

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N° 33

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

qualification en Médecine Générale

par

Géraldine GUAIS

née le 20 octobre 1969 à Lille

présentée et soutenue publiquement le **19 octobre 2009**

***LE SYNDROME DE BARDET-BIEDL :
UN AUTRE REGARD A L'ILE DE LA REUNION***

Président : Monsieur le Professeur Michel **KREMPF**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Patrick **GARANDEAU**



Table des matières

 JURY	1
<u>I-) INTRODUCTION</u>	6
<u>II-) PRESENTATION DE L'ILE DE LA REUNION</u>	7
II- 1) Situation géographique	7
II- 2) Climat	9
II- 3) La population réunionnaise : un métissage culturel	10
II- 4) Facteurs de consanguinité	11
<u>III-) LE SYNDROME DE BARDET-BIEDL</u>	12
III-1) Historique	12
III-2) Epidémiologie	13
III-3) Diagnostic clinique	14
III-3.1) Rétinopathie pigmentaire	14
III-3.2) Hexadactylie post-axiale et autres anomalies des extrémités	15
III-3.3) Obésité	16
III-3.4) Hypogénitalisme / hypogonadisme	17
III-3.5) Difficulté d'apprentissage / retard intellectuel	18
III-3.6) Anomalies rénales	18
III-3.7) Autres symptômes mineurs	20
III-4) Diagnostic différentiel	24
III-4.1) Syndrome de Laurence-Moon	
III-4.2) Syndrome de McKusick-Kaufmann	
III-4.3) Syndrome d'Alström	
III-4.4) Syndrome de Biemond II	
III-4.5) Syndrome de Prader-Willi	
III-5) Génétique	26
III-6) Surveillance et espoirs thérapeutiques	29

<u>IV-) MATERIEL ET METHODES</u>	31
IV-1) Recrutement des patients	31
IV-2) Méthodologie	32
<u>V-) RESULTAT</u>	33
V-1) Caractéristiques médicales	33
V-2) Principes de prise en charge	67
<u>VI-) DISCUSSION</u>	68
<u>VII-) CONCLUSION</u>	78
✚ BIBLIOGRAPHIE	79
✚ ANNEXE : Exemples de courbes de corpulence	83
✚ SERMENT	91

JURY :

Président du jury :

Monsieur le Professeur Michel KREMPF

Chef de service d'Endocrinologie, Métabolisme et Nutrition,
CHU de Nantes, Hôtel Dieu

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Jacques BARRIER

Chef de service de Médecine Interne, CHU de Nantes, Hôtel Dieu

Monsieur le Professeur Jean-Michel ROGEZ

Professeur d'Anatomie, Faculté de Médecine de Nantes

Monsieur le Docteur Cédric LE CAIGNEC

Service de Génétique Médicale, CHU de Nantes, Hôtel Dieu

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Patrick GARANDEAU

Pédiatre endocrinologue et Chef de service de l'Unité d'Obésité Infantile, Hôpital
d'Enfants, Saint Denis de la Réunion

I-) INTRODUCTION

Parmi l'ensemble des maladies orphelines connues dans le monde, existe une affection méconnue du corps médical, et qui s'est fortuitement développée dans certaines régions du globe, le syndrome de **Bardet-Biedl**.

Cette maladie **génétique, autosomique récessive**, a été décrite il y a près d'un siècle par deux médecins portant le nom du syndrome, Bardet et Biedl. Depuis, les études de cas se sont multipliées pour tenter d'en savoir plus sur cette lourde pathologie aux conséquences individuelles et sociales multiples.

Affectant particulièrement le sens visuel, le schéma corporel et l'estime de soi, le syndrome de Bardet-Biedl n'est pas connu et pourtant bien présent à l'île de la Réunion, où la prévalence serait, d'après nos recherches, pas loin de dix fois plus élevée qu'en Europe ou en Amérique du nord. Notre travail consista à rechercher et identifier le maximum de patients atteints de BBS (Bardet-Biedl Syndrome), de manière à obtenir des informations cliniques, épidémiologiques et généalogiques objectives.

Au préalable, un éclairage historique et géographique nous a semblé nécessaire pour rassembler une source de riches informations sur cette île sucrière au difficile passé d'esclavagisme. Ces données nous ouvrent des pistes sur les causes possibles de développement de ce syndrome à la Réunion.

La prise en charge multidisciplinaire des troubles liés au syndrome de Bardet-Biedl à l'île de la Réunion passe par un centre de soins médico-éducatif spécialisé pour jeunes déficients sensoriels nommé « **La Ressource** ». Point d'ancrage de notre étude, ce centre a reçu la plupart des sujets atteints de BBS à la Réunion.

C'est à la lumière de nos recherches bibliographiques que nous avons cerné les enjeux d'une étude génétique de ce syndrome sur l'île. Associée à un travail anthropologique et généalogique, cette étude pourrait nous donner un regard nouveau sur cette maladie encore incurable et touchant gravement l'organisation sensori-motrice principale de l'être humain : **la vue**.

II-) PRESENTATION DE L'ILE DE LA REUNION

II-1) SITUATION GEOGRAPHIQUE

Née il y a près de trois millions d'années, la Réunion est une petite île volcanique de 2512 km² située dans l'Océan Indien à environ 10 000 km de Paris, 800 km à l'Est de Madagascar et 180 km à l'Ouest de l'île Maurice. Elle forme, avec les îles Maurice et Rodrigues, **l'archipel des Mascareignes**.



Fig.1 : situation de l'île de la Réunion

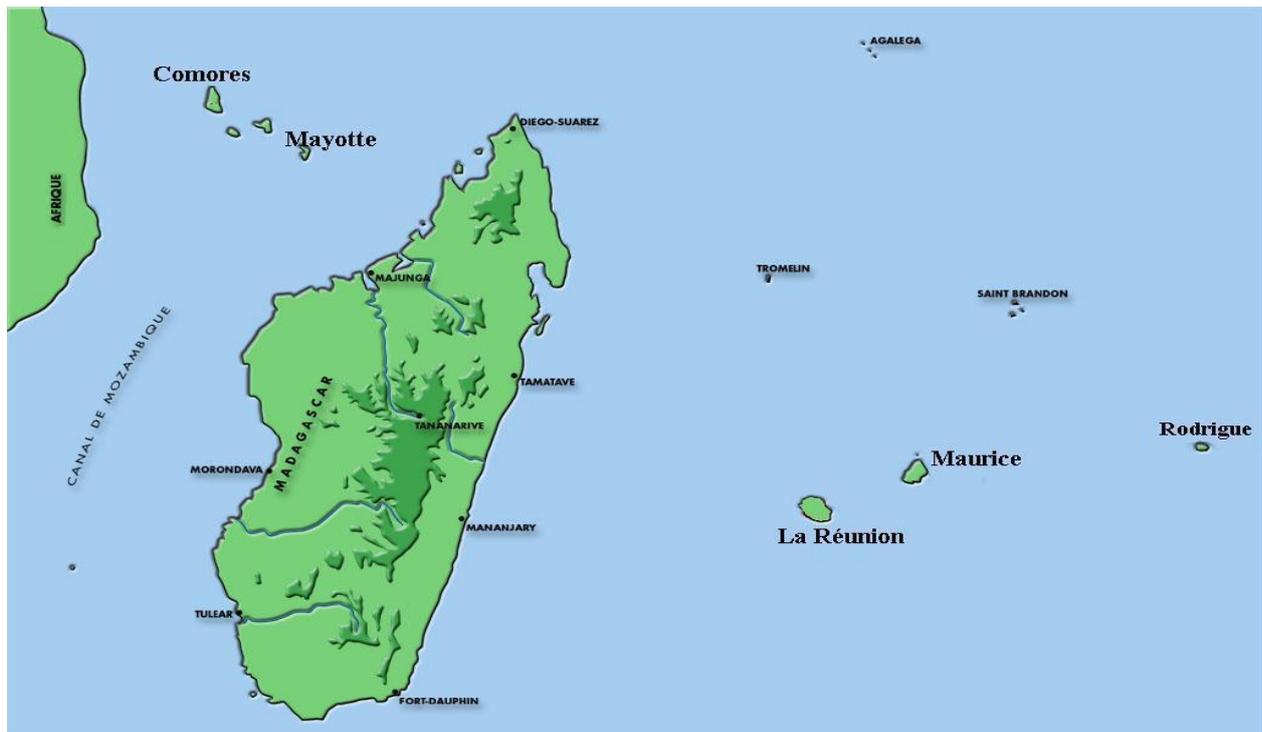


Fig.2 :l'archipel des Mascareignes

Son relief très accidenté est le résultat de l'érosion et du **volcanisme**, ayant donné naissance à deux massifs : le **Piton des Neiges**, volcan éteint depuis environ 50 000 ans, et le **Piton de la Fournaise** situé au sud de l'île et toujours en activité actuellement, remodelant à chaque éruption les formes de la Réunion. Il culmine à 2631 m tandis que le Piton des Neiges est le plus haut massif (3069 m). Celui ci occupe près des deux tiers nord-ouest de l'île et son sommet se sépare en trois grandes excavations profondes de plus de mille mètres .Ce sont les cirques de **Mafate**, **Cilaos** et **Salazie**.

Ce relief montagneux rend les communications difficiles et laisse peu de place aux plaines littorales et aux terres défrichables par l'homme.



Fig.3 : carte de l'île de la Réunion

II-2) Climat

Du fait de la position de la Réunion entre l'équateur et le tropique du Capricorne, le climat est tropical à nuance océanique.

L'influence du relief oppose :

-d'une part, le littoral des hauts de l'île ;

-d'autre part, la côte Est dite « au vent » de la côte Ouest « sous le vent ».

Le relief tourmenté explique aussi l'existence de nombreux **microclimats**.

Les températures moyennes de l'île varient de 10° dans les hauts à 27.5° sur la côte Ouest.

Il existe **deux saisons** :

☀ La saison sèche et plus fraîche (hiver austral) de mai à octobre

☔ La saison des pluies (été austral) de novembre à avril, aussi appelée saison cyclonique.

II-3) La population réunionnaise : un métissage culturel

La Réunion fût découverte au **XIV siècle** par les arabes et régulièrement visitée par des navigateurs, dont les Portugais au début du XVIème siècle (1513) qui la baptisent « les Mascareignes ». Prison sans barreau pour douze mutins de **Madagascar**, elle vit l'arrivée des premiers colons **Français** en **1738** qui la rebaptisent l'île Bourbon.

Gérée par la **compagnie des Indes Orientales**, elle fut ensuite témoin d'une longue période d'**esclavagisme** (malgaches, africains et indiens) qui durera plus de **120 ans**, jusqu'à son abolition le **20 décembre 1848** (Jour férié à la Réunion). Durant cette époque, la France s'enrichira de l'essor des grandes cultures sucrières de l'île, aux frais des travailleurs esclaves noirs.

Rebaptisée La Réunion pendant la révolution, elle sera contrôlée par les Anglais de 1810 à 1815 avant de redevenir française.

