier degré (figure 1)



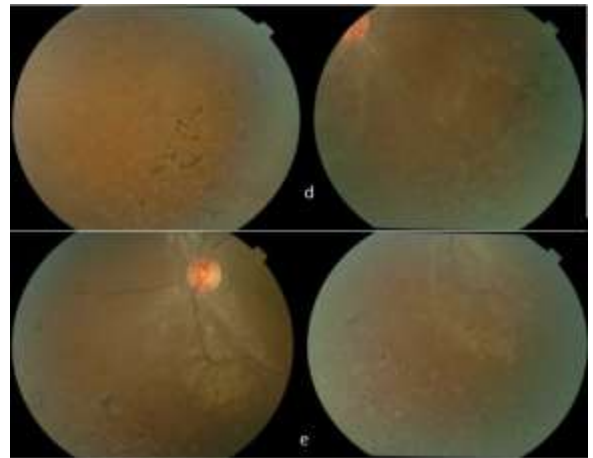
Observation N°1

Il s’agit de la sœur aînée, âgée de 12 ans. Elle a présenté une héméralopie, puis une BAV progressive à l’âge de six ans. L’examen général a rapporté une lenteur d’idiation et de locution avec un retard scolaire (deux ans par rapport à l’âge normal) ; une petite taille (1,28 m / 51 kg), une obésité prononcée avec l’indice de masse corporelle (IMC) à 31 kg/m² (fig 1a); une syndactylie des deux pieds (fig 1b). Au niveau des deux mains, il existait une cicatrice à la base de l’auriculaire témoin d’une polydactylie dont la résection aurait été faite avant l’âge d’un an. L’examen ophtalmologique a retrouvé une BAV à 5/10 R4 NA aux deux yeux. Le fond d’œil présentait au pôle postérieur des anomalies de type «cone-rod» caractérisées par une macula remaniée, d’importants exsudats secs péri-maculaires, des reflets rétinien anormaux en « bave d’escargot » (fig. 1c).



Cas 1 : a) obésité, b) syndactylie, c) drusen maculaire

En périphérie rétinienne, les vaisseaux étaient graciles avec une discrète prolifération d’ostéoblastes à disposition centripète (fig. 1d-1e).



Cas 1 : d) ostéoblastes (Œil Droit ; e) ostéoblastes (Œil Gauche)

Observation N°2

Il s’agit de la sœur cadette âgée de 11 ans. Elle a présenté comme sa sœur aînée une héméralopie suivie d’une BAV vers l’âge de six ans avec une perturbation scolaire. L’examen général a rapporté une petite taille (125 cm / 60 kg), une obésité plus importante avec un IMC à 38 kg/m² (fig. 2a), une lenteur d’idiation et de locution, une syndactylie et une hexadactylie post axiale aux deux pieds (fig 2b). L’acuité visuelle était chiffrée à 5/10 R4 aux deux yeux. Le fond d’œil présentait une prolifération plus importante d’ostéoblastes en moyenne périphérie, une macula en «œil de bœuf» sans exsudats. Les vaisseaux et les papilles étaient plutôt normaux au pôle postérieur et graciles en périphérie (fig. 2c).



Cas 2 : a) obésité, b) Polydactylie et syndactylie, c) maculopathie bilatérale.

Dans les 2 cas, les bilans électrophysiologiques étaient profondément perturbés. Il y avait à l’électrorétinogramme (ERG) une extinction des ondes A et B en photopique et scotopique ; une diminution

d'amplitude et du temps de latence des ondes au potentiel évoqué visuel (PEV) damier. La vision des couleurs était perturbée sans axe défini. Le CV n'a pu être évalué pour une raison d'insuffisance de coopération des enfants. Sur le plan général, aucune anomalie cardio-vasculaire n'a été décelée. Les bilans endocriniens et ORL étaient normaux. L'échographie rénale retrouve un petit rein hyperéchogène chez les deux sœurs, sans signes fonctionnels associés. Au terme de ces bilans, le diagnostic de BBS a été retenu chez les deux sœurs devant l'association de signes majeurs que sont : l'obésité, la polydactylie, la rétinite pigmentaire, l'anomalie rénale, et de signes mineurs que sont : la syndactylie et le trouble de l'apprentissage.

