

Le point sur le syndrome de Bardet-Biedl

H. Dollfus (1), A. Verloes (2), D. Bonneau (3), M. Cossée (4), F. Perrin-Schmitt (4), C. Brandt (5), J. Flament (6), J.-L. Mandel (4)

(1) Service de Génétique Médicale, CHU Hautepierre, Strasbourg.

(2) Service de Génétique, Hôpital Robert Debré, Paris.

(3) Service de Génétique, Centre Hospitalier Universitaire, Angers.

(4) Laboratoire de Génétique, Faculté de Médecine, Strasbourg.

(5) Centre d'Investigation Clinique, Hôpital Civil, Strasbourg.

(6) Clinique Ophtalmologique, Hôpital Civil, Strasbourg.

Correspondance : H. Dollfus, Fédération de Génétique, Service de Génétique Médicale, Hôpital de Hautepierre, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France.

E-mail : Helene.Dollfus@chru-strasbourg.fr

Reçu le 19 décembre 2003. Accepté le 15 avril 2004.

Update on Bardet-Biedl syndrome

H. Dollfus, A. Verloes, D. Bonneau, M. Cossée, F. Perrin-Schmitt, C. Brandt, J. Flament, J.-L. Mandel

J. Fr. Ophtalmol., 2005; 28, 1: 106-112

Until recently, Bardet-Biedl syndrome was considered as a classic autosomal recessive condition. The disorder is defined by the association of the following clinical features: retinitis pigmentosa, polydactyly, obesity, hypogonadism, and possible mental retardation. This syndrome leads to multiple handicaps (visual impairment, complications of obesity, kidney failure, endocrine dysfunction). This condition, apparently clearly defined from a clinical point of view, appears to be genetically heterogenous. To date, six different genes have been identified: *BBS1*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS6*, *BBS7* and *BBS8*. Interestingly, this condition has recently been linked to a failure of cellular ciliogenesis. Moreover, this disorder is characterized by an additional degree of complexity, as it is the first example of triallelic inheritance described in human beings. However, this new finding appears to be less frequent than expected in this syndrome.

Key-words: Bardet-Biedl syndrome, retinitis pigmentosa, ciliogenesis, triallelism.

Le point sur le syndrome de Bardet-Biedl

Considéré jusqu'à présent comme un syndrome de transmission autosomique récessive classique, le syndrome de Bardet-Biedl (SBB) se définit cliniquement par l'association d'une rétinopathie pigmentaire, d'une polydactylie, d'une obésité, d'un hypogonadisme et d'un retard mental. La diversité des atteintes systémiques définissant ce syndrome est source de plusieurs handicaps (malvoyance ou cécité, retard mental et obésité) et d'une morbidité complexe (complications de l'obésité, insuffisance rénale, troubles endocriniens divers). Cette affection a priori clairement définie sur le plan clinique, s'est récemment révélée être très hétérogène sur un plan génétique puisque à ce jour sept gènes sont identifiés : *BBS1*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS5*, *BBS6*, *BBS7* et *BBS8*. L'hypothèse d'une maladie liée au cytosquelette cellulaire et plus précisément à la ciliogénèse a très récemment été proposée par une équipe anglo-saxonne. De plus, l'hétérogénéité génétique atteint désormais un degré de complexité supplémentaire et inattendu car le SBB est le premier exemple rapporté d'hérédité dite « triallélique » chez l'homme. Cependant, cette notion d'hérédité triallélique semble moins fréquente qu'initialement annoncée.

Mots-clés : Syndrome de Bardet-Biedl, rétinite pigmentaire, tri allélisme, cil connecteur.

INTRODUCTION

Décrit pour la première fois en France en 1920 dans le cadre de la thèse de médecine en endocrinologie pédiatrique du Dr Bardet, puis à nouveau rapporté par le Pr Biedl en Allemagne, deux ans plus tard, le syndrome de Bardet-Biedl (SBB) apparaît comme un syndrome complexe sur le plan clinique et moléculaire [1, 2].