Après l'abolition de l'esclavage, les colons compensent leur perte de main d'œuvre par l'importation massive de travailleurs immigrés originaires d'Inde puis de Chine. Mais dans le monde, la culture de la canne perd de sa valeur, au profit du sucre de betterave. On assistera à l'exode massive des « *petits blancs* » ruinés dans les hauts de l'île, abandonnant leurs cultures devenues inexploitées aux colons plus fortunés, tandis qu'il deviendra nécessaire, pour la population réunionnaise naissante, de se reconvertir dans d'autres secteurs d'activité (tourisme notamment).

Actuellement, la société réunionnaise est composée de :

- ✓ **40 %** de **créoles** issus des populations **françaises** et **malgaches**, premiers occupants de l'île. Il existe plusieurs souches de créoles :
 - ✚ Les « **petits blancs** » ou « yabs » aux yeux clairs, qui composent la couche populaire, particulièrement touchée par le syndrome que nous étudions.
 - ✚ Les « gros blancs » issus de l'aristocratie locale.
 - ✚ Les métisses.
- ✓ **25 %** de **Musulmans** appelés « Z'arabes » spécialisés dans le commerce des étoffes et de l'habillement,
- ✓ **20 % d'indiens** appelés « Malabars » de religion tamoule, présents à tous les échelons sociaux,
- ✓ **5 %** de **chinois** dits « sinois », spécialisés dans le commerce alimentaire,
- ✓ **4 à 5 %** de noirs appelés « **cafres** », d'origine malgache ou africaine,
- ✓ Des **blancs** originaires de France continentale, « Z'oreils » souvent venus de passage, couvrant des secteurs d'activité libérale ou commerciale,
- ✓ Des **comoriens** encore peu nombreux, d'émigration récente.

Au premier janvier 2009, selon les résultats de l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), la Réunion compte **782 000 habitants**. La population est relativement **jeune**, malgré un léger vieillissement depuis ces dernières années.

En effet, après la départementalisation (**1946**), nommant la Réunion Département d'Outre - Mer Français (**DOM**), a eu lieu une forte explosion démographique : l'action de régulation des naissances fut très sensible, alors que les conditions de vie permettaient une espérance de vie plus longue ; La mortalité, quand à elle, diminuait considérablement avec les campagnes de vaccination, le développement de la protection maternelle et infantile, de l'hygiène et plus généralement de la santé.

Depuis plusieurs générations, le marché du travail est restreint à l'île de la Réunion, et le **chômage** demeure parmi les taux les plus élevés des taux européens (25.2% en 2007) devant celui de la Guadeloupe (25%).

Les espoirs de la jeunesse réunionnaise reposent sur les efforts continus des pouvoirs publics locaux, d'ouverture vers des axes de développements universitaires, tels que la naissance récente d'une deuxième et troisième année d'études Médicales.

II-4) Les facteurs de consanguinité

Le terme consanguinité dérive du latin « cum » qui veut dire « avec » et « sanguis » qui signifie « sang ». Il est défini comme l'union entre des individus possédant **un ou plusieurs ancêtres communs**. L'enfant né d'une union entre personnes apparentées est un individu consanguin.

Le principal effet de ce genre d'unions est **l'accroissement de l'homozygotie**. Les enfants sont défavorisés au sens sélectif, avec une plus grande chance de présenter des caractères à **transmission autosomique récessive**, dont les tares physiques ou mentales font partie.

Ainsi, la consanguinité est génératrice de maladies, de **malformations**, et **d'anomalies héréditaires**. Aussi est-elle associée à un taux élevé de fausses couches et de morts nés, sans cependant réduire la fertilité.

A la Réunion, assistant au XIXème siècle à l'exode des « *petits blancs* » dans les hauts de l'île, là où d'anciens esclaves en fuite (appelés « *marrons* ») s'étaient réfugiés et avaient survécu en familles libres et solidaires, vit-on naître de nouvelles cohabitations humaines, dans les régions les plus retirées et jusqu'ici jamais exploitées de l'île. Sans pour autant s'unir avec ces « gens de couleur », les blancs déshérités de leurs terres sucrières durent s'adapter à des conditions de vie difficiles, car peu accessibles au reste de la communauté réunionnaise et soumises aux caprices du climat montagneux et humide. Ne devant compter que sur elles-mêmes, ces peuplades,

heureusement héritières d'une terre fertile, durent s'unir, souvent par défaut, entre individus apparentés. Nous verrons, à l'issue de notre travail, que c'est justement dans le cirque de **Salazie** et les Hauts de **Saint-Joseph**, deux isolats du SUD-EST de l'île, que sont originaires la plupart de nos jeunes patients. Aujourd'hui, Salazie est riche de l'exportation de son « chouchou », légume rafraichissant aux vertus diététiques, mais elle est aussi bien connue des randonneurs avides de bien être au naturel.

III-) LE SYNDROME DE BARDET-BIEDL

III-1) Historique

C'est en **1920** que le **Dr. Bardet** décrit pour la première fois la maladie, dans le cadre de sa thèse en endocrinologie pédiatrique concernant un cas de Rétinite pigmentaire, lié à une polydactylie ainsi qu'une obésité précoce.

En **1922**, en Allemagne, le **Pr. Biedl** décrit le cas de deux sœurs présentant une Rétinite pigmentaire, des polydactylies, un retard intellectuel et une atrésie de l'anوس.

En **1925**, **Solis Cohen et Weiss** publient quatre cas similaires dans une fratrie de huit enfants.

La similitude de ces symptômes avec ceux décrits par **Laurence et Moon en 1866** rapprocha ce syndrome de celui de Laurence Moon, désignant ainsi le syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl. Cette terminologie est parfois encore utilisée, bien que ces deux entités soient reconnues comme distinctes (absence de polydactylie mais présence d'une paraplégie spastique dans le syndrome de Laurence Moon).

III-2) Epidémiologie

- ✚ Le syndrome de Bardet-Biedl est une entité **rare**.

- ✚ Dans le monde, le taux de prévalence est en moyenne de **1/150 000** naissances (1/160 000 en Suisse, 1/125 000 au Royaume-Uni). En France métropolitaine, le taux exact n'est pas connu mais il reste également très faible.

- ✚ Dans les régions où la **consanguinité** est importante et le **brassage de population faible**, ce taux est dix fois plus élevé :
 - 1/13 500 naissances dans les **populations bédouines du Koweït**,
 - 1/17 000 naissances dans la province canadienne de **Terre-Neuve**,
 - **A la Réunion**, nous avons estimé la prévalence du syndrome sur une période de 28 ans, allant de 1977 à 2001 (durant cette période, la plupart des cas de BBS à la Réunion sont connus). Pour cela nous avons divisé le nombre total de naissances sur l'île pour cette période par le nombre total de cas de BBS ayant pu être recensés pour la même période ; Le résultat est le suivant :

de 1977 à 2001 à la Réunion, ont été comptabilisés :

335 003 naissances*/16 cas de BBS,

prévalence ainsi calculée à **1/21 000 naissances**.

- source : l'évolution de la mortalité infantile à la Réunion ; M.Barbieri, C. Cotteau

III-3) Diagnostic clinique

Le diagnostic de syndrome de Bardet-Biedl repose sur une série d'entités cliniques comprenant, selon les nouveaux critères de Beales définis en 1999 [3], **six caractéristiques majeures** :

- **Rétinopathie Pigmentaire,**
- **Polydactylie,**
- **Obésité,**
- **Difficultés d'apprentissage, parfois retard intellectuel,**
- **Hypogénitalisme masculin ou hypogonadisme,**
- **Anomalies rénales**

Il existe également des **caractéristiques mineures** que nous détaillerons par la suite.

Pour porter le diagnostic de syndrome de Bardet-Biedl, **quatre critères majeurs** doivent être présents ou **trois critères majeurs et deux mineurs**.

III-3.1) Rétinopathie Pigmentaire [3] [14] [28] [35]

La rétinopathie pigmentaire est **quasi constante** (plus de 90 % selon Rooryck et Lacombe [28], 93% selon Beales [3]) dans le syndrome de Bardet-Biedl.

Le plus souvent, cette **dystrophie rétinienne progressive** atteint d'abord les **bâtonnets**, puis les cônes de la rétine entraînant vers l'âge de **8 ans** une perte de la vision crépusculaire (**héméralopie**), suivie d'une réduction progressive du champ visuel (**vision dite en « tunnel »**). Vers l'âge de 20 à 30 ans, le déficit visuel est majeur, réduisant considérablement les capacités d'autonomie du jeune patient, d'où la gravité du pronostic visuel de cette maladie.

La confirmation du diagnostic est faite par **électrorétinogramme (ERG)**, dont les anomalies (au maximum tracé plat) apparaissent plus précocement que celles du **fond d'œil** (Pigmentation de la macula, vaisseaux rétiniens rétrécis, pâleur papillaire).

Le champ visuel de Goldman permet d'observer la vision périphérique **amputée**.

Le handicap visuel et son retentissement cognitif sont souvent au centre de la prise en charge des patients atteints par cette maladie, au mieux dans un établissement spécialisé pour déficients visuels.

III-3.2) Hexadactylie post-axiale et autres anomalies des extrémités [3] [11] [22] [28]

III-3.2.1) hexadactylie post-axiale

L'hexadactylie est définie par la présence d'un rayon supplémentaire du côté du cinquième doigt et /ou de l'orteil. Selon une étude du professeur D. LACOMBE réalisée en 2007, elle serait dix fois plus fréquente en Afrique qu'en Europe (qui compte un nouveau né atteint sur deux mille naissances).

Elle peut être strictement isolée ou s'intégrer dans un syndrome poly- malformatif lié à la mutation d'un ou plusieurs gènes identifiés (90 syndromes connus à ce jour)

Dans le syndrome de Bardet-Biedl, une hexadactylie est retrouvée dans près de **69%** des cas, selon Rooryck ou Beales [28] [3].

Selon les critères de Beales [3], elle peut atteindre soit les quatre membres (21 %), soit seulement les mains (8%), soit seulement les pieds (21%).

Repérée dès la naissance, cette anomalie devrait faire évoquer le diagnostic, surtout si une obésité est associée, et envisager un électrorétinogramme(ERG).

Elle est en générale **opérée dans les premiers mois** de vie.

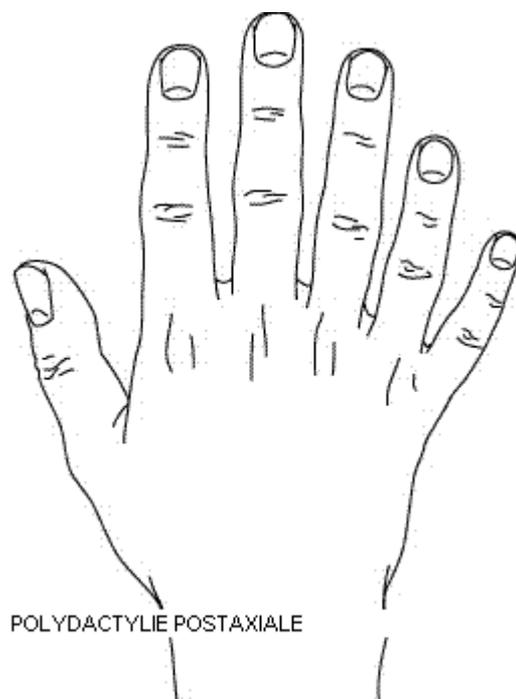


Fig.5 : polydactylie post-axiale

III-3.2.2.) Autres anomalies morphologiques des extrémités

Dans le BBS, on a pu également observer selon Rooryck ou Beales [3]-[28] :

- des **Brachydactylies** des mains et des pieds. (46%)
- des **Syndactylies** (habituellement 2 ou 3) (8 à 9%)
- des **Clinodactylies** (plus rarement)

III-3.2.3) toutes dysmorphies confondues,

Le professeur Hélène Dollfus* [10] aurait dénombré près de **95% d'anomalies des extrémités** dans le syndrome de Bardet-Biedl.

