

## Le syndrome de Bardet-Biedl

**Auteurs : C. Rooryck<sup>a,b,\*</sup>, D. Lacombe<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup> Laboratoire de génétique humaine, université Victor-Segalen, 33076 Bordeaux cedex, France

<sup>b</sup> Service de génétique médicale, CHU Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

**\*Correspondance : [Caroline.rooryck-thambo@chu-bordeaux.fr](mailto:Caroline.rooryck-thambo@chu-bordeaux.fr) (C. Rooryck).**

**Editeur scientifique : Professeur Philippe Chanson**

**Date de création : Décembre 2008**

Résumé

Définition

Épidémiologie

Description clinique

Étiologie physiopathologie

Diagnostic

Diagnostic différentiel

Prise en charge

Diagnostic anténatal

Conseil génétique

Pronostic

Questions non résolues

Références

### Résumé

Le syndrome de Bardet-Biedl (SBB) est une ciliopathie entraînant une atteinte multiviscérale. Sa prévalence en Europe est de 1/125 000 à 1/175 000. Elle est définie par une combinaison de signes et de symptômes, dont beaucoup ne deviennent manifestes qu'après plusieurs années : une obésité, une rétinopathie pigmentaire, une polydactylie post-axiale, une atteinte de la fonction rénale, un hypogonadisme et des difficultés d'apprentissage. L'expression clinique individuelle est très variable. La plupart des signes sont présents chez une majorité de patients, mais seule la rétinopathie pigmentaire est constante après l'enfance. Il existe de nombreux autres signes cliniques dits mineurs associés de façon moins constante comme le diabète, l'hypertension artérielle, une cardiopathie congénitale ou une maladie de Hirschsprung. À ce large spectre clinique s'associe une grande hétérogénéité génétique avec un mode de transmission principalement autosomique récessif et, parfois, un déterminisme oligogénique. À ce jour, 12 gènes (*BBS1* à *BBS12*) ont été incriminés dans cette affection ; ils codent pour des protéines impliquées dans le développement et la fonction des cils primaires. L'absence ou la dysfonction de ces protéines entraîne une atteinte des cils de certains organes comme le rein ou l'œil. Certains symptômes ne sont cependant pas à ce jour clairement expliqués par l'atteinte ciliaire. Le SBB doit être reconnu car un diagnostic moléculaire est possible. Il permettra un conseil génétique familial et un éventuel diagnostic anténatal. La prise en charge médicale sera multidisciplinaire. Le pronostic vital est lié essentiellement à l'atteinte rénale avec une possible évolution vers l'insuffisance rénale terminale et la transplantation rénale ; le pronostic social est affecté par le handicap visuel (perte progressive de la vision pouvant aller jusqu'à la cécité), par le déficit intellectuel (modéré et inconstant), par le profil comportemental particulier et l'hypomimie et par l'obésité.

## Définition

Le syndrome de Bardet-Biedl (SBB, OMIM 209900) est une ciliopathie héréditaire incluant une atteinte multiviscérale et un déficit intellectuel. Il a été décrit pour la première fois par Bardet en 1920 [1] puis par Biedl en 1922 [2]. Il était autrefois appelé syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl. Le syndrome de Laurence-Moon a ensuite été considéré comme une entité clinique distincte, avec dans ce dernier syndrome présence d'une paraplégie spastique et absence d'obésité ou d'hexadactylie. Des données récentes rendent cette séparation nosologique discutable, puisque la polydactylie n'est présente que chez deux tiers des SBB, et que certains patients mutés dans les gènes impliqués dans le SBB (*BBS1* à *BBS12*) ont des signes pyramidaux. . .

## Épidémiologie

La prévalence du SBB est de 1/125 000 à 1/175 000 pour les populations d'Europe et d'Amérique du Nord. Cependant, dans certaines populations isolées elle peut atteindre 1/17 000 (Bédouins du Koweït) [3], voire 1/13 000 (Terre Neuve) [4].

## Description clinique

Le SBB comprend une atteinte multiviscérale associée à une obésité et à des troubles des apprentissages, avec ou sans déficit intellectuel.

### *Atteinte oculaire*

L'atteinte oculaire inclut principalement une dystrophie rétinienne mixte des cônes et des bâtonnets, associant une rétinite pigmentaire (RP, précoce et quasi constante) et une dégénérescence maculaire (plus rare et souvent plus tardive). Le SBB est l'une de causes les plus fréquentes de rétinite pigmentaire [5] syndromique. Ce signe est quasi constant dans le SBB (plus de 90 % des patients), même s'il existe peut-être un biais de recrutement car c'est le signe principal (avec l'obésité) qui oriente le clinicien vers ce syndrome. La dégénérescence progressive atteint initialement les bâtonnets, en périphérie de la rétine puis les cônes au centre (*rod-cone dystrophy*). Les premiers signes consistent en une perte de la vision nocturne (héméralopie) avec une difficulté d'adaptation à l'obscurité, puis une diminution du champ visuel périphérique vers 5–6 ans (vision en tunnel). Lorsque l'atteinte maculaire est présente, on observe en plus une baisse puis une perte de la vision centrale. Le SBB peut conduire à la cécité avant l'âge de 20 ans. Celle-ci est quasi constante après 30 ans. Les anomalies du fond d'œil sont détectables chez 15 % des enfants de cinq à dix ans [6], alors que les épreuves électriques (électrorétinogramme [ERG]) montrent des résultats anormaux dans la quasi-totalité des cas à partir de cinq ans, même lorsque le fond d'œil est (encore) normal et que l'enfant ne semble se plaindre de rien. Des troubles de la vision des couleurs, plus particulièrement le bleu et le jaune, sont souvent présents (dyschromatopsie). Des variations dans l'âge de survenue et la sévérité des signes ophtalmologiques peuvent cependant exister. Les autres signes ophtalmologiques sont beaucoup plus rares. Ils incluent les troubles de la réfraction (myopie, astigmatisme), la cataracte capsulaire postérieure, le nystagmus, le glaucome, l'atrophie optique, l'œdème et la dégénérescence maculaire [4]. Le pronostic visuel est globalement sévère et il induit des difficultés d'apprentissage et d'adaptation de l'enfant dans son milieu socio-éducatif. Il est donc important de dépister au mieux et au plus tôt cette atteinte oculaire et ne pas hésiter à pratiquer un ERG chez un enfant associant obésité, difficultés d'apprentissage ou déficit intellectuel, polydactylie et/ou anomalies rénales.