Observation N°3

Il s'agit d'un garçon de 10 ans, qui a consulté pour une héméralopie d'aggravation progressive depuis trois ans. Il avait une scolarité normale malgré une lenteur d'idéation. L'examen clinique a retrouvé une prise de poids à trois ans avec un léger surpoids (153 cm / 53 kg ; IMC = 22,6 kg/m²), une polydactylie aux deux mains, un micro pénis (fig. 3a-3b). L'AV était à 4/10 avec +1,50 (-0,75) 0° à l'OD et 4/10 avec +2,00 (-0,50) 0° à l'OG avec un confort au filtre brun catégorie I. L'examen du FO était caractérisé par des dépôts périnaculaires, des reflets rétinien anormaux et des ostéoblastes centripètes (fig 3. c-3d).



Cas 3 : a) obésité, b) polydactylie, c) ostéoblastes bilatérales

Le bilan électrophysiologique dénotait à l'ERG une réponse non discernable. Le PEV flash était normal et le PEV damier était caractérisé par une diminution de l'amplitude et du temps de latence. Il y avait une altération de la vision des couleurs sans axe précis. Le bilan endocrinien a retrouvé une hypotestostéronémie à 0,12 ng/ml (3 ng/ml <N>10,60 ng/ml). Les autres éléments du bilan (scanner, glycémie, bilan ORL, cardiaque) étaient sans particularité. Devant l'hypogonadisme, l'obésité, la rétinite pigmentaire, le retard mental et la polydactylie, nous avons retenu le diagnostic de BBS.

Les enfants ont été mis sous un protocole de surveillance rénale, cardiaque, endocrinienne et ophtalmologique.

DISCUSSION

Épidémiologie

La prévalence réelle du BBS est difficile à apprécier en raison de la rareté de la maladie. Elle varie entre 1/125 000 -1 /175 000 habitants en Europe et en Amérique du Nord [3]. Des prévalences élevées ont été notées dans certaines populations à fort taux de consanguinité ou des populations à brassage faible [4]. Le premier cas en Afrique fut décrit en 1991 au Zimbabwe mais la forme génique n'était pas précisée [5]. En Afrique Subsaharienne, la prévalence demeure inconnue.

Génétique

Les gènes du BBS codent pour des protéines impliquées dans le développement et la fonction des cils primitifs. L'absence ou la dysfonction de ces protéines entraîne une atteinte des cils de certains organes comme le rein ou l'œil [6]. La découverte des gènes impliqués dans le BBS est en constante progression : huit gènes identifiés en 2005 [7] ; 12 en 2008 [1] et 20 en 2016 [8]. Le 21ème gène est identifié selon une équipe Russe [9]. Il faut souligner l'importance des variabilités intrafamiliales et des cas sporadiques [1, 7, 10, 11, 12]. Nous avons retrouvé une forme familiale (deux sœurs) issues d'une consanguinité au premier degré avec deux phénotypes rétinien différents et un cas considéré comme sporadique. Dans la série de Felah et al. [13], cinq patients sur six étaient consanguins avec des cas similaires dans leurs familles [13]. La fréquence de la consanguinité varie de 35 à 45 % selon les séries [2].