III-3.3) Obésité [10] [12] [23]

L'obésité concerne environ **72 %** des patients [3], 72 96 % selon H. Dollfus [10]. Elle survient précocement, bien que le poids de naissance soit le plus souvent normal.

Sur le plan physiopathologique, les mécanismes responsables de cette Obésité ne sont pas connus. Il semble exister cependant deux phénomènes : une polyphagie et une anomalie d'utilisation et de stockage des graisses [13] dont l'origine génétique serait probable : des études récents [24] auraient démontré que « la régulation du stockage des graisses par les gènes Tubby et BBS suggère l'existence d'une voie de signalisation inter-tissulaire reliant les cellules ciliées et adipeuses » (cf. chap. génétique).

Une anomalie génétique doit être évoquée devant l'association d'une obésité à d'autres signes cliniques (on parle **d'obésité syndromique**).

Les anomalies les plus couramment rencontrées associées à l'obésité sont :

- ✚ retard mental,
- ✚ anomalies neurosensorielles (ophtalmologiques, auditives),
- ✚ anomalies hypothalamo-hypophysaires
- ✚ anomalies du développement.

*Le Pr **Hélène Dollfus** enseigne à la faculté de médecine de l'université Louis Pasteur à Strasbourg. Elle est responsable du centre national de référence des maladies génétiques ophtalmologiques.

Une obésité constituée précocement dans l'enfance doit aussi orienter vers une anomalie génétique. Le plus souvent, il existe dès les premiers mois de vie une évolution presque exponentielle du poids, qui va se situer ensuite bien au dessus du 97^{ème} percentile sur les courbes de corpulence. Dans les cas les plus sévères, la phase de rebond du BMI* observée habituellement vers 5 -6 ans disparaît. Ces enfants ont fréquemment des troubles du comportement alimentaire très sévères à type de compulsion.

La recherche de consanguinité familiale et de la présence de syndromes similaires chez d'autres personnes de la famille est essentielle.

Concernant le BBS, à la composante génétique de cette obésité, doivent être associés les facteurs psychologiques et affectifs. En effet une dépression et des crises d'angoisse sont très souvent décrites dans l'aggravation de la rétinite pigmentaire. L'anxiété étant compensée par l'ingestion de grandes quantités de nourritures.

- Le **BMI moyen** dans le SBB est, selon H. Dollfus [10] de **35 kg/m²**.

- Selon Rooryck et Lacombe [28] il serait en moyenne de :

✚ 31,5 kg/m² chez l'homme

✚ 36,6 kg/m² chez la femme, laquelle est plus fréquemment touchée par une obésité morbide. (supérieure à 40 kg/m²), selon H. Dollfus.

Le poids est en général difficilement contrôlable par les mesures hygiéno-diététiques habituelles et les complications de l'obésité sont fréquentes, déterminant **un fort taux de morbidité** :

- complications cardiovasculaires (HTA)
- dyslipidémies
- diabète de type 2, insulino-résistance
- complications orthopédiques (genu valgum)
- complications respiratoires (asthme d'effort, apnée du sommeil).

III-3.4) Hypogénitalisme et hypogonadisme [3] [28] [35]

L'**hypogénitalisme** est plutôt retrouvé chez le garçon (98 % selon Rooryck [28] ou Beales [3]) et se manifeste par :

- Une **hypoplasie génitale** (micro-pénis, petits testicules)
- une cryptorchidie
- Une ectopie testiculaire (31% selon Tobin et Beales [33])
- un **retard pubertaire**

Ces anomalies entraînent très fréquemment une infertilité masculine, bien que quelques cas de procréation aient été décrits.

*BMI : rapport du **poids (kg) / taille (m²)**, le BMI constitue l'indice de masse corporelle (IMC), appelé encore « indice de quetelet »

Chez la fille, il peut exister des anomalies de développement, un **hydrometrocolpos** [8], une atrésie vaginale ou une hypoplasie des trompes de Fallope. Plus fréquemment on retrouve de **simples irrégularités du cycle menstruel** et la fertilité est moins souvent altérée.

III-3.5) Difficultés d'apprentissage et retard intellectuel. [28]

L'évaluation du développement cognitif passe par la détermination du quotient intellectuel (QI). Il est cependant malaisé de définir un QI pour ces patients, sans tenir compte de leur handicap visuel.

Autrefois, le retard mental était un des signes cardinaux du syndrome de Bardet-Biedl, mais actuellement, le terme de retard intellectuel est considéré comme difficile à évaluer. Selon Rooryck [28], il représenterait moins de 50% des patients atteints de BBS et serait le plus souvent modéré.

Cependant, un grand nombre de patients atteints de BBS présente des Difficultés d'apprentissage. Outre les troubles de langage fréquents chez les déficients visuels, (induisant souvent des difficultés en lecture), des difficultés d'appréhension de l'espace se retrouvent aussi dans l'abord de la géométrie spatiale. Ces difficultés, étroitement corrélées avec le handicap visuel, nécessitent le plus souvent une prise en charge pédagogique adaptée en milieu spécialisé, avec l'aide de l'orthophoniste et du psychomotricien.

Par ailleurs, une grande **lenteur d'idéation** est très fréquemment retrouvée chez ces patients, rendant leur intégration scolaire difficile en milieu ordinaire.

III-3.6) Anomalies rénales [3] [10] [28] [35]

Dès les premières publications, les troubles rénaux ont été décrits, mais ils ne faisaient pas partie des symptômes majeurs classiquement décrits dans le syndrome de Bardet-Biedl.

C'est seulement dans les années 1980 que l'on proposa de considérer la pathologie uronéphrologique comme un sixième signe cardinal.

La fréquence des anomalies rénales est difficile à évaluer. Leur sous-estimation semble liée au fait que **l'atteinte parenchymateuse n'entraîne pas toujours d'altération de la fonction rénale**.

Dans la littérature, s'appuyant sur une étude réalisée à **Terre-Neuve**, Rooryck et Lacombe [28] ont rapporté pas moins de **96% d'anomalies rénales**, tandis que Beales estimait ce chiffre à 46%. [3] [35].

H. Dollfus, quand à elle, décrit environ 90% d'altérations uro-néphrologiques.

III-3.6.1) Anomalies fonctionnelles

Les troubles fonctionnels rénaux représentent 25% des cas de BBS selon Rooryck [28], et sont souvent négligés par le patient et sa famille. S'ils surviennent tôt à la naissance, ils sont responsables du décès dans 50 % des cas.

a) Troubles de la concentration des urines

L'absence de concentration urinaire s'accompagne de polyurie
Polydipsie, pouvant engendrer une énurésie secondaire.

Ce début de diabète insipide sera confirmé par le test à la vasopressine. On évaluera la fonction rénale par des dosages urinaires et sériques :

- clairance de la créatinine
- créatinine urinaire et sérique
- densité et osmolarité urinaire
- protéinurie et hématurie

b. Autres anomalies fonctionnelles

On pourra également observer:

- ✚ une acidose tubulaire
- ✚ une amino-acidurie par tubulopathie distale

c. Insuffisance Rénale Chronique

L'Insuffisance Rénale Chronique est la plus redoutable, puisque c'est la **première cause du décès** dans le syndrome de Bardet-Biedl. Elle représente, selon H. Dollfus [10], 30 à 60% des cas, tandis que pour Rooryck [28], 10 à 15% des patients seraient en **dialyse** et sujets à une transplantation rénale (5 à 10% selon H. Dollfus [11]).

III-3.6.2) Anomalie du parenchyme rénal

Anomalies échographiques :

Dès la suspicion du diagnostic de Bardet –Biedl, l'échographie devra être envisagée tôt dans l'enfance, car plus tardivement, l'obésité risquerait de gêner l'examen.

Selon les critères de Beales [3], on pourra mettre en évidence :

- des **reins polykystiques** (kystes caliciels, 10%)
- une **lobulation fœtale** (12%)
- des **diverticules** (12%),

et plus rarement :

- une agénésie rénale unilatérale (4%)
- un rein en fer à cheval (2%)
- des reins ectopiques (5%)
- des lithiases rénales (2%)

III-3.6.3) Atteinte des voies excrétrices

Les examens complémentaires (échographie et urographie intraveineuse) peuvent révéler des dilatations kystiques au niveau des tubes collecteurs distaux et des calices (10% des cas selon Beales [3]). Il existe un phénomène de convergence des kystes, mécanisme similaire à l'aboutissement du développement fœtal des reins.

On peut retrouver également :

- des reflux urétéro-vésicaux (9% selon Beales [3])
- des hydronéphroses
- des cystocèles

III-3.6.4) Risque de cancer du rein chez les parents [4]

Dans une étude chez les parents d'enfants porteurs du syndrome de Bardet-Biedl [4], Beales a décrit une augmentation du risque de cancers du rein accrue de 17 fois par rapport à la population générale, mais ce risque n'a pas été retrouvé dans d'autres études [28].

III-3.7) Autres symptômes mineurs

En dehors des signes cardinaux du syndrome de Bardet-Biedl, d'autres symptômes sont rapportés, décrits comme signes mineurs.

III-3.7.1) Troubles du langage [3]

Les troubles du langage sont étroitement corrélés avec le déficit visuel et, selon Beales [3], ils peuvent être retrouvés dans **54%** des cas.

L'apprentissage du langage est en moyenne retardé de deux ans. Il existe d'après l'auteur, des anomalies de mobilité du voile du palais, responsables en partie de ces difficultés vocales. Certaines personnes ont une voix haut- perchée, sifflante et nasonnée, ou plus souvent elles présentent un retard de langage, des difficultés d'articulation, des omissions ou substitutions syllabiques et un langage pauvre. Une assistance orthophonique est souvent nécessaire.

III-3.7.2) Malformations cardiaques congénitales [3][28][11][35]

Selon Rooryck [28] ou Beales [3] [35], les malformations cardiaques sont présentes chez 7 % des patients atteints par le syndrome de Bardet-Biedl.

Il peut exister :

- persistance du canal artériel
- sténose valvulaire aortique
- hypertrophie ventriculaire gauche
- communication inter auriculaire et inter ventriculaire (CIA - CIV), le plus fréquent selon H. Dollfus [10], (38% selon Beales [3]).
- situs inversus (1% selon H. Dollfus)

III-3.7.3) Dysmorphie faciale [21][28]

Une dysmorphie faciale peut être présente et reste discrète ; on rapporte :

- un front proéminent
- un rétrécissement bi temporal
- un hypertélorisme
- un ptosis
- un élargissement de la racine du nez
- des narines antéversées
- une brachycéphalie

III-3.7.4) Troubles neuropsychologiques et troubles du comportement [3][28][35]

Des troubles **neurologiques** peuvent exister mais restent **discrets**, à la différence du syndrome de Laurence-Moon. Ils représenteraient, selon Rooryck [28] ou Beales [3], **40%** des patients, associant :

- ataxie
- spasticité légère
- troubles de la coordination

Par ailleurs, Beales a décrit 33% d'anomalies de la marche, parmi ces patients.