### *Obésité*

L'obésité survient précocement, parfois après la première année de vie alors que le poids de naissance est normal, et elle tend à s'aggraver avec le temps. Il peut exister un retard de croissance associé mais le plus souvent l'enfant est de taille normale. L'obésité est plutôt globale chez l'enfant puis elle devient tronculaire chez l'adulte [7]. Elle peut être extrêmement sévère. Elle semble davantage due à une

hyperphagie qu'à des troubles métaboliques. Il a été cependant rapporté des cas de cause centrale hypothalamique avec selle turcique vide [8]. Le *body mass index* (BMI) est en moyenne de 31,5 kg/m<sup>2</sup> chez les hommes et 36,6 kg/m<sup>2</sup> chez les femmes. L'obésité est un signe très fréquent : elle concerne 72 % des patients selon une revue récente de Tobin et Beales [9]. Elle entraîne une morbidité accrue du fait des complications associées, et dont la fréquence semble augmentée, même en l'absence d'obésité franche : intolérance au glucose par insulino-résistance, diabète de type 2, mais aussi dyslipidémie, hypertension artérielle, complications orthopédiques à type de *genu valgum* ou plus rarement épiphysiolyse de hanche, complications respiratoires à type d'asthme à l'effort ou apnées du sommeil, complications endocriniennes. . .

#### *Atteinte rénale*

Il existe une atteinte rénale morphologique et fonctionnelle dans le SBB. Sa fréquence est difficile à évaluer. Elle était autrefois considérée comme peu fréquente mais sa sous-estimation semble liée au fait que l'atteinte parenchymateuse (visible précocement par l'imagerie – parfois même avant la naissance) n'entraîne pas toujours une altération de la fonction rénale, alors que l'altération de la fonction rénale peut survenir sur des reins échographiquement normaux. Les troubles fonctionnels sont progressifs et peuvent ne se manifester qu'à l'âge adulte. Dans la série de Beales *et al.*, 46 % des patients explorés au niveau rénal présentaient des anomalies rénales structurales et seulement 5 % avaient un retentissement fonctionnel au moment de l'examen [10]. Dans une autre étude prospective effectuée sur 38 patients à Terre-Neuve, où le SBB est beaucoup plus fréquent, 96 % des patients présentaient des anomalies rénales structurales à type de lobulation fœtale, des kystes caliciels, des diverticules, des anomalies de la forme des calices et du bassinet ; vingt-cinq pour cent avaient un retentissement fonctionnel [11]. L'atteinte histologique peut inclure des petits reins, une dysplasie tissulaire, avec ou sans kystes parenchymateux [10]. Au niveau fonctionnel, les anomalies tubulo-interstitielles peuvent entraîner un déficit de concentration et d'acidification des urines, une aminoacidurie, qui peut conduire à une insuffisance rénale chronique, à un âge très variable (de la petite enfance à l'âge mûr). Environ 10 à 15 % des patients avec SBB sont candidats à une transplantation rénale. L'atteinte rénale représente la première cause de mortalité dans le SBB. Une agénésie rénale unilatérale, un rein en fer à cheval, des reins ectopiques ou des lithiases rénales sont plus rares. Enfin, Beales *et al.* ont observé un excès de carcinomes rénaux chez les parents porteurs hétérozygotes de mutations BBS (3/180), mais cette donnée n'a pas été confirmée par d'autres équipes [12].

#### *Polydactylie et anomalies des membres*

La polydactylie est présente dans 69 % des cas et consiste habituellement en une hexadactylie post-axiale, qui peut être présente sur les quatre membres dans 21 % des cas, seulement sur les mains dans 9 % des cas et seulement sur les pieds dans 21 % des cas. Les autres anomalies des membres incluent les brachydactylies des mains et/ou des pieds (46 %), les syndactylies souvent des deuxième et troisième doigts (9 %) et une clinodactylie du cinquième doigt [9,10].

#### *Hypogonadisme*

L'hypogonadisme est présent chez 98 % des garçons et se manifeste par une cryptorchidie, un micro-pénis et/ou un retard pubertaire [9]. Les filles présentent des irrégularités du cycle menstruel ou plus rarement une atrésie vaginale avec hydroméetrocolpos à la naissance, ou une hypoplasie des trompes de Fallope. Plusieurs femmes atteintes de SBB ont donné naissance à des enfants alors que seuls deux hommes atteints de SBB ont pu être père biologique [13]. Une origine centrale hypothalamo-hypophysaire de cet hypogonadisme a été suspectée devant son association à une obésité, une petite taille et la présence d'une selle turcique vide dans quelques cas de SBB [8]. Il a été également décrit des atteintes gonadiques primaires, surtout chez les filles. L'étiologie de cet hypogonadisme n'est pas clairement établie dans le SBB.

#### *Déficit intellectuel et troubles du comportement*

Le déficit intellectuel touche moins de 50 % des patients. Il est souvent modéré. Il est à dissocier des troubles cognitifs induits par le handicap visuel. Malgré un QI normal, de très nombreux sujets atteints de SBB ont des difficultés d'apprentissage qui nécessitent un soutien extrascolaire. Elles s'expliquent

en partie par le déficit sensoriel, mais également par les particularités neuropsychiques des patients SBB : une lenteur d'idéation et de réalisation motrice, des troubles du langage expressif [14]. Il existe un spectre large de troubles du comportement incluant une immaturité émotionnelle, des troubles de l'abstraction, des troubles obsessionnels compulsifs, une désinhibition, une hyperactivité [10,15].

#### *Troubles neurologiques*

Les troubles neurologiques incluent une ataxie et des troubles de la coordination chez 40 % des patients avec une marche anormale chez 33 % des patients dans la série de Beales *et al.* et 86 % des patients dans l'étude de Moore *et al.* [5]. Le syndrome cérébelleux serait lié à des anomalies du développement cérébelleux (hypoplasie du cervelet) ou à une dégénérescence secondaire (atrophie), mais cela reste peu documenté du fait du manque d'imagerie cérébrale chez ces patients [16]. Certains patients présentent une spasticité et un syndrome pyramidal peu sévère (cf. syndrome de Laurence-Moon). L'hypotonie des muscles de la face est frappante, et donne aux patients un aspect amimique et figé, qui contribue à leurs difficultés d'insertion sociale.