Le syndrome (OMIM 209900) appartient au groupe des rétinopathies pigmentaires syndromiques. Considéré jusqu'à présent comme un syndrome de transmission autosomique récessive classique, cette affection se définit cliniquement par l'association d'une rétinopathie pigmentaire, d'une polydactylie, d'une obésité, d'un hypogonadisme et d'un retard mental. La diversité des atteintes systémiques définissant ce syndrome est source de plusieurs handicaps (malvoyance ou cécité, retard mental et obésité) et d'une morbidité complexe (complications liées à l'obésité, insuffisance rénale liée au syndrome et à des troubles endocriniens divers). Cette affection, a priori clairement définie sur le plan clinique, s'est récemment révélée être très hétérogène sur un plan génétique puisque à ce jour 8 gènes sont localisés dont six sont identifiés [3]. De plus, l'hétérogénéité génétique atteint désormais un degré de complexité

supplémentaire et inattendu, car le SBB est le premier exemple rapporté d'hérédité dite « triallélique » chez l'homme [4]. Récemment, une équipe anglo-saxonne a mis en évidence que cette affection était probablement liée à des anomalies de la ciliogénèse cellulaire [5].

MANIFESTATIONS CLINIQUES DU SYNDROME DE BARDET-BIEDL

Nomenclature et épidémiologie

Le SBB fut rapporté par de nombreux auteurs et le nom du syndrome a souvent été modifié. Il faut souligner que le syndrome de Laurence-Moon, souvent rattaché au SBB, apparaît comme une entité clinique différente (absence de polydactylie et d'obésité mais présence d'une paraplégie spastique) [6].

Plus de 500 cas ont été rapportés dans la littérature [7, 8]. Sur le plan épidémiologique, la fréquence du syndrome est estimée à 1/125 000 au Royaume-Uni et 1/160 000 en Suisse. Cependant, certaines régions du globe ont une

prévalence beaucoup plus élevée comme au Moyen-Orient avec une prévalence de 1/13 500 ou encore à Terre-Neuve [9, 10]. La variabilité d'expression intrafamiliale a été signalée dans la littérature [11].

Dystrophie rétinienne

La dystrophie rétinienne du SBB est quasi-constante [12-20]. De plus, le SBB est considéré comme l'une des causes les plus fréquentes de rétinopathie pigmentaire dite syndromique. Cette dystrophie rétinienne est classiquement décrite comme une rétinopathie pigmentaire de type *rod-cone* (fig. 1). La rétinopathie pigmentaire de type *rod-cone* est une atteinte dégénérative progressive de la rétine avec une atteinte initiale des photorécepteurs rétiniens de type bâtonnets suivie d'une atteinte des photorécepteurs centraux de type cônes. Les manifestations visuelles sont une hespéranopie (« cécité nocturne »), une réduction progressive du champ visuel et finalement une baisse de la vision centrale conduisant le sujet à la cécité. La dystrophie rétinienne est classiquement considérée comme une *rod-cone dystrophy*. Cependant, de nombreuses variantes cliniques ont été rapportées dans la littérature

avec des patients présentant une atteinte centrale initiale de *cone-rod dystrophy*.

La dégénérescence rétinienne est souvent diagnostiquée avant l'âge de dix ans et la cécité légale habituellement enregistrée avant l'âge de 20 ans. Cependant, des variations dans la précocité et la sévérité des signes sont possibles. Le handicap visuel sévère de ces enfants est souvent au premier plan dans les problèmes de prise en charge en raison des troubles cognitifs associés.

Il faut par ailleurs préciser que l'ERG revêt une importance diagnostique considérable notamment dans le cadre de l'exploration d'un enfant présentant deux des signes suivants : des troubles cognitifs, une obésité, une polydactylie ou des anomalies rénales pré- ou post-natales évocatrices [20]. De plus, l'électrorétinogramme a permis de localiser, pour certains, une atteinte à la jonction du photorécepteur avec la cellule bipolaire [21].

Anomalies des extrémités

Les anomalies des extrémités sont parmi les manifestations les plus fréquentes du BBS : elles sont retrouvées dans près de 95 % des cas [3, 4, 22, 23] et sont d'une grande valeur diagnostique. La polydactylie est classiquement post-axiale. Une syndactylie et plus particulièrement une brachydactylie sont très fréquentes. La présence de cette polydactylie atteste du rôle des gènes impliqués dans le BBS au cours du développement (fig. 2).

Obésité

L'obésité est présente dans 72 % à 96 % des cas [24]. Elle apparaît dès l'enfance et a tendance à s'aggraver. La répartition des graisses chez l'adulte est marquée au niveau du tronc et dans la région proximale des membres alors qu'elle est plutôt globale chez l'enfant. L'origine de cette obésité est



Figure 1 : Rétinopathie pigmentaire associée au syndrome de Bardet-Biedl (fond d'œil).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9345835>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9345835>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)