Les troubles **psychiatriques** représentent **33%** des cas selon Beales [3]. Ils se rencontrent souvent à l'**adolescence** où un véritable **syndrome dépressif** peut s'installer lors de la prise de conscience de l'évolutivité du handicap visuel. Cette phase dépressive est fréquente dans une pathologie chronique aussi lourde, et le patient devrait pouvoir bénéficier d'une prise en charge psychologique adaptée.

D'autres troubles psychiatriques peuvent se rencontrer ; parmi ceux-ci :

- instabilité psychomotrice, hyperactivité
- attitude compulsive et obsessionnelle, voire TOC
- agressivité, désinhibition
- traits psychotiques
- schizophrénie (2% selon Beales [3])

III-3.7.5) Autres anomalies ophtalmologiques

Des anomalies visuelles autres que la rétinopathie pigmentaire sont **fréquemment retrouvées** :

a) Dyschromatopsies

Dans le syndrome de Bardet-Biedl, la perception des couleurs est très souvent altérée mais ces troubles peuvent passer inaperçus.

b) Myopie ou hypermétropie
(très fréquent également)

c) Cataracte

d) Strabisme et /ou Nystagmus.

III-3.7.6) Troubles auditifs [3] [28] [35]

L'existence de troubles de l'audition (surdité de transmission ou surdité Mixte) représenterait **21%** des cas selon Rooryck [28] et Beales [3] [35].

III-3.7.7) Anomalies dentaires [3] [28] [35]

Des anomalies de la denture ont été rapportées, selon Beales [3] [33], dans **27%** des cas :

- malocclusions dentaires
- hypoplasies de l'émail
- racines dentaires de petite taille

III-3.7.8) Anomalies hépatiques [28]

Quelques **rare**s cas d'atteintes hépatiques ont été signalés sous forme de **fibroses** avec ictère et élévation des enzymes hépatiques. Plus exceptionnellement, ont été décrites des hépatites fulminantes ou des cirrhoses biliaires.

III-3.7.9) Maladies digestives [3] [7] [28] [33]

L'association du syndrome de Bardet-Biedl avec le syndrome de **Hirschsprung** [7] [33] a souvent été rapportée.

On citera également :

- la fistule ano-cutanée
- l'atrésie anale

III-3.7.10) Asthme [28] [3]

Ce symptôme a été décrit par Rooryck [28] ainsi que Beales [3], qui estimeraient à 25% le taux de sujets asthmatiques.

3.7.11) Retard de développement [3] [35]

Les retards de développement représenteraient, selon Beales [3], **50%** des patients. Ils comprennent :

- Des retards psychomoteurs : retard de marche (52%), retard de langage (47%)
- Des retards pubertaires : (31% des cas, dont **100% des garçons**)

III-3.7.12) Anosmie [28] [35]

Selon Beales et Tobin [35], environ 60% des patients atteints de BBS auraient une anosmie.

III-3.7.13) Anomalies endocriniennes [10]

Selon le professeur H. Dollfus, **30 à 50%** des patients présenteraient un **diabète insulino-dépendant** (DID) ou une intolérance au glucose, tandis que quelques cas d'hypothyroïdie ont été décrits.

III-4) Diagnostic différentiel

III-4.1) Syndrome de Laurence-Moon

Longtemps confondu avec le syndrome de Bardet-Biedl, le syndrome de Laurence Moon présente les mêmes caractéristiques que ce dernier à la différence :

- qu'il n'existe **pas de polydactylie**
- qu'on observe aussi une **paralysie spastique**

III-4.2) Syndrome de McKusick-Kaufmann

Ce syndrome associe :

- une polydactylie post-axiale
- un hydroméetrocolpos
- une cardiopathie congénitale

En période néonatale, ce syndrome est difficile à distinguer du syndrome de Bardet-Biedl, mais l'évolution est très différente puisqu'il n'apparaît **ni rétinite pigmentaire, ni obésité**.

III-4.3) Syndrome d'Alström

Cette affection, de transmission autosomique récessive, comporte essentiellement :

- une rétinopathie pigmentaire, débutant par la macula
- une obésité d'apparition précoce
- un diabète de type 2
- une surdité progressive
- des anomalies rénales
- un hypogénitalisme chez le garçon
- une cardiomyopathie dilatée

Mais contrairement au syndrome de Bardet-Biedl, il n'y a **pas de polydactylie ni difficultés d'apprentissage**, et le déficit visuel est plus précoce.

III-4.4) Syndrome de Biemond II

Ce syndrome, de transmission autosomique récessive, est caractérisé par un **colobome irien** associé à :

- une obésité
- une polydactylie post-axiale
- un retard mental

III-4.5) Syndrome de Prader-Willi

Le syndrome de Prader-Willi associe :

- une **hypotonie avec détresse respiratoire à la naissance**
- une hyperphagie précoce entraînant rapidement une **obésité morbide**
- un retard mental
- une cryptorchidie ou hypogonadisme, chez le garçon
- des syndactylies partielles
- un faciès au diamètre frontal étroit et bouche éversée.

La biologie moléculaire permet d'établir le diagnostic. Cette maladie est liée à une délétion ou une mutation sur le chromosome 15q11-q13.

III-5) Génétique [11] [27] [28] [34] [35] [37] [39]

Le mode de transmission du syndrome de Bardet-Biedl est **autosomique récessif**. Longtemps considéré comme une affection monogénique, entité pour laquelle la symptomatologie clinique est due à la mutation d'un seul gène pour un seul individu, le BBS a vu se multiplier les études génétiques depuis ces 30 dernières années, permettant de mettre en évidence une **hérédité triallélique** chez un certain nombre de patients pour lesquels le phénotype n'apparaissait que si la mutation portait sur trois allèles différents. Au regard des dernières découvertes scientifiques, nous tenterons de résumer ici l'essentiel des données de la littérature.

Le gène impliqué dans cette symptomatologie a une expression polymorphe. Il intervient au cours du développement embryonnaire, entre la 5^{ème} semaine et le 2^{ème} mois, au moment de la différenciation des extrémités et de l'individualisation du nerf optique.

L'affection est très **hétérogène** sur le plan génétique. Actuellement **12 gènes** sont identifiés et répartis sur l'ensemble du génome :

- BBS 1 : localisé sur le chromosome 11(11q13)
- BBS 2 : localisé sur le chromosome 16 (16q2)
- BBS 3 : localisé sur le chromosome 3 (3p12)
- BBS 4 : localisé sur le chromosome 15 (15q22)
- BBS 5 : localisé sur le chromosome 2 (2q31)
- **BBS 6** : localisé sur le chromosome 20 (20q12)
- BBS 7 : localisé sur le chromosome 4 (4q27)
- BBS 8 : localisé sur le chromosome 14 (14q32)
- BBS 9 : localisé sur le chromosome 7 (7q14)
- BBS 10 : localisé sur le chromosome 12 (12q21)
- BBS 11 : localisé sur le chromosome 9 (9q31)
- BBS 12 : localisé sur le chromosome 4 (4q27)

Le premier gène identifié en l'an 2 000 fut **BBS 6 aussi appelé MKKS**, car sa mutation est également responsable du syndrome de McKusick-Kaufmann. Une approche de clonage positionnel a permis d'impliquer le gène MKKS, situé sur le chromosome 20, codant pour une **protéine chaperone**.

En 2006, l'identification du dixième gène (**BBS 10**), dans une famille hautement consanguine, dont 5 fratries étaient porteuses de BBS [11], a donné naissance à une étude prospective de 311 familles venant de différentes origines. Réalisée en collaboration avec le professeur Hélène Dollfus, le Dr N. Katsanis de la « *John Hopkins University* » de Baltimore

(USA), ainsi que le Dr. Ph. Beales de l' « *Institute of Child Health* » de Londres, cette étude suggère que le gène BBS 10, comme BBS 6, appartient à la famille des **chaperonines de type II**, et qu'il est muté aussi fréquemment que le gène BBS 1 chez les caucasiens affectés par ce syndrome, soit dans plus de 20% des cas.

Dans **environ 20% des cas, aucune mutation n'a été identifiée**, indiquant qu'il existe probablement des gènes encore à découvrir.

C'est l'identification du gène **BBS 8** qui a permis d'inclure le syndrome de Bardet-Biedl dans la famille des **ciliopathies**, affections liées à l'atteinte des cils primitifs. Le syndrome de Bardet-Biedl est donc apparenté à d'autres maladies des cils comme la polykystose rénale ou la néphroptose.

Présents sur la majorité des cellules de l'organisme, ces cils primitifs ont une fonction de **capteurs d'informations sensorielles**, en relation avec l'exploration de l'environnement interne et externe. Leur structure non mobile est constituée de 9 microtubules périphériques, sans tubule central, par opposition aux dyskinésies ciliaires primitives touchant les cils mobiles (comme le syndrome de Kartagener). Les cils sensoriels sont présents au niveau de la rétine et définissent le segment externe des cellules photoréceptrices. Ils sont également présents au niveau de l'épithélium olfactif et des cellules ciliées de l'oreille interne. Au niveau rénal, ils sont impliqués dans l'évaluation du flux, à la surface épithéliale. On retrouve également des cellules ciliées dans le système nerveux central.

Dans son *assemblée générale du 8 septembre 2007*, l'**association BARDET-BIEDL** invitait le professeur Hélène Dollfus. Celle-ci exposa l'état d'avancée des recherches sur le syndrome. Collaborant avec les centres de recherche britanniques et américains, cette équipe médicale française travaillait depuis 3 ans sur les perturbations de la fonction ciliaire des cellules. A terme, des questionnements sur l'obésité, la dégénérescence rétinienne ou encore le développement mental pourraient être résolus.

Conseil génétique

Le risque, pour un couple ayant eu un enfant atteint du syndrome de Bardet-Biedl, est de **25%** pour toute future grossesse. Il est donc conseillé de consulter un spécialiste dans un centre de génétique médicale pour évaluer les risques de transmission.