#### *Autres anomalies*

Il peut exister une surdité de transmission ou une surdité mixte dans 21 % des cas. Des malformations cardiaques congénitales sont présentes dans 7 % des cas et incluent un *situs inversus*, une persistance du canal artériel, des cardiomyopathies, une hypertrophie ventriculaire gauche ou une sténose aortique [9,10].

Une dysmorphie faciale peut être présente. Elle reste discrète. On rapporte un front proéminent, un rétrécissement bitemporal, un hypertélorisme, des fentes palpébrales orientées en bas et en dehors, un ptosis, des yeux enfoncés dans les orbites, un élargissement de la racine du nez, des narines antérieures, un philtrum long, un palais ogival [5,9,10]. Une brachycéphalie est fréquente.

On peut également observer un diabète non-insulino dépendant, un diabète insipide néphrogénique, une hypertension artérielle, une fibrose hépatique avec ou sans retentissement fonctionnel, des anomalies de la dentition à type d'encombrement, de mal-occlusion ou d'hypoplasie de l'émail, une atrésie anale, un asthme, une anosmie ou une maladie de Hirschprung [9,17].

## **Étiologie/physiopathologie**

Le SBB est une ciliopathie, c'est-à-dire une affection liée à une atteinte des cils primitifs. Le cil est une protrusion cellulaire présente à la surface de la plupart des cellules eucaryotes. Il est composé d'un axonème formé de neuf doublets de micro-tubules périphériques autour d'un cœur central qui contient ou non deux microtubules centraux (axonème 9 + 0 ou 9 + 2) et il est couvert d'une membrane plasmique qui s'étend de la surface cellulaire vers l'espace extracellulaire. Les cils 9 + 2 sont mobiles, tandis que les cils 9 + 0 sont immobiles, ces derniers sont appelés cils primitifs. À sa base, le cil possède un corpuscule basal formé de neuf triplets de microtubules. Il existe un transport intraflagellaire (*intraflagellar transport protein* [IFT]) le long de l'axonème, grâce à plusieurs types de complexes de protéines. Près du corpuscule basal, se situe le centrosome entouré par du matériel péricentriolaire qui sert de centre de formation pour les microtubules (Fig. 1). Chez les mammifères, les cils mobiles 9 + 2 sont présents en grand nombre à la surface de certains types cellulaires, ils ondulent et sont impliqués dans le mouvement fluide et cellulaire. Les cils primitifs sont au contraire des organites uniques et immobiles à la surface cellulaire. Présents sur la majorité des cellules de l'organisme, ils ont une fonction d'organite sensoriel spécialisé. Ils ont un rôle de capteur d'informations sensorielles (chimique ou mécanique), qu'ils relayent et coordonnent au sein de différentes voies de signalisation cellulaires (voie de Sonic Hedgehog, voie non canonique WNT de polarité planaire cellulaire) [18], critiques dans le développement embryonnaire et postnatal et également dans le maintien de la fonction cellulaire et de l'homéostasie. Il existe plus de 1300 protéines ciliaires.

Chez l'homme, le SBB est génétiquement très hétérogène puisqu'il est la conséquence de mutations dans 12 gènes : *BBS1* à *BBS12*. Les protéines BBS sont localisées au niveau du complexe cil/corpuscule basal/centrosome et fonctionnent dans des processus cellulaires basés sur les microtubules [18]. *BBS4*, *BBS6* et *BBS8* s'associent avec *pericentriolar material protein 1* (*PCM1*), une protéine du centrosome impliquée dans la réplication centriolaire [19–21]. Cet assemblage avec *PCM1* n'est

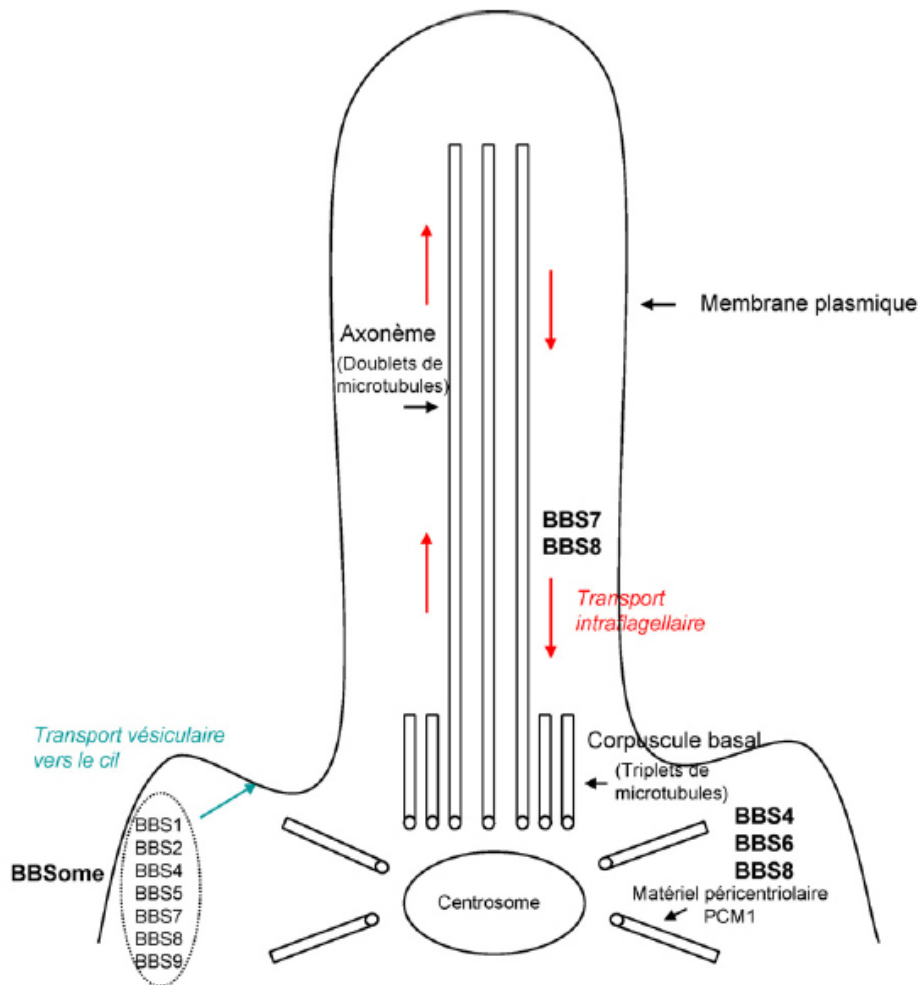


Fig. 1. Schéma de la structure d'un cil primitif et localisation de différentes protéines BBS.