Clinique

Les atteintes ophtalmologiques du BBS sont caractérisées essentiellement par la dystrophie mixte des cônes et des bâtonnets. Elle apparaît plus tardivement. Selon Bonneau, 15 % des sujets auraient un FO anormal entre cinq et dix ans [14]. Le phénotype de l'atteinte rétinienne est caractérisé par la présence constante des ostéoblastes considérée comme une condition sine qua non au diagnostic du BBS [15]. Il n'existe pas de consensus sur le schéma de dysfonctionnement de la rétinopathie du BBS. Selon de nombreux d'auteurs [11, 16, 17], il existe une atteinte conjointe des cônes et des bâtonnets avec une lésion primitive des bâtonnets. Dans notre série, nous avons retrouvé deux types de dystrophies classiquement décrits. Une dystrophie de type cônes-bâtonnets « cone-rod », où l'on constate principalement des modifications au pôle postérieur avec une prédominance d'atteinte maculaire (cas clinique n°1). Les dégradations s'étalent lentement vers les zones

périphériques où, toutefois, elles ne sont presque plus visibles. L'autre type de dystrophie, bâtonnets-cônes ou « Rod cone », caractérisée par une prédominance d'atteinte périphérique, a été retrouvé chez les cas clinique n°2 et n°3. Dans ce cas-ci, le processus de dégénérescence évolue vers l'intérieur et l'extérieur. L'atteinte rétinienne sévère était confirmée à l'électrophysiologie par l'extinction des réponses à l'ERG chez tous nos patients. Des auteurs signalent tout de même que le BBS peut associer un ERG normal au début de l'affection [2, 11].

Les premiers signes fonctionnels sont l'héméralopie retrouvée chez les trois patients de notre série. La BAV et la diminution du champ visuel sont précoces dès l'âge de cinq ou six ans. Beales dans sa série de 109 patients retrouvait une malvoyance chez 98% des cas avant 30 ans. D'autres signes ophtalmologiques tels que la myopie (75 %), l'astigmatisme, le nystagmus, le glaucome, la cataracte capsulaire postérieure sont souvent associés [14].

L'obésité observée chez tous nos patients, a été décrite par les parents comme étant apparue vers l'âge de 3 ans. Elle est quasi constante (72 à 96% selon les séries) et de type génétiques, précoce et très difficile à traiter [2, 3, 14]. En effet, les gènes responsables du syndrome de Bardet-Biedl ont une action sur la maturation des cellules adipocytaires [6]. Au cours de leur différenciation, les cellules adipocytaires portent transitoirement un cil qui serait associé aux voies de régulation du métabolisme des graisses. Ce cil transitoire est défectueux dans le syndrome de Bardet-Biedl provoquant une maturation anticipée des adipocytes. Ceci leur donne une capacité prématurée pour accumuler les graisses et favoriser l'obésité [7].

Les anomalies des extrémités constituent un signe majeur dans le diagnostic de BBS (95 % des cas). Elles se caractérisent par une polydactylie (observation n°1 et 3), une syndactylie (observation n°2) ou une brachydactylie. Selon Dollfus [7], la présence de polydactylie atteste du rôle des gènes impliqués dans le BBS au cours du développement. Dans tous les cas, une association polydactylie-obésité chez un enfant doit faire systématiquement rechercher un BBS ; une polydactylie isolée est moins à craindre.

Le retard développement psychomoteur est très variable et souvent modéré. Les sujets atteints de BBS peuvent être parfaitement normaux sur le plan intellectuel. Les individus se caractérisent souvent par une grande lenteur qui rend difficile l'intégration scolaire. Ces anomalies étaient retrouvées chez 28% des cas de la série de Beales, et chez le patient décrit au Zimbabwe. Les trois cas de notre série (100%) présentaient un retard d'idéation. Selon Bonneau [14], le handicap visuel, souvent méconnu chez le jeune enfant, doit être pris en compte dans l'évaluation des capacités.

Les anomalies génitales associent des troubles fonctionnels et des anomalies du développement.

L'hypogonadisme est habituellement retrouvé chez les garçons. Le micro pénis a été retrouvé chez tous les hommes dans une étude de Beales et al. [2] Le troisième cas de notre série, le seul de sexe masculin avait un micro pénis et une hypotestostéronémie.