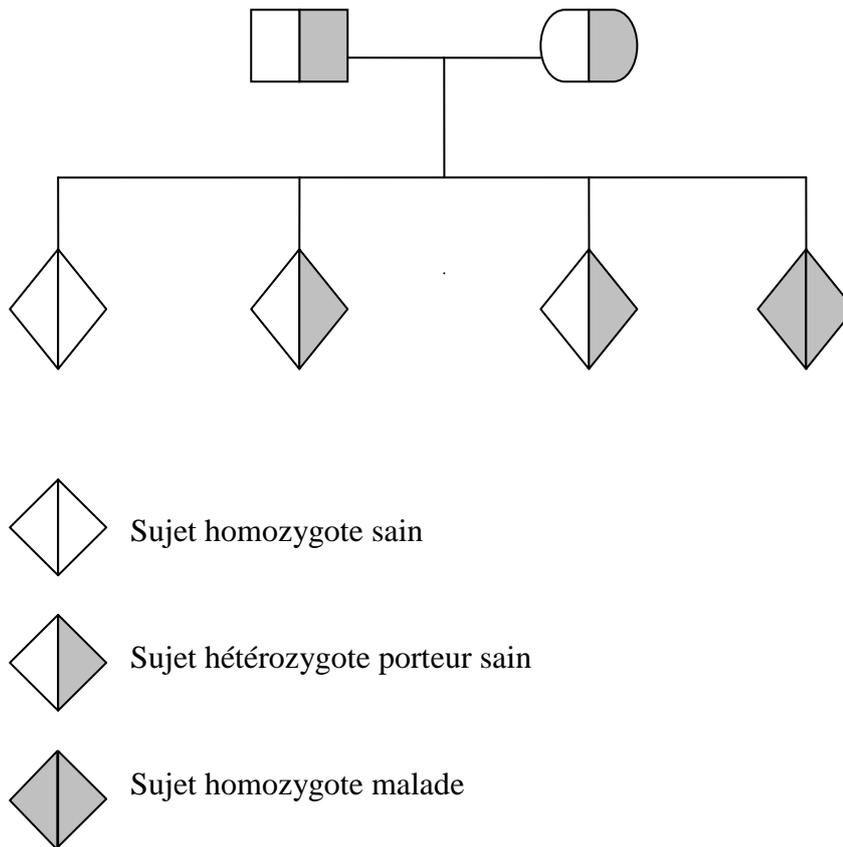


Fig.6 : illustration de la transmission autosomique récessive

Cependant, le conseil génétique est rendu très compliqué par la notion récente que plusieurs gènes pourraient être impliqués simultanément dans une même famille. (cf. hérédité triallélique).

Rappelons que dans les maladies autosomiques récessives, les deux sexes sont atteints en fréquence égale et que l'on retrouve souvent plusieurs sujets atteints dans une même fratrie, ce qui donne une répartition horizontale sur l'arbre généalogique.

Diagnostic prénatal [6] [9]

Pour les parents ayant donné naissance à un enfant malade, et si la mutation génétique en cause a été identifiée, il est possible maintenant de faire un diagnostic prénatal à la demande du couple.

Le but de ce diagnostic est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître est porteur ou non de la maladie. Il consiste à rechercher l'anomalie génétique à l'aide d'une **amniocentèse** ou d'un **prélèvement des villosités choriales**.

Ces examens ont un faible risque de fausses couches, qu'il conviendra de discuter en consultation au préalable. Les résultats positifs peuvent donner suite à une demande d'interruption médicale de grossesse (IMG).

Dans le cas où l'anomalie génétique n'est pas connue, **l'échographie** du deuxième trimestre pourra mettre en évidence une polydactylie, une anomalie des reins ou un hydrometrocolpos. Cependant, l'absence d'anomalie n'exclut pas la possibilité d'un fœtus atteint par le syndrome.

III-6) Surveillance et espoirs thérapeutiques

S'il n'existe à ce jour aucun traitement permettant la guérison de cette affection, il est capital de prendre en charge le plus tôt possible les différentes manifestations du syndrome pour éviter les complications, et offrir aux patients la meilleure qualité de vie possible.

a) Malformations des extrémités

Les doigts et orteils surnuméraires sont facilement retirés par chirurgie dès la petite enfance.

b) Troubles visuels

La détection précoce des troubles visuels, ainsi que leur prise en charge par des équipes spécialisées en orthoptie, est vivement recommandée. Dépistage, rééducation, réadaptation, permettent d'accompagner l'enfant puis l'adulte déficient visuel dans sa vie quotidienne.

Diverses aides « basse vision » peuvent être proposées lorsque la vision centrale est atteinte. Il s'agit d'aides optiques (lunettes grossissantes, loupes), ou non optiques (livres, cadrans de téléphone, calculatrices, cartes à gros caractères ; montres parlantes, etc.).

c) Obésité

Pour contrôler l'obésité, l'éducation et les mesures diététiques doivent être introduites très tôt.

On conseillera une alimentation équilibrée et des exercices physiques réguliers, sans priver l'enfant du plaisir de manger, afin de ne pas le culpabiliser.

En effet, celui-ci n'est en aucun cas responsable de son surpoids. Il faudra lui expliquer très tôt qu'il peut arriver à mieux se prendre en charge pour un

meilleur confort physique et moral.

d) Développement de l'enfant, capacités cognitives et troubles neuropsychiatriques

Le contrôle du développement psychomoteur permet de repérer les retards de marche et de langage, qui pourront être pris en charge par un orthophoniste ou un psychomotricien.

Le déficit intellectuel, s'il existe, devra être détecté précocement pour fournir au jeune patient des exercices de stimulation appropriés, dans un environnement adapté à son handicap visuel.

Enfin, les troubles psychiatriques ou comportementaux devraient pouvoir être rapidement pris en charge par un pédopsychiatre.

e) Atteinte rénale

Une surveillance annuelle de la fonction rénale est préconisée. L'insuffisance rénale chronique peut conduire à une dialyse, et éventuellement une greffe du rein.

f) Hypogonadisme

Le retard pubertaire peut nécessiter un traitement hormonal.

g) Autres manifestations

Les malformations **cardiaques** ainsi que les malformations des organes génitaux chez la fille (hydrometrocolpos) peuvent être corrigées chirurgicalement.

La surveillance de la **tension artérielle** devra aussi être attentive de manière à prendre rapidement en charge une HTA qui peut survenir précocement, surtout si l'obésité est majeure et mal contrôlée.

h) Espoirs thérapeutiques.

Invitée à l'assemblée générale de l'Association *BARDET-BIEDL* du 8 septembre 2007, l'équipe de Fabienne Rolling avait déjà amélioré la vue de chiens Briards en leur injectant des **AAV*** dans l'œil (« Adéno Associated Virus », sorte de virus remanié inoffensif, destiné à réparer les cellules cibles). Elle exposa son projet d'essais sur l'homme en 2009, une fois les autorisations légales obtenues. Si ce projet a vu le jour, les résultats de l'étude ne sont pas connus à l'heure actuelle.

Un travail sur les **implants rétiniens** est également en cours. (Américains et Allemands), mais il persiste des difficultés de connexion au nerf optique (la rétine ayant 125 millions de

photorécepteurs). De plus ces implants reconnaîtraient mieux le mouvement que les formes ou les couleurs.

Les prothèses rétiniennes sont encore loin d'égaliser les prothèses auditives, mais les recherches dans ce domaine sont en pleine expansion.

IV-) MATERIEL ET METHODE

IV-1 Recrutement des patients.

En novembre 2008, nous avons pris contact avec le Docteur Alain Fite, responsable du centre de La Ressource. Ainsi dans un premier temps, six jeunes patients intégrés au centre furent identifiés et examinés.

Par la suite, nous nous avons pris contact avec les adultes qui étaient sorti du centre, et nous avons méthodiquement interrogé l'ensemble des cabinets d'ophtalmologie de l'île à la recherche de sujets qui n'auraient jamais été pris en charge par la Ressource.. De cette manière quelques cas supplémentaires ont pu être identifiés, contribuant à affiner notre étude épidémiologique.

LE CENTRE DE LA RESSOURCE

Créé en 1956 par une organisation religieuse catholique, le centre de la Ressource est actuellement géré par l'association IRSAM (Institut Régional des Sourds et Aveugles de Marseille), reconnue d'utilité publique par la loi de 1901. Mixte, il est agréé pour recevoir des jeunes déficients auditifs ou visuels de 3 à 20 ans. D'une capacité de 300 places (175 en externat ou internat, 85 en SESSAD)*

*L'éducation, la formation et les soins sont assurés afin de promouvoir l'insertion sociale et professionnelle des jeunes déficients sensoriels. Tous les modes de prise en charge sont définis en étroite coopération avec les familles, dans le cadre d'un **Projet Individuel** :*

L'axe pédagogique concerne la perception, la communication et la scolarité. Il est organisé autour de classes spécialisées au sein de l'établissement, d'unité d'enseignement reliées à l'éducation nationale et d'intégrations individuelles.

*SESSAD : Service Educatif Spécialisé de Soins et Accompagnement à Domicile.

L'axe éducatif concerne les capacités physiques, affectives, morales et intellectuelles visant une intégration scolaire, sociale et familiale. Les objectifs sont de développer l'autonomie et la socialisation, l'acquisition de savoir être et de savoir faire, l'épanouissement et la réalisation de soi, notamment par la culture, les sports et les loisirs.

L'axe thérapeutique concerne la surveillance médicale régulière, ainsi que l'adaptation et la compensation du déficit. L'équipe médicale, coordonnée par le Docteur Fite, assure également l'accompagnement des familles.

Il existe également plusieurs annexes de travail situées sur toute l'île, ainsi que des centres de dépistages précoces (CAMPS sensoriels, Centres d' Action Médico Social Précoce).

Des relais de prise en charge pour adultes malvoyants ont aussi été nouvellement créés (SAMSAH, Service d'Aide Médico-Sociale aux Adultes Handicapés).

IV-2) Méthodologie

Dans un premier temps, après avoir tenté d'établir un l'arbre généalogique pour chaque famille concernée, l'histoire clinique des patients a pu être retracée d'après les outils suivants :

- carnet de santé,
- dossiers cliniques (la Ressource, CAMPS, CHD)
- examen des patients et interrogatoire des familles
- Contact avec les médecins traitants
-

Dans le souci d'une meilleure clarté, et pour préserver l'anonymat des familles, nous avons changé les prénoms de chaque cas étudié.

Puis, nous avons contacté quelques professionnels du centre de la Ressource, (responsable pédagogique, psychologue), nous donnant des éléments précieux sur la prise en charge multidisciplinaire.

Ensuite, nous nous sommes appuyés sur les données de la littérature pour pouvoir, dans une discussion, confronter nos résultats avec ceux des études déjà réalisées par ailleurs.