pas présent dans toutes les cellules, ce qui expliquerait le phénotype spécifique de certains types cellulaires dans cette maladie [18]. BBS6, BBS10 et BBS12 sont des protéines *chaperones-like* de type II ayant une forte interaction entre elles au niveau génétique : leur suppression combinée chez le poisson zèbre (*Danio rerio*) entraîne un phénotype beaucoup plus sévère que celui provoqué par la suppression d'une seule des trois protéines [22,23]. Sept des protéines BBS les plus conservées dans l'évolution (BBS1, 2, 4, 5, 7, 8, 9) forment un complexe stable appelé BBSome, impliqué dans le transport vésiculaire vers le cil. Les protéines BBS7 et BBS8 sont impliquées dans le transport intraflagellaire du cil et sont requises pour la localisation normale de certaines protéines IFT chez *C. Elegans* [19,24]. La protéine BBS11 est une ubiquitine ligase E3 [25] (Tableau 1).

Dans le rein, le mécanisme de formation des kystes serait dû à la combinaison de plusieurs facteurs incluant une augmentation de la prolifération cellulaire, la perte de polarité cellulaire et de différenciation, et les niveaux de  $Ca^{2+}$  intracellulaire [18,26]. Chez les souris mutantes *Bbs2* et *Bbs4*, la dégénérescence rétinienne résulte de la diminution du transport antérograde de rhodopsine à travers le cil des photorécepteurs, ce qui provoque une accumulation dans le corps cellulaire entraînant la mort cellulaire [27]. Les mêmes anomalies sont observées dans les photorécepteurs des souris avec des protéines IFT mutantes, indiquant que les protéines BBS interagissent avec les protéines IFT dans certains types cellulaires [28]. L'anosmie résulte elle aussi, chez les souris mutantes *Bbs2* et *Bbs4*, de la déplétion des protéines olfactives de la couche ciliaire des neurones olfactifs et de l'accumulation de ces protéines dans les corps cellulaires [29]. Les cils olfactifs de ces souris mutantes sont aussi dépourvus de microtubules stables [18].



Tableau 1  
Localisation chromosomique des gènes *BBS*, fonctions et localisations des protéines *BBS*.

Gène	Localisation chromosomique	Localisation cellulaire	Fonction probable
<i>BBS1</i>	11q13	Corpuscule basal/cil	Fonctionnement ciliaire
<i>BBS2</i>	16q21	Corpuscule basal/cil	Fonctionnement ciliaire
<i>BBS3</i>	3q11.2	Corpuscule basal/cil	Trafic vésiculaire
<i>BBS4</i>	15q22.3	Centrosome/corpuscule basal	Transport PCMI
<i>BBS5</i>	2q31	Corpuscule basal/cil	Fonctionnement ciliaire
<i>BBS6</i>	20p12	Centrosome/corpuscule basal	Chaperone II
<i>BBS7</i>	4q27	Corpuscule basal/cil	Transport intraflagellaire
<i>BBS8</i>	14q32.11	Corpuscule basal/cil	Transport intraflagellaire
<i>BBS9</i>	7p14.3	Inconnue	Inconnue
<i>BBS10</i>	12q21.2	Inconnue	Chaperone II
<i>BBS11</i>	9q33.1	Inconnue	Ubiquitine ligase E3
<i>BBS12</i>	4q27	Inconnue	Chaperone II

### Diagnostic (critères ; méthodes)

L'âge moyen de diagnostic du SBB est de neuf ans. Le diagnostic peut être soupçonné avant la naissance (association polydactylie + reins hyperéchogènes), dans les premiers mois (polydactylie et obésité précoce), mais il est difficile à affirmer tant que les anomalies de l'ERG ne sont pas présentes. Le diagnostic est souvent retardé lorsque les signes clés (obésité, polydactylie) font défaut. Le diagnostic reste un diagnostic clinique. Dans trois quarts des cas environ, il peut être confirmé sur le plan moléculaire.

#### *Diagnostic clinique*

Le diagnostic clinique du SBB se fait par l'association de quatre critères majeurs ou de trois critères majeurs et deux critères mineurs d'après Beales *et al.* [10] (Tableau 2). Les critères majeurs comprennent l'obésité, la dystrophie rétinienne, la polydactylie, les anomalies rénales et l'hypogonadisme chez les garçons. Les critères mineurs incluent le retard ou trouble de langage, le retard de développement, les autres anomalies ophtalmologiques (strabisme, astigmatisme, cataracte), l'ataxie et les troubles de la coordination, les autres anomalies des extrémités (brachydactylie, syndactylie), le diabète (insipide néphrogénique ou sucré), la spasticité, la fibrose hépatique, les cardiopathies congénitales ou l'hypertrophie ventriculaire gauche, les anomalies dentaires incluant l'encombrement, l'hypodontie, le palais ogival [10,13].

#### *Diagnostic moléculaire*

Des études de liaison familiales ont depuis longtemps suggéré une hétérogénéité génétique du SBB. Le premier gène, *BBS6*, fut identifié en 2000 et est aussi appelé *MKKS* (dont les mutations sont aussi responsables du syndrome McKusick-Kaufmann). Les trois premiers gènes identifiés (*BBS6*, *BBS2*,

*BBS4*) ne partageaient aucune similarité et ont été mis en évidence par clonage positionnel. C'est l'identification du gène *BBS8* qui a permis d'inclure le SBB dans la famille des ciliopathies [19]. Depuis, de nombreux autres gènes ont été clonés et à ce jour le diagnostic moléculaire comprend l'analyse

Tableau 2  
Critères diagnostiques pour le Syndrome de Bardet-Biedl [9,10].