L'insuffisance rénale est souvent un mode de découverte de la maladie. L'atteinte rénale est présente dans 30 à 60 % des cas, et constitue la cause majeure de mortalité chez les patients atteints de BBS [13, 18, 19, 20]. Il s'agit alors d'authentiques tubulopathies associant diabète et d'autres anomalies structurales et morphologiques du rein. Aucun cas n'a été décelé dans notre série. Ces manifestations peuvent être plus tardives. Les séries de Felah et al. [13] avaient une insuffisance rénale chronique (IRC) à un âge moyen de 15 ans et 23,6 ans. Dans la série de Gargah (19), trois cas sur six ont évolué vers une insuffisance rénale terminale avec un retentissement cardio-pulmonaire, d'où l'intérêt d'un suivi prolongé chez ces patients [21-23].

Diagnostic différentiel

Le syndrome de Bardet Biedl a longtemps été appelé, à tort syndrome de Laurence Moon-Bardet Biedl. Ce dernier, beaucoup plus rare, associe une paraplégie spastique, une petite taille, une rétinopathie pigmentaire mais une absence de polydactylie. D'autres syndromes sont à différencier nettement du BBS. Il s'agit entre autres du syndrome de Biemond 2 qui associe un colobome irien, une obésité, une polydactylie post-axiale et un retard mental ; du syndrome de Meckel-Gruber et Mc Kusick-Kaufmann, qui associe particulièrement une hydrohémato-colpos [24] du syndrome d'Alström (rétinite pigmentaire, obésité, perte progressive d'audition, cardiopathie, diabète insulino résistant, retard de développement [25].

Évolution

Selon Felah et al. [13], le pronostic vital dépend essentiellement du degré de la dysfonction rénale et souligne l'importance du dépistage précoce des uropathies. Le pronostic social est fortement affecté par le handicap visuel (quasiment tous les patients sont légalement aveugles avant l'âge de trente ans), le déficit intellectuel, le profil comportemental particulier, l'hypomimie, et l'obésité(2,11). L'obésité et le syndrome métabolique peuvent favoriser la survenue d'un trouble respiratoire au cours du sommeil, alors que le trouble visuel peut affecter les rythmes circadiens (24). Le SBB doit être reconnu car un diagnostic moléculaire est possible. Le risque est à priori de 1/4 pour toute future grossesse d'un couple ayant un ou plusieurs enfants atteints (3). Cependant, le conseil génétique est rendu très compliqué par la notion récente que plusieurs gènes pourraient être impliqués simultanément dans la même famille (25). La prise en charge médicale reste symptomatique et multidisciplinaire (3,9).

CONCLUSION

Alors que la clinique du SBB semble bien définie, le déterminisme génétique du BBS reste complexe. Il y a une nécessité de faire le diagnostic précoce afin d'orienter le patient et lui permettre de surmonter les problèmes médicaux et sociaux.