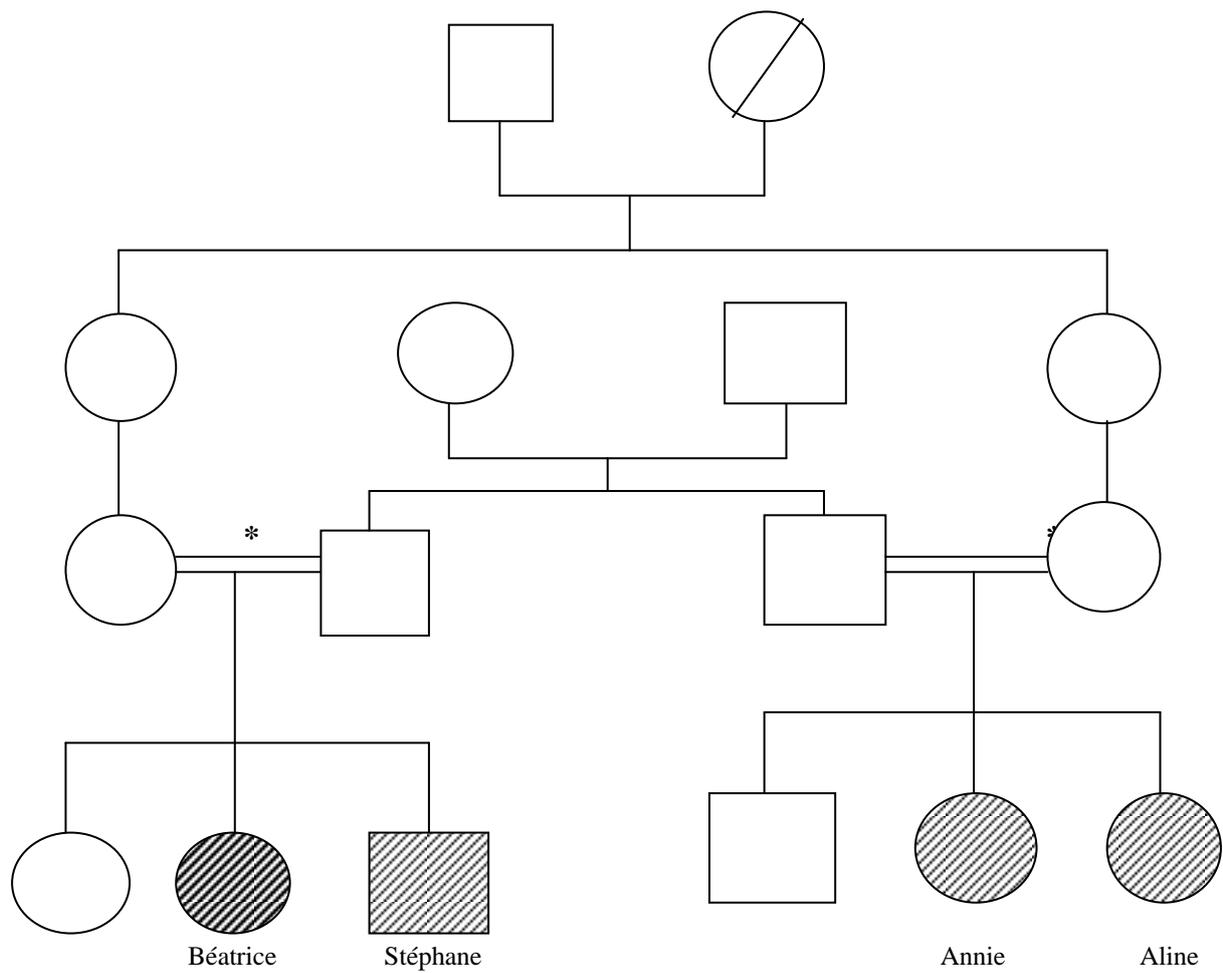
Enfin, avons nous accordé une place particulière aux avancées de la génétique dont l'essor, depuis ces trente dernières années, nous conduit à envisager 'une étude en biologie moléculaire sur ce syndrome à la Réunion.

V-) RESULTATS

V-1 CACACTERISTIQUES MEDICALES

V-1.1) FAMILLE N°1

a) Arbre généalogique



*lien de consanguinité éloigné

La famille n°1 est originaire des hauts de l'est de Salazie. Quatre cousins germains sont atteints par la Maladie de Bardet-Biedl. Les liens de consanguinité familiaux sont très probables et remontent à plusieurs générations.

b) Annie (16 ans)

Annie est la deuxième enfant d'une fratrie de trois. Née au terme d'une grossesse normale, elle pesait 2,970 kg à la naissance pour une taille de 50,5 cm et 33,5 cm de périmètre crânien (PC).

Elle présentait une hexadactylie post axiale de la main gauche et du pied gauche traitée chirurgicalement, ainsi qu'une syndactylie incomplète du 2ème-3ème orteil bilatérale. On notait également un épicanthus. Annie a marché vers l'âge de 14 mois.

Depuis l'âge de 4 ans, on note des difficultés d'acquisition du langage écrit et oral, prises en charge en orthophonie.

Sur le plan cognitif, On relève une déficience intellectuelle légère responsable de difficultés d'apprentissage (lecture, mémoire, orientation temporelle). Après avoir lentement progressé dans une section d'enseignement général et professionnel adaptée (4ème SEGPA), Annie est actuellement intégrée en section préprofessionnel. (SIP).

Sur le plan visuel, les troubles ont commencé vers l'âge de 7 ans. A 8 ans et demi, l'acuité visuelle corrigée était de 3 /10ème à droite et à gauche. C'est vers 9 ans et demi qu'une héméralopie apparaît. A l'âge de 14 ans, le fond d'œil révèle une rétinite pigmentaire. Le champ visuel est tubulaire, la vision des couleurs est perturbée et la vision stéréoscopique est nulle. Annie est prise en charge à la Ressource en internat depuis cet âge.

Concernant la corpulence, il existe une obésité de degré 2 depuis l'âge de 5 ans. (cf. courbe de corpulence en index). Annie est actuellement suivie à l'unité d'obésité infantile (UOI) de l'hôpital d'enfants de Saint-Denis, mais elle supporte mal les frustrations alimentaires. Le poids est de 84 kg pour 1 m 58 soit un IMC de 33. Cette obésité importante entraîne des rachialgies mécaniques au niveau de la charnière dorsolombaire.

Sur le plan génital, on ne relève ni retard pubertaire ni dysménorrhée.

Sur le plan comportemental, Annie est une jeune fille calme et timide, présentant un ralentissement idéatoire avec parfois des accès de colère, sans troubles de l'humeur. Un accompagnement psychologique lui a été proposé au centre.

Concernant les examens complémentaires, l'échographie rénale retrouve quelques calculs rénaux intracaliciels bilatéraux, les reins étant d'écho structure harmonieuse. Le bilan biologique est normal. (Glycémie, hémoglobine, glycolyse, créatininémie).

AU TOTAL, Annie présente :

4 symptômes majeurs :

- ❖ Hexadactylie post axiale
- ❖ Obésité de degré 2 avec complication orthopédique
- ❖ Rétinite pigmentaire
- ❖ Déficience mentale légère et troubles des apprentissages

4 symptômes mineurs :

- ❖ Troubles du langage
- ❖ Autres anomalies morphologiques (syndactylie)
- ❖ Autres anomalies visuelles
- ❖ Ralentissement idéatoire

c) Béatrice (15 ans)

Cousine d'Annie, Béatrice est la deuxième d'une fratrie de 3 enfants. Elle est née au terme d'une grossesse normale et pesait 2,740 kg pour une taille de 47 cm et un périmètre crânien de 32,5 cm. Il existait une hexadactylie post axiale des 4 membres, opérée à l'âge de 4 mois.

On note un retard de développement psychomoteur et un retard de parole et de langage suivi en orthophonie jusqu'à l'âge de 9 ans.

Sur le plan visuel, l'acuité a commencé à se dégrader vers l'âge de 5 ans, (4/10ème à droite et à gauche). Une diminution de la vision crépusculaire (héméralopie) existe depuis l'âge de 10 ans. A l'âge de 14 ans, l'examen du fond d'œil note une rétine remaniée, évocatrice de rétinite pigmentaire, sans pigments noirs visibles. Le champ visuel est rétréci en périphérie. Béatrice est interne au centre de la Ressource depuis un an.

Concernant la corpulence, il existe une obésité de degré 2, marquée depuis l'âge de un an. Le poids est actuellement de 81kg pour 1m53, soit un IMG à 34,6. Comme sa cousine, Béatrice est suivie à l'unité d'obésité infantile depuis l'âge de 9 ans.

Sur le plan cognitif, les capacités intellectuelles n'ont pas été chiffrées, mais on note des difficultés d'apprentissage nécessitant un enseignement adapté. (Béatrice est actuellement en 4ème SEGPA).

Sur le plan génital, on ne note pas de retard pubertaire ni de dysménorrhée.

Sur le plan cardiaque, une sténose valvulaire pulmonaire stable est diagnostiquée devant la présence d'un souffle systolique 2/6ème au foyer aortique.

A l'entrée au centre de la Ressource, on notait un très mauvais état dentaire et de nombreuses caries ont du être traitées.

L'examen ORL est sans particularité hormis la présence d'aérateurs trans-tympaniques.

Sur le plan comportemental, il n'existe pas de difficultés particulières. Béatrice a du caractère et sait se faire respecter. Des questionnements autour de la sexualité ont été formulés récemment auprès de la psychologue du centre.

Concernant les examens complémentaires, l'échographie rénale et le bilan biologique sont normaux.

AU TOTAL, Béatrice présente :

5 symptômes majeurs :

- ❖ Hexadactylie post axiale
- ❖ Obésité de degré 2
- ❖ Rétinite pigmentaire probable avec héméralopie
- ❖ Difficultés d'apprentissage

3 symptômes mineurs :

- ❖ Retard psychomoteur
- ❖ Troubles du langage
- ❖ Sténose valvulaire pulmonaire

d) Stéphane (11 ans)

Stéphane est le frère cadet de Béatrice. Il est né au terme d'une grossesse normale et pesait 3,040 kg, pour 48 cm de taille et 32 cm de périmètre crânien. On note une hexadactylie des 4 membres, ainsi qu'un hypospadias tous deux traités chirurgicalement à l'âge de 8 mois.

Il existe un retard de développement psychomoteur (marche acquise à 19 mois), ainsi qu'un retard de langage et des troubles de l'élocution nécessitant un accompagnement orthophonique.

Sur le plan ophtalmologique, on relève une baisse de l'acuité visuelle depuis l'âge de 6 ans, ainsi qu'un strabisme convergent. Une héméralopie est signalée depuis l'âge de 10 ans mais la rétinite pigmentaire n'a pas été confirmée. Stéphane est pris en charge au centre de la Ressource depuis 1 an.

Sur le plan morphologique, Stéphane présente depuis l'âge de 2 ans et demi une obésité de degré 2, qui tend à régresser depuis l'âge de 5 ans, mais Stéphane n'a pas de suivi diététique particulier et il a plutôt bon appétit. Il existe cependant un important retentissement orthopédique (tendance au pied plat, léger genu-valgum, douleurs épisodiques des jambes, du dos et des bras.). Actuellement, Stéphane pèse 45 kg, pour une taille de 137 cm, ce qui correspond à un taux de BMI de 24.

Sur le plan cognitif, les capacités intellectuelles n'ont pas été évaluées mais on rapporte des difficultés d'apprentissage depuis le CE1. Actuellement en CE2 /CM1, Stéphane a un niveau CP. (début d'entrée dans la syllabique). Il a une mauvaise tenue du scripteur, est gaucher, et son écriture cursive est peu lisible. Il est plus doué pour les mathématiques.

Sur le plan auditif, l'examen audiométrique révèle une surdité de transmission bilatérale. (antécédents d'otite séromuqueuse).

Sur le plan comportemental, Stéphane est un jeune garçon serviable, participant aux activités de la vie quotidienne. Sérieux et appliqué dans son travail, il peut avoir un comportement taquin et aime raconter des histoires. Il est plutôt isolé et solitaire, et ses passe-temps favoris sont de jouer aux petites voitures et avec son jumbee. (tambour).

Concernant la dentition, on note un très mauvais état dentaire avec de nombreuses caries et abcès multiples sur dents de lait.

Sur le plan génital, on observe un hypogénitalisme avec micropénis. La puberté n'a pas encore commencé.

Concernant les examens complémentaires, l'échographie rénale révèle une image kystique de la partie moyenne du rein droit.