	Critères diagnostiques	Fréquence (%)
Critères majeurs	Rétinite pigmentaire	93
	Polydactylie post-axiale	69
	Obésité	72
	<i>Difficultés d'apprentissage</i>	62
	Hypogonadisme (garçon)	98
	Anomalies rénales	24 <sup>a</sup>
Critères mineurs	Retard ou trouble du langage	54
	Retard de développement	50
	<i>Brachydactylie, syndactylie</i>	54
	Ataxie, troubles de la coordination	40
	Troubles du comportement	33
	Anomalies dentaires (encombrement, hypodontie)/palais ogival	27
	Surdité	21
	Malformation cardiaque/ hypertrophie ventriculaire gauche	7
	Autres anomalies ophtalmologiques (astigmatisme, strabisme, cataracte)	7
	Diabète sucré	6
	Fibrose hépatique	?
	Polyurie/polydipsie (diabète insipide néphrogénique)	?
	Maladie de Hirschprung	?
	Anosmie	~60 <sup>b</sup>

En italique : critères absents de la publication de Tobin et Beales en 2007 [9].

<sup>a</sup> Seuls 52 % des patients ont eu une exploration rénale.

<sup>b</sup> D'après Kulaga et al., 2004 [29].

de 12 gènes *BBS*. Ces gènes sont répartis sur l'ensemble du génome : *BBS1* en 11q13, *BBS2* en 16q21, *BBS3* en 3q11.2, *BBS4* en 15q22.3, *BBS5* en 2q31, *BBS6* en 20p12, *BBS7* en 4q27, *BBS8* en 14q32.11, *BBS9* en 7p14.3, *BBS10* en 12q21.2, *BBS11* en 9q33.1, et *BBS12* en 4q27. Ces gènes sont mutés dans 70 à 80 % des familles SBB [23]. À ce jour, la proportion de mutation pour chaque gène varie en fonction de la population d'origine, ce qui induit des stratégies d'analyse moléculaire selon les origines. Parmi les Caucasiens, *BBS1* et *BBS10* sont les deux gènes majeurs impliqués dans 45 à 50 % des cas. Le gène *BBS1* est muté chez environ 24% des patients européens mais reste peu muté dans les autres populations, le gène *BBS10* est muté dans 21 % des familles avec une mutation prédominante chez les Européens (insertion d'une base aboutissant à un codon STOP prématuré, 46 % des *BBS10*) [30]. Les mutations dans les autres gènes connus ont surtout été retrouvées chez les non Caucasiens, chacune concernant au maximum 5 % des patients. Dans environ 20 % des familles SBB aucune mutation n'a été identifiée, indiquant qu'il existe sans doute des gènes *BBS* non encore découverts (Fig. 2).

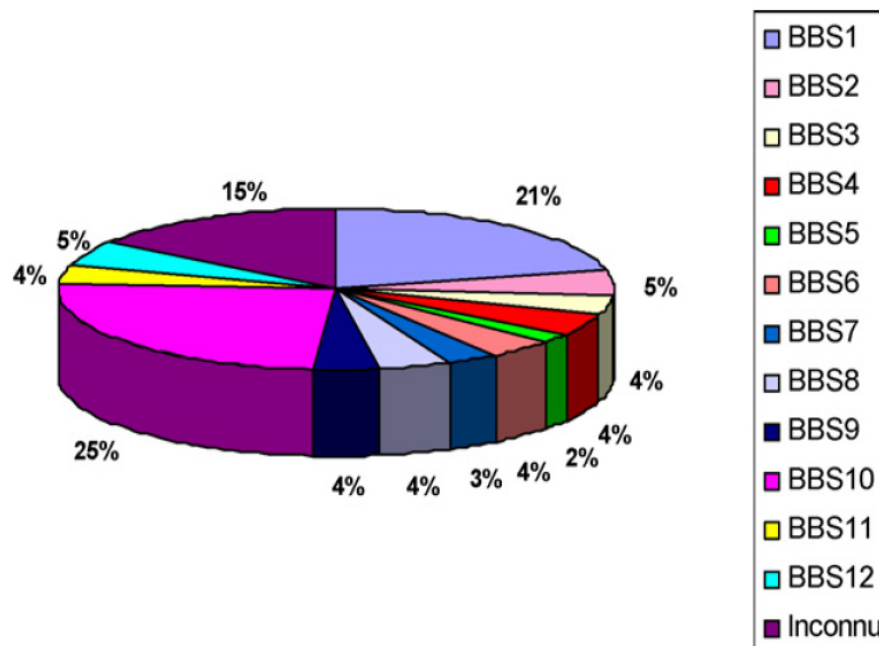


Fig. 2. Répartition des mutations dans les gènes *BBS1* à *BBS12*.

Son mode de transmission est habituellement autosomique récessif (les deux allèles d'un gène sont tous les deux mutés), mais il existe une minorité de cas d'oligogénisme (ou digénisme triallélique) : pour être malade, il faut être porteur de trois mutations, deux sur les deux allèles d'un gène (comme dans toute maladie récessive) et une troisième à l'état hétérozygote dans un deuxième gène. [31–33].

Les mutations hétérozygotes du deuxième gène modifient le phénotype (gènes modificateurs avec variation d'expressivité) ou plus encore, sont nécessaires à l'apparition du phénotype (hérédité triallélique). Ces différents cas de figure ont été observés pour BBS1, BBS2, BBS4, BBS6 et BBS7 [31,32,34–36].

### Diagnostic différentiel

Le syndrome d'Alström (OMIM 203800), autosomique récessif, associe classiquement RP, obésité, néphropathie, diabète de type 2 et cardiomyopathie dilatée, mais il peut aussi entraîner hypertension, asthme et déficit intellectuel. Il est dû à des mutations dans le gène *ALMS1*. Contrairement au SBB, il n'y a pas de polydactylie, et le déficit visuel lié à la rétinopathie est plus précoce.

Le syndrome de Meckel-Gruber (OMIM 249000) est la ciliopathie la plus sévère, associant des kystes rénaux et hépatiques, une polydactylie, des malformations du système nerveux central à type d'encéphalocèle occipitale ou d'hydrocéphalie. Il existe, une grande hétérogénéité génétique dans ce syndrome (gènes *MKS1*, *MKS3*, *TMEM67*, *RPGRIP1L*, *NPHP6*). Une étude faite sur 13 cas anténataux suspects de syndrome de Meckel ou Meckel-like a identifié six cas avec deux mutations dans des gènes *BBS* et trois cas avec une seule mutation [37]. À ce titre, on pourrait dire que le syndrome de Meckel est la forme sévère, sublétales ou létale du BBS. Notons que certains gènes mutés dans le syndrome de Meckel n'ont pas été (à ce jour) impliqués dans le SBB, et réciproquement.