RÉFÉRENCES

1. Rooryck C, Lacombe D. Le syndrome de Bardet-Biedl. *Annales d'Endocrinologie*. 2008 ; 69 : 463-471.
2. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flintner FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet*. 1999;36(6):437-46.
3. Forsythe E, Beales PL: Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2013 ; 21: 8–13.
4. Farag TI, Teebi AS. High incidence of Bardet Biedl syndrome among the Bedouin. *Clin Genet*. 1989; 36: 463-4.
5. Wolf B. Bardet-Biedl syndrome in a Zimbabwean child. *Cent Afr J Med*. 1991;37(10):341-2.
6. Peraldi P, Forcioli Conti N, Plaisant M et al. Cil primaire et différenciation adipocytaire. *Diabète & Métabolisme*. 2013 ; 39(1): A13-4.
7. Dollfus H, Verloes A, Bonneau D et al. Le point sur le syndrome de Bardet Biedl. *J. Fr. Ophtalmol*. 2005 ; 28 (1) : 106-112.
8. Schaefer E, Stoetzel C, Scheidecker S, Geoffroy V et coll. Identification of a novel mutation confirms the implication of IFT172 (BBS20) in Bardet–Biedl syndrome. *Journal of Human Genetics*. 2016 ; 61 : 447-45.
9. Evgeny NS, Evgeny NI. Bardet-Biedl Syndrome. *Mol Syndromol*. 2016;7:62–71.
10. Fieggen K, Milligan C, Henderson B, Esterhuizen AI, Bardet Biedl syndrome in South Africa: A single founder mutation. *S Afr Med. J*. 2016;106 (6 Suppl 1):S72-S74
11. Ingster-Moati I, Rigaudière F, Choltus-de Petigny MC et al. Exploration fonctionnelle visuelle dans le syndrome de Bardet-Biedl. *J. Fr. Ophtalmol*. 2000 ; 23 (8) : 802-8.
12. Maleeha M, Ideke JC, Lamers Schmidts M. et al. Genetic and clinical characterization of Pakistani families with Bardet-Biedl syndrome extends the genetic and phenotypic spectrum www.nature.com/scientificreports/ 6:34764 | DOI: 10.1038/srep34764
13. Felah E, Barbouch S, Harzallah A, Aouidia R, et al. Atteinte rénale au cours du syndrome de Bardet–Biedl. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2016 ; 12(5) : 371.
14. Bonneau D, Lacombe D. Le syndrome de Bardet-Biedl. *Encyclopédie Orphanet*. Octobre 2003: <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-BBS.pdf> 1
15. Schachat AP, Maumene IH. Bardet Biedl syndrome and related disorder. *Arch. ophtalmol*. 1982 ; 100 : 285-8.
16. Nishimura DY, Searby CC, Carmi R, Elbedour K, Maldergem LV et al. Positional cloning of a novel gene on chromosome 16q causing Bardet–Biedl syndrome (BBS2). *Hum Mol Genet*. 2001 ; 10 (8): 865-74.
17. Batouche D, Benatta N, El Halimi K, et coll. Manifestations cliniques de l'hypertension artérielle dans le syndrome de Bardet Biedl chez les adolescents algériens. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2015 ; 64(1) : S52.
18. Forsythe E2, Sparks K, Sunayna Best, Borrows S, and all. Risk Factors for Severe Renal Disease in Bardet–Biedl Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 28: ccc–ccc, 2016. doi: 10.1681/ASN.2015091029
19. Gargah T, Charbi Y, Ben Moussa M, Lakhoua MR. Uropathie et néphropathie dans le syndrome BBS. *La Tunisie Médicale*. 2010 ; 88 (10) : 737 – 741.
20. Harnett JD, Green JS, Cramer BC. The spectrum of renal disease in Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. *N Engl J Med* 1988; 319: 615-18.
21. Uçar B, Yakut A, Kural N, Büyükasik F, Vardareli E. Renal involvement in the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: report of 5 cases. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 31-5.
22. Ozer G, Yüksel B, Süleymanova D and all. Clinical features of Bardet-Biedl syndrome. *Acta Paediatr Jpn*. 1995; 37: 233-6.
23. David A, Bitoun P, Lacombe D, Lambert JC and all. Hydrometrocolpos and polydactyly: a common neonatal presentation of Bardet-Biedl and McKusick-Kaufman syndromes. *J Med Genet*. 1999; 36(8):599-603.
24. Hoffman JD, Jacobson Z, Young TL, Marshall JD, Kaplan P. Familial variable expression of dilated cardiomyopathy in Alström syndrome: a report of four sibs. *Am J Med Genet A*. 2005 May 15; 135(1):96-8.
25. Velizarova R, Ruppert E, Stoll N. Caractérisation de la qualité du sommeil, de la respiration nocturne et du chronotype chez les patients atteints d'un syndrome de Bardet-Biedl. *Médecine du Sommeil*. 2016 ; 13(1) : 47.