Le bilan biologique est quand à lui normal. (créatininémie et hémoglobine glycosylée)

AU TOTAL, Stéphane présente :

6 symptômes majeurs :

- ❖ Hexadactylie
- ❖ Obésité avec retentissement orthopédique
- ❖ Rétinite pigmentaire probable (héméralopie).
- ❖ Hypogénitalisme
- ❖ Difficultés d'apprentissage
- ❖ Atteinte rénale

3 symptômes mineurs :

- ❖ Retard psychomoteur
- ❖ Troubles du langage
- ❖ Atteinte ORL

e) Aline (8 ans)

Sœur cadette d'Annie, Aline est la dernière enfant d'une fratrie de trois. A la naissance, elle pesait 2 kg 660 pour 47,5 cm de taille et 33 cm de périmètre crânien.

Dans les antécédents obstétricaux, on découvrira à l'échographie l'existence d'une hexadactylie post axiale de la main gauche et du pied droit, ainsi qu'un retard de croissance intra-utérin au 3ème percentile à 21 SA. Les résultats du caryotype sont normaux..

A 28 SA, l'échographie découvre une dilatation ventriculaire modérée dont les carrefours mesurés sont à 10mm. Le contrôle réalisé un mois plus tard sera rassurant (carrefour mesuré à 8,1mm).

Le score d'APGAR était de 2/10 à une minute de vie 10/10 à cinq minutes.

Plusieurs éléments dysmorphiques furent notés :

- Hexadactylie post axiale de la main gauche et du pied gauche.(opérés dans les premiers mois de vie)
- Syndactylie, des orteils 2-3 à droite et à gauche
- Fentes palpébrales étroites avec yeux en amandes
- Epicanthus bilatéral
- Petit menton
- Oreilles basses implantées
- Microstomie
- Rétrognatisme

Les échographies rénales et transfontanélaires étaient normales.

Le développement psychomoteur fut normal et Aline marcha à 14 mois.

Sur le plan du langage, on note quelques difficultés d'élocution à partir de 3 ans, mais pas de retard de parole. (Aline bénéficie de séances d'Orthophonie hebdomadaires depuis l'âge de 7 ans).

Sur le plan cognitif, les capacités intellectuelles ne sont pas chiffrées, mais on repère des difficultés d'apprentissage depuis l'entrée en CE1 (lecture, mémoire, compréhension).

Sur le plan ophtalmologique, Aline présente une baisse importante de l'acuité visuelle depuis l'âge de 5 ans, (1/20ème à droite et 1/10ème à gauche), ainsi qu'un astigmatisme. Actuellement, l'acuité visuelle corrigée est de 6/10ème à droite et 8/10ème à gauche, mais la maman signale une diminution de la vision crépusculaire depuis quelques mois. Cependant, Aline ne se plaint d'aucune gêne dans la vie quotidienne, bien que la monture de sa correction optique soit mal adaptée, occasionnant une amputation du champ visuel. A l'électrorétinogramme, les ondes sont d'amplitudes diminuées en adaptation à la lumière, mais l'examen sera interrompu par une mauvaise tolérance ; En vision photoptique, on note une atteinte de la rétine centrale tandis que la scotopique ne sera pas réalisée. Au fond d'œil, la papille externe gauche est légèrement décolorée. La vision stéréoscopique est bonne mais la vision des couleurs n'a pas été testée.

Concernant la corpulence, Aline présente une obésité de degré 2 depuis l'âge de trois ans. Cependant une prise en charge diététique personnalisée a permis de réduire de façon importante la prise pondérale. Ceci est bien visible sur la courbe de corpulence (cf. index) repassant dans le couloir d'une obésité de degré 1 dès l'âge de 6 ans. Actuellement, Aline pèse 32kg pour une taille de 1m22, correspondant à un BMI de 21,5.

Sur le plan rénal, une échographie réalisée à l'âge de trois ans ne révélait pas d'anomalies particulières et la créatininémie était normale.

La tension artérielle est normale ainsi que la glycémie et l'hémoglobine glyquée.

Concernant l'axe gonadotrope, il n'existe pas d'hypogénitalisme.

Sur le plan comportemental, Aline est attentive et calme. Elle ne pose pas de difficultés particulières.

AU TOTAL, Aline présente :

4 symptômes majeurs :

- ❖ Hexadactylie
- ❖ Obésité
- ❖ Héméralopie avec rétinite pigmentaire probable
- ❖ Difficultés d'apprentissage

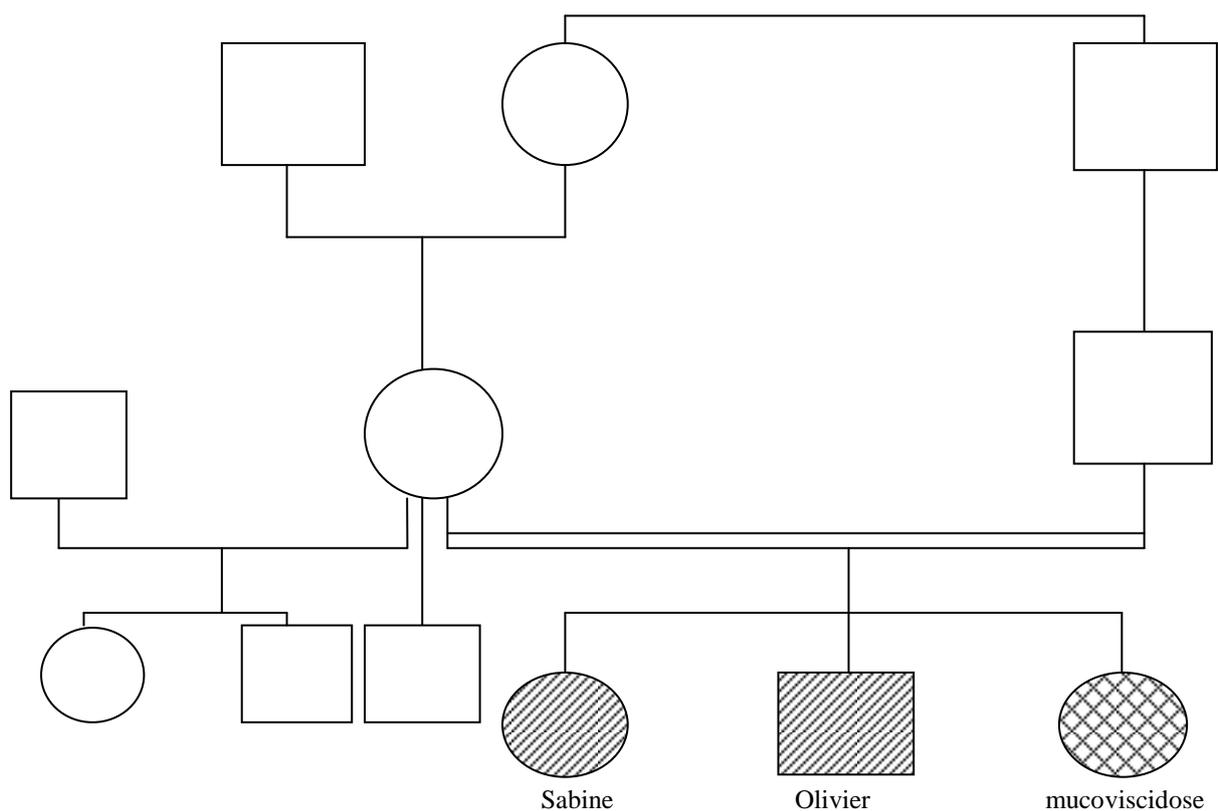
3 symptômes mineurs :

- ❖ Autres éléments dysmorphiques (orteils, visage)
- ❖ Autre anomalie visuelle
- ❖ Difficultés d'élocution

Aline n'est pas encore prise en charge par le centre de la Ressource, qui a pu cependant effectuer un bilan ophtalmologique récemment. Les informations recueillies concernant ce cas clinique proviennent essentiellement du dossier médical du service de néonatalogie du CHD de Saint-Denis.

V-1.2) FAMILLE N° 2

a) Arbre généalogique



Sabine et Olivier sont issus d'une famille recomposée de six enfants. Leurs parents sont cousins germains, et la maman élève seule ses cinq enfants à charge.

La sœur cadette, issue de la même union, est porteuse de la mucoviscidose, maladie génétique également autosomique récessive.

b) Sabine (18 ans 1/2)

Née au terme d'une grossesse normale, Sabine pesait 3,370 kg pour une taille de 50 cm et un périmètre crânien de 34,5 cm. Elle présentait une hexadactylie post-axiale de la main droite et des pieds droit et gauche, traitée chirurgicalement. Le carnet de santé relate également un petit souffle systolique non exploré.

Sabine a marché à l'âge de 12 mois. La maman signale quelques difficultés de langage corrigées par orthophonie durant à l'âge de 6 ans.

Sur le plan ophtalmologique, les troubles oculaires se sont manifestés dès l'âge de 5 ans, l'acuité visuelle étant de 5/10ème à l'œil droit et 2/10ème à l'œil gauche. On notait également un strabisme divergent. Actuellement il existe un rétrécissement du champ visuel au doigt, une héméralopie apparue dès l'âge de 8 ans, une vision des couleurs perturbée et une absence de vision stéréoscopique. Au fond d'œil, les papilles sont décolorées, les zones maculaires remaniées, et il existe des pigments noirs au pôle postérieur, révélant la rétinite pigmentaire. Sabine est prise en charge au centre de la Ressource en semi-internat depuis 1 an.

Sur le plan morphologique, Sabine présente une obésité de degré 1 depuis l'âge de trois ans. Elle n'a pas de prise en charge médicale particulière et gère seule son régime alimentaire.

Sur le plan gynécologique, Sabine est réglée depuis l'âge de 13 ans, et présente des irrégularités du cycle menstruel. Il n'existe pas de retard pubertaire.

Sur le plan cognitif, les capacités intellectuelles sont limitées par des difficultés de traitement perceptif, mais la lenteur d'exécution est bien compensée par de bonnes capacités de mémorisation et de raisonnement. Après un échec en terminale BEP couture, Sabine est actuellement scolarisée en section d'insertion professionnelle (SIP) dans le domaine du secrétariat.

Sur le plan comportemental, on note un ralentissement idéatoire, une asthénie et une inhibition importante, en relation avec un syndrome dépressif majeur d'apparition récente. Sabine a fait trois tentatives d'autolyse en un an ayant nécessité l'hospitalisation en psychiatrie.

Envahie par des angoisses massives d'insécurité liées à sa pathologie, la jeune fille, du fait de sa personnalité frustrée, a du mal à verbaliser sa souffrance, son ressenti, son vécu. Accompagnée psychologiquement, Sabine manifeste, depuis quelques temps, plus d'ouverture au monde extérieur, d'autant plus qu'elle vient d'intégrer le régime de l'internat qui lui semble profitable. Elle bénéficie également de séances de relaxation.

Concernant les examens complémentaires, le bilan biologique et l'échographie rénale ne présentent pas d'anomalies particulières.

AU TOTAL, Sabine présente :

5 symptômes majeurs :

- ❖ Hexadactylie
- ❖ Obésité
- ❖ Rétinite pigmentaire
- ❖ Difficultés d'apprentissage
- ❖ Irrégularités du cycle menstruel

3 symptômes mineurs :

- ❖ Retard de langage
- ❖ Autres anomalies ophtalmologiques
- ❖ Syndrome dépressif majeur

b) Olivier (14 ans).