Enfin, le syndrome McKusick-Kaufmann (OMIM 236700) associe un hydrométrocolpos et une polydactylie post-axiale. En période néonatale, il semble difficile à distinguer du SBB et ce jusqu'à l'âge de cinq ans selon certains auteurs [38].



Les autres ciliopathies ne posent en général pas de problème de diagnostic différentiel, même s'ils présentent des atteintes multiviscérales dont certains signes sont communs au SBB. Il existe en réalité, au sein des ciliopathies, un continuum phénotypique entre les formes « mono-symptomatiques », comme le syndrome de Joubert ou la néphronoptise, et les formes complexes (SBB, syndromes Meckel, COACH, Jeune). Les relations génotype-phénotype y sont complexes : certains gènes sont préférentiellement associés à une forme clinique, d'autres sont mutés dans plusieurs formes distinctes. Inversement, un phénotype est habituellement associé à plusieurs gènes. . .

### Prise en charge

La prise en charge est multidisciplinaire du fait de l'atteinte multiviscérale présente dans le SBB.

L'ophtalmologiste surveille l'apparition et l'évolution de la RP [5]. L'évaluation de la vision chez l'enfant à l'âge non verbal est difficile. Il existe des échelles d'acuité visuelle à partir de deux ans. Pour qu'un diagnostic de RP puisse être établi, il est indispensable de pratiquer divers examens. L'ERG est l'examen le plus important au moment du diagnostic, mais il est peu utile pour le suivi d'une RP avérée : il permet d'évaluer l'activité des bâtonnets et des cônes, et ses altérations sont plus précoces que celles observées au fond d'œil. Si l'ERG est anormal, le bilan sera complété par une mesure du champ visuel central et périphérique au moyen du périmètre de Goldmann, une étude de l'adaptation à l'obscurité (adaptométrie), et, en cas de scotome central, une angiographie à la fluorescéine. Le fond d'œil permet de rechercher l'apparition progressive des petits dépôts pigmentés de rétine qui donnent le nom à la maladie. L'étude du champ visuel met en évidence les scotomes du champ visuel périphérique et, en cas d'atteinte maculaire, la taille du scotome central. La fusion des scotomes périphériques explique l'impression de vision « en tunnel ». Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement permettant de guérir de la RP. Quelques précautions peuvent ralentir la progression de la maladie. Le port de verres protecteurs et filtrants adaptés, le port d'un chapeau à visière, protégeant de la luminosité et des rayons ultraviolets est recommandé. Leur but est surtout de diminuer la sensation d'éblouissement. Il est également conseillé d'éviter les expositions au soleil sans cette protection (mer, montagne). Un apport en vitamine A et E pourrait ralentir l'altération des cônes et bâtonnets mais cela reste contesté par certains professionnels. Une rééducation précoce et une réadaptation aux troubles de la vision sont recommandées et seront pratiquées par une équipe spécialisée en orthoptie. Lorsque la vision centrale baisse, on peut proposer des aides optiques comme des lunettes grossissantes, des loupes, des télescopes, des aides non-optiques comme des livres à gros caractères, des montres parlantes, cadrans de téléphone à gros caractères par exemple, ou enfin des aides électroniques comme des dispositifs de lecture informatisés intégrés. En cas de handicap visuel important, l'enfant sera pris en charge dans un établissement spécialisé pour malvoyants.

La prise en charge de l'atteinte rénale comprend la surveillance de la fonction rénale par la biologie sanguine (urée, créatinine, clairance de la créatinine, électrolytes) et urinaire (protéinurie, glycosurie, pH, électrolytes). L'altération la plus précoce est habituellement la perte du pouvoir de concentration qui se mesure par l'osmolarité des urines du matin. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue progressivement. L'échographie rénale, le scanner ou, éventuellement, l'IRM, permettent de mesurer le volume rénal total et la part occupée par les kystes. Un kyste douloureux peut bénéficier d'une évacuation par ponction ou par chirurgie si le traitement antalgique n'est pas suffisant. En cas d'insuffisance rénale chronique terminale, outre la dialyse, on peut proposer une transplantation rénale. On surveille également l'apparition d'une hypertension artérielle [40] à traiter plus volontiers par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Le traitement précoce de l'HTA permet d'éviter les complications cardiovasculaires et peut-être de ralentir la dégradation de la fonction rénale.

En ce qui concerne l'obésité, des mesures diététiques et une éducation du patient doivent être mis en place précocement afin de prévenir les complications. Il est important de manger équilibré et de pratiquer une activité physique. Les régimes diététiques sont généralement peu efficaces mais peuvent être proposés ainsi que des médicaments anorexigènes, en l'absence de contre-indications. Les complications de l'obésité, à type de diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie seront traités à l'aide de mesures hygiéno-diététiques puis souvent à l'aide de traitements médicamenteux.

Les hexadactylies ou syndactylies, de même que certaines malformations génitales (cloison vaginale chez la petite fille), ou les malformations cardiaques pourront généralement bénéficier d'un traitement chirurgical.

Le retard pubertaire et le retard de croissance pourront être traités à l'aide de traitements hormonaux substitutifs.

Le développement psychomoteur de l'enfant sera évalué par un pédiatre ou un généticien en tenant compte de son handicap visuel. En cas de troubles de l'apprentissage importants, l'enfant pourra être pris en charge dans un institut médico-éducatif. Une rééducation orthophonique est souvent nécessaire pour améliorer le langage. Un dépistage des troubles de l'audition est également important et, en cas de surdité, un appareillage sera proposé.

Une prise en charge psychologique est très utile afin de dépister d'éventuels troubles du comportement, puis afin d'optimiser l'insertion socioprofessionnelle et d'apprendre à vivre avec une maladie progressive pouvant aboutir à des handicaps sévères.

### **Diagnostic anténatal**

Il est parfois possible de détecter à l'échographie anténatale des anomalies rénales avec des reins hyperéchogènes et une hexadactylie [39]. Lorsqu'une interruption médicale de grossesse est envisagée par un couple qui a déjà un enfant atteint, un diagnostic moléculaire prénatal pourra être proposé, sur l'ADN extrait des villosités choriales à partir de la 11<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA) ou du liquide amniotique à partir de la 14<sup>e</sup> SA, si les mutations sont bien identifiées au préalable sur un ou plusieurs gènes dans la famille concernée.

### **Conseil génétique**

Le généticien explique aux parents le mode de transmission de la maladie, les risques encourus par les membres de la famille, les possibilités du dépistage anténatal et les options de prise en charge qui s'offrent à eux.

Le mode d'hérédité est le plus souvent autosomique récessif avec un risque de récurrence de 25 % lors d'une prochaine grossesse. Dans les cas plus rares d'hérédité triallélique avérée, le risque de récurrence dans la fratrie est de 1/8.

Enfin, le phénotype pourrait être aggravé (ou atténué) par d'autres mutations, touchant des gènes dits « modificateurs » [22,34,40]. Ce domaine reste mal connu, mais doit rester à l'esprit du généticien : le conseil génétique pour le SBB demeure un point difficile dont les éléments pourraient évoluer au fil du temps en fonction des connaissances sur ces gènes modificateurs et les phénotypes correspondants. À l'heure actuelle, il n'y a pas de corrélation génotype/phénotype pour les différents gènes impliqués (ni, pour un gène donné, en fonction des mutations – à l'exception de celles responsables du syndrome McKusick-Kaufmann). Cela s'explique sans doute pour une bonne partie par le fait que les différentes protéines dont les mutations aboutissent à un SBB coopèrent au sein d'un même processus cellulaire et ont le même profil d'expression tissulaire.

### **Pronostic**

Le pronostic vital est lié à l'atteinte rénale. Le SBB est une des principales causes génétiques d'insuffisance rénale chronique et de dialyse.

Dans la RP, la perte de la vision est progressive. La personne atteinte doit donc adapter ses habitudes quotidiennes à ses capacités visuelles. L'atteinte de la vision peut avoir un retentissement important sur la vie des enfants, en particulier sur leur scolarité qui, parfois, ne peut se poursuivre en milieu scolaire ordinaire. L'orientation professionnelle devra également être adaptée aux capacités visuelles. La RP est généralement incompatible avec la conduite automobile. L'évolution de la RP est en général

sévère, avec une cécité légale (acuité visuelle < 1/20) avant 30 ans dans la majorité des cas.

### Questions non résolues, état de la recherche

Vingt pour cent des SBB ne sont mutés pour aucun des 12 gènes connus. Des études récentes suggèrent l'existence d'au moins 17 gènes BBS [40,41]. L'étude de nouvelles grandes familles par analyses de liaison ou approche d'homozygotie par filiation dans les familles consanguines (*autozygosity mapping*) pourrait mener à l'identification de nouveaux *loci*.

La recherche de nouveaux gènes s'appuie sur plusieurs stratégies. Une première voie consiste à étudier systématiquement des gènes dont la structure est apparentée à celle de gènes déjà impliqués (comme par exemple les protéines chaperones de type II). Cette approche n'a pas permis d'identifier de nouveaux candidats pour l'instant [23]. Une autre voie est issue de la biologie cellulaire. Elle passe par l'isolation et la caractérisation de nouveaux partenaires des protéines BBS (par exemple par des techniques de double hybride sur la levure et analyses de co-immunoprécipitations [42]). À ce jour, aucun nouveau gène n'a été identifié par ces approches, cependant prometteuses.

### Références

- [1] Bardet G. Sur un syndrome d'obésité congénitale avec polydactylie et rétinite pigmentaire (contribution à l'étude des formes cliniques de l'obésité hypophysaire). Paris: Thesis; 1920.
- [2] Biedl A. Ein geschwisterpaar mit adiposo-geneitaler dystrophie. Dtsch Med Wochenschr 1922;48:1630.
- [3] Farag TI, Teebi AS. High incidence of Bardet Biedl syndrome among the Bedouin. Clin Genet 1989;36:463–4.
- [4] Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G, *et al.* The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. N Engl J Med 1989;321:1002–9.
- [5] Moore SJ, Green JS, Fan Y, Bhogal AK, Dicks E, Fernandez BA, *et al.* Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: a 22-year prospective, population-based, cohort study. Am J Med Genet A 2005;132:352–60.
- [6] Tauber M, Lacombe D. Syndromes génétiques avec obésité. In: Basdevant A, Guy-Grand B, editors. Médecine de l'obésité. Paris: Flammarion; 2003. p. 313–8.
- [7] Dollfus H, Verloes A, Bonneau D, Cossee M, Perrin-Schmitt F, Brandt C, *et al.* Update on Bardet-Biedl syndrome. J Fr Ophtalmol 2005;28:106–12.
- [8] Soliman AT, Rajab A, Al Salmi I, Asfour MG. Empty sellae, impaired testosterone secretion, and defective hypothalamic-pituitary growth and gonadal axes in children with Bardet-Biedl syndrome. Metabolism 1996;45:1230–4.
- [9] Tobin JL, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome: beyond the cilium. Pediatr Nephrol 2007;22:926–36.
- [10] Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. J Med Genet 1999;36:437–46.
- [11] O'Dea D, Parfrey PS, Harnett JD, Hefferton D, Cramer BC, Green J. The importance of renal impairment in the natural history of Bardet-Biedl syndrome. Am J Kidney Dis 1996;27:776–83.
- [12] Beales PL, Reid HA, Griffiths MH, Maher ER, Flinter FA, Woolf AS. Renal cancer and malformations in relatives of patients with Bardet-Biedl syndrome. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1977–85.
- [13] Katsanis N, Lupski JR, Beales PL. Exploring the molecular basis of Bardet-Biedl syndrome. Hum Mol Genet 2001;10:2293–9.
- [14] Beales PL, Katsanis N, Lewis RA, Ansley SJ, Elcioglu N, Raza J, *et al.* Genetic and mutational

analyses of a large multiethnic Bardet-Biedl cohort reveal a minor involvement of BBS6 and delineate the critical intervals of other loci. *Am J Hum Genet* 2001;68:606–16.

[15] Barnett S, Reilly S, Carr L, Ojo I, Beales PL, Charman T. Behavioural phenotype of Bardet-Biedl syndrome. *J Med Genet* 2002;39:e76.

[16] Rooryck C, Pelras S, Chateil JF, Cances C, Arveiler B, Verloes A, *et al.* Bardet-biedl syndrome and brain abnormalities. *Neuropediatrics* 2007;38:5–9.

[17] Lorda-Sanchez I, Ayuso C, Ibanez A. Situs inversus and hirschsprung disease: two uncommon manifestations in Bardet-Biedl syndrome. *Am J Med Genet* 2000;90:80–1.

[18] Bisgrove BW, Yost HJ. The roles of cilia in developmental disorders and disease. *Development* 2006;133:4131–43.

[19] Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE, Hill J, Hoskins BE, Leitch CC, *et al.* Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 2003;425:628–33.

[20] Kim JC, Badano JL, Sibold S, Esmail MA, Hill J, Hoskins BE, *et al.* The Bardet-Biedl protein BBS4 targets cargo to the pericentriolar region and is required for microtubule anchoring and cell cycle progression. *Nat Genet* 2004;36:462–70.

[21] Kim JC, Ou YY, Badano JL, Esmail MA, Leitch CC, Fiedrich E, *et al.* MKKS/BBS6, a divergent chaperonin-like protein linked to the obesity disorder Bardet-Biedl syndrome, is a novel centrosomal component required for cytokinesis. *J Cell Sci* 2005;118:1007–20.

[22] Badano JL, Leitch CC, Ansley SJ, May-Simera H, Lawson S, Lewis RA, *et al.* Dissection of epistasis in oligogenic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 2006;439:326–30.

[23] Stoetzel C, Muller J, Laurier V, Davis EE, Zaghoul NA, Vicaire S, *et al.* Identification of a novel BBS gene (BBS12) highlights the major role of a vertebrate-specific branch of chaperonin-related proteins in Bardet-Biedl syndrome. *Am J Hum Genet* 2007;80:1–11.

[24] Blacque OE, Reardon MJ, Li C, McCarthy J, Mahjoub MR, Ansley SJ, *et al.* Loss of *C. elegans* BBS-7 and BBS-8 protein function results in cilia defects and compromised intraflagellar transport. *Genes Dev* 2004;18:1630–42.

[25] Chiang AP, Beck JS, Yen HJ, Tayeh MK, Scheetz TE, Swiderski RE, *et al.* Homozygosity mapping with SNP arrays identifies TRIM32, an E3 ubiquitin ligase, as a Bardet-Biedl syndrome gene (BBS11). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:6287–92.

[26] Boletta A, Germino GG. Role of polycystins in renal tubulogenesis. *Trends Cell Biol* 2003;13:484–92.

[27] Nishimura DY, Fath M, Mullins RF, Searby C, Andrews M, Davis R, *et al.* Bbs2-null mice have neurosensory deficits, a defect in social dominance, and retinopathy associated with mislocalization of rhodopsin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:16588–93.

[28] Pazour GJ, Baker SA, Deane JA, Cole DG, Dickert BL, Rosenbaum JL, *et al.* The intraflagellar transport protein, IFT88, is essential for vertebrate photoreceptor assembly and maintenance. *J Cell Biol* 2002;157: 103–13.

[29] Kulaga HM, Leitch CC, Eichers ER, Badano JL, Lesemann A, Hoskins BE, *et al.* Loss of BBS proteins causes anosmia in humans and defects in olfactory cilia structure and function in the mouse. *Nat Genet* 2004;36:994–8.

[30] Stoetzel C, Laurier V, Davis EE, Muller J, Rix S, Badano JL, *et al.* BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus. *Nat Genet* 2006;38:521–4.

[31] Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, Eichers ER, Lewis RA, Hoskins BE, *et al.* Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science* 2001;293:2256–9.

[32] Beales PL, Badano JL, Ross AJ, Ansley SJ, Hoskins BE, Kirsten B, *et al.* Genetic interaction of BBS1 mutations with alleles at other BBS loci can result in non-Mendelian Bardet-Biedl syndrome. *Am*

J Hum Genet 2003;72:1187–99.

[33] Katsanis N. The oligogenic properties of Bardet-Biedl syndrome. Hum Mol Genet 2004;13:R65–71 [Spec No 1].

[34] Badano JL, Kim JC, Hoskins BE, Lewis RA, Ansley SJ, Cutler DJ, *et al.* Heterozygous mutations in BBS1, BBS2 and BBS6 have a potential epistatic effect on Bardet-Biedl patients with two mutations at a second BBS locus. Hum Mol Genet 2003;12:1651–9.

[35] Katsanis N, Eichers ER, Ansley SJ, Lewis RA, Kayserili H, Hoskins BE, *et al.* BBS4 is a minor contributor to Bardet-Biedl syndrome and may also participate in triallelic inheritance. Am J Hum Genet 2002;71:22–9.

[36] Badano JL, Ansley SJ, Leitch CC, Lewis RA, Lupski JR, Katsanis N. Identification of a novel Bardet-Biedl syndrome protein, BBS7, that shares structural features with BBS1 and BBS2. Am J Hum Genet 2003;72:650–8.

[37] Karmous-Benailly H, Martinovic J, Gubler MC, Sirot Y, Clech L, Ozilou C, *et al.* Antenatal presentation of Bardet-Biedl syndrome may mimic Meckel syndrome. Am J Hum Genet 2005;76:493–504.

[38] Slavotinek AM, Biesecker LG. Phenotypic overlap of McKusick-Kaufman syndrome with Bardet-Biedl syndrome: a literature review. Am J Med Genet 2000;95:208–15.

[39] Cassart M, Eurin D, Didier F, Guibaud L, Avni EF. Antenatal renal sonographic anomalies and post-natal follow-up of renal involvement in Bardet-Biedl syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;24:51–4.

[40] Laurier V, Stoetzel C, Muller J, Thibault C, Corbani S, Jalkh N, *et al.* Pit-falls of homozygosity mapping: an extended consanguineous Bardet-Biedl syndrome family with two mutant genes (BBS2, BBS10), three mutations, but no triallelism. Eur J Hum Genet 2006;14:1195–203.

[41] Nishimura DY, Swiderski RE, Searby CC, Berg EM, Ferguson AL, Hen-nekam R, *et al.* Comparative genomics and gene expression analysis identifies BBS9, a new Bardet-Biedl syndrome gene. Am J Hum Genet 2005;77:1021–33.

[42] Oeffner F, Moch C, Neundorf A, Hofmann J, Koch M, Grzeschik KH. Novel interaction partners of Bardet-Biedl syndrome proteins. Cell Motil Cytoskeleton 2008;65:143–55.

*Annales d'Endocrinologie 2008, 69 : 463-471*