Né au terme d'une grossesse normale, Olivier pesait 2,710 kg pour une taille de 47 cm et 33,5 cm de périmètre crânien. Dès l'âge de 4 ans, on note un retard psychomoteur ainsi qu'un retard de parole et de langage.

Sur le plan visuel, une myopie est diagnostiquée à l'âge de 4 ans (7/10ème à droite et 4/10ème à gauche). A l'âge de 7 ans l'acuité visuelle continue de diminuer (3,7/10ème à droite et à gauche), tandis que l'on suspecte une dyschromatopsie. Vers l'âge de 8 ans survient une héméralopie, gênant de façon importante les déplacements crépusculaires. A l'âge de 13 ans, le champ visuel au doigt est limité en périphérie et la vision stéréoscopique absente. L'examen du fond d'œil décèle des papilles décolorées au pôle postérieur et une macula remaniée, signant la rétinite pigmentaire. Olivier est pris en charge à la Ressource en semi-internat depuis un an.

Concernant l'axe gonadotrope, Olivier présente un hypogénitalisme avec des testicules de petite taille.

Concernant la corpulence, on note un rebond d'adiposité précoce dès l'âge de 2 ans, suivie d'une obésité de degré 1.

Sur le plan neuropsychologique, Olivier présente une lenteur idéomotrice associée à une dyspraxie d'habillage : il est maladroit, a des difficultés pour enfiler ses vêtements et lacer ses chaussures, et peine à reconnaître l'endroit de l'envers. On notera également des stéréotypes gestuels ainsi que des traits psychotiques et des troubles de la personnalité. Olivier sera suivi en hôpital de jour au centre médico psychologique (CMP), avant d'intégrer le centre de la Ressource.

Sur le plan cognitif, il existe une déficience intellectuelle modérée occasionnant de grandes difficultés d'apprentissage. Olivier est actuellement scolarisé en CM2.

Concernant les examens complémentaires, l'échographie rénale et le bilan biologique (créatininémie et hémoglobine glycolysée) ne comportent pas d'anomalies.

Sur le plan comportemental, Olivier présente une grande immaturité affective. Plutôt solitaire et parfois absent, il a très peu d'amis et est peu autonome dans la vie au quotidien.

AU TOTAL, Olivier présente :

5 symptômes majeurs :

- ❖ Hexadactylie
- ❖ Obésité de degré 1
- ❖ Rétinite pigmentaire
- ❖ Hypogénitalisme
- ❖ Déficience mentale et difficultés d'apprentissage.

6 symptômes mineurs :

- ❖ Retard psychomoteur
- ❖ Retard de langage
- ❖ Autres anomalies ophtalmologiques
- ❖ Lenteur idéomotrice
- ❖ Dyspraxie
- ❖ Traits psychotiques et troubles de la personnalité

V-1.2) **FAMILLE N° 3 : cas de Jeanne (21 ans)**

Jeanne est une jeune fille de 21 ans suivie au centre de la Ressource depuis 4 ans. Peu d'éléments figurent dans son carnet de santé et l'interrogatoire nous sera peu contributif : Jeanne est en effet très limitée sur le plan cognitif, et elle a des difficultés à mémoriser les événements de sa vie.

La famille ne nous a pas donné la possibilité d'établir un arbre

généalogique.

Née à terme, Jeanne pesait 2,280 kg, pour 50 cm de taille et 33 cm de périmètre crânien. Elle présentait une Hexadactylie post axiale des mains droite et gauche opérée dans la petite enfance, ainsi qu'une syndactylie 4-5 et 2-3 du pied droit.

Le développement psychomoteur n'est pas précisé mais on notera un retard de langage.

Sur le plan ophtalmologique, les troubles de la vision ont débuté vers l'âge de 4 ans. (Acuité visuelle de 6 /10ème à droite et 2/10ème à gauche). On notera également une héméralopie dont la date de début n'est pas connue, témoin d'une rétinite pigmentaire qui sera diagnostiquée au fond d'œil à l'âge de 17 ans. Le champ visuel périphérique est très rétréci, la vision des couleurs est perturbée et la vision stéréoscopique est absente. Ainsi Jeanne heurte souvent les obstacles dans l'obscurité, utilise une canne pour se déplacer et demande à être accompagnée à l'extérieur des lieux familiers. Elle est prise en charge à la Ressource en semi-internat depuis l'âge de 4 ans.

Concernant la corpulence, une obésité de degré 2 est observée dès le plus jeune âge. (rebond d'adiposité précoce dès l'âge de 1 an.

Sur le plan cognitif, Jeanne présente une déficience intellectuelle légère se traduisant par des difficultés d'apprentissage (compréhension et mémorisation); Il existe également un ralentissement idéomoteur et une grande fatigabilité. Les difficultés scolaires ont orientés Jeanne vers une classe d'enseignement général et professionnel adaptée (SEGPA) puis vers un institut médico-professionnel (IMPRO), en raison de son illettrisme. Actuellement Jeanne suit un stage de conditionnement, mais elle n'a pas de projet professionnel précis [foyer d'accueil occupationnel (FAO) ou établissement spécialisé d'aide au travail (ESAT)].

Sur le plan gynécologique, on notera des irrégularités menstruelles, sans retard pubertaire.

Jeanne présente en outre un très mauvais état dentaire.

Sur le plan comportemental, Jeanne est une jeune adulte calme et sociable, ne présentant pas de troubles de l'humeur. Elle a une perception positive d'elle-même et commence à entrevoir la réalité de sa déficience visuelle. Elle souhaite acquérir plus d'autonomie et élargir son cercle d'amis. Jeanne a bénéficié d'un accompagnement psychologique concernant des questionnements existentiels en lien avec son désir de vie de couple et de maternité.

Sur le plan des examens complémentaires, le bilan biologique est normal (créatininémie, clearance de la créatinine, glycémie, triglycérides et cholestérol), ainsi que l'échographie rénale.

AU TOTAL, Jeanne présente :

5 symptômes majeurs :

- ❖ Hexadactylie
- ❖ Obésité de degré 2
- ❖ Rétinite pigmentaire
- ❖ Déficience intellectuelle légère et difficultés d'apprentissage
- ❖ Irrégularités menstruelles

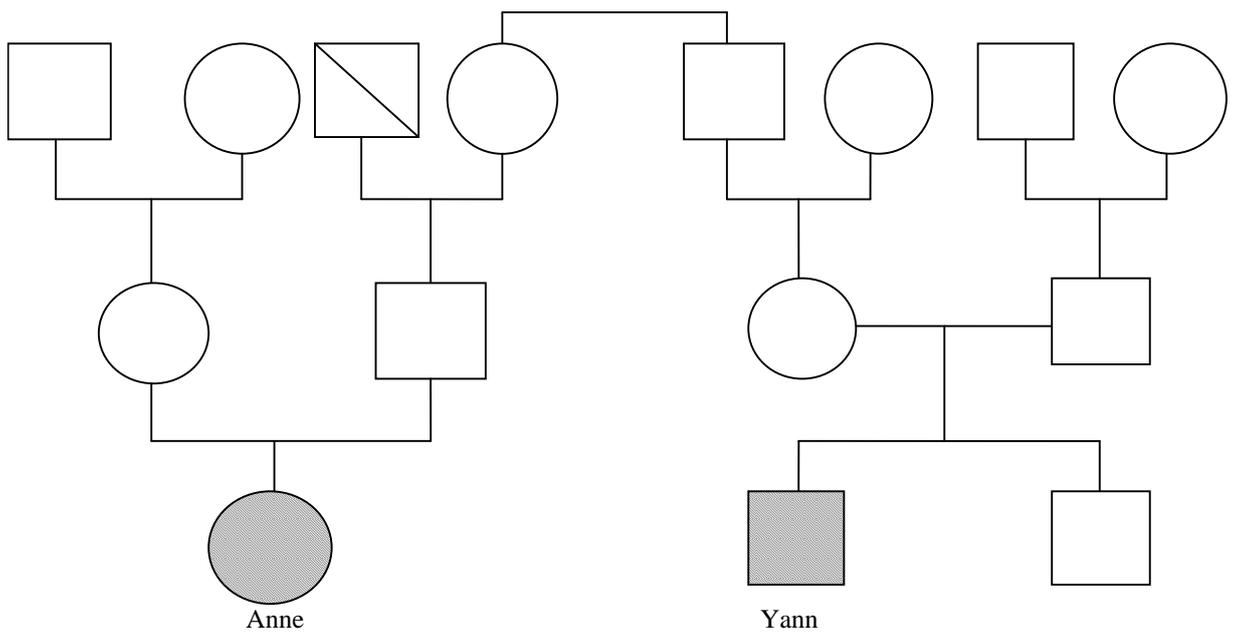
5 symptômes mineurs :

- ❖ Retard de langage
- ❖ Autres anomalies dysmorphologiques
- ❖ Autres anomalies ophtalmologiques
- ❖ Ralentissement idéomoteur

V-1.4) FAMILLE N° 4

a) Arbre généalogique

Famille n°4



b) Yann (23 ans)

Né au terme d'une grossesse normale, Yann pesait 4,100 kg, pour une taille de 53 cm et un périmètre crânien de 36 cm.

Un syndrome dysmorphique a été noté, et sera, si possible, traité chirurgicalement :

- Hexadactylie de la main droite et des deux pieds (ablation chirurgicale et section par ligature d'un bourgeon digital)
- Anus antérieur béant, micropénis, scrotum bifide
- Hernie ombilicale (soins locaux)
- Phimosi
- Pied plat valgus / Mains et pieds courts (brachydactylie)
- Strabisme et nystagmus

L'apparition d'une obésité précoce à l'âge de 10 mois, associée à ces symptômes dysmorphiques, fera suspecter un Syndrome de Laurence-Moon. Un retard de développement psychomoteur est noté, (marche acquise à l'âge de 2 ans). Il n'existe pas de retard de langage.

Sur le plan visuel, Yann porte des verres correcteurs pour myopie et astigmatisme depuis l'âge de 4 ans. Son activité visuelle corrigée est inférieure à 1/20ème à droite et à gauche. Yann a été pris en charge au centre de la Ressource depuis l'âge de 7 ans jusqu'à 20 ans. Il apprit à lire en braille et à utiliser une canne dans ses déplacements.

Sur le plan uronéphrologique, on rapporte à l'adolescence des fuites mictionnelles dont le bilan a révélé des anomalies dans les épreuves urodynamiques. Les bilans rénaux (créatinine et clairance de la créatinine, ECBU, échographie, urétrocystographie rétrograde), et neurologiques sont normaux. Un traitement symptomatique a été instauré.

A l'âge de 12 ans, Yann a bénéficié d'injections de testostérone pour hypogonadisme, permettant d'améliorer le développement de ses organes génitaux externes. La croissance, qui était ralentie à l'âge de 9 ans, a pu repartir.

Sur le plan digestif, une constipation chronique est notée depuis la petite enfance.

Sur le plan de la corpulence, une prise en charge nutritionnelle sera faite dès l'âge de 3 ans permettant de limiter la prise excessive de poids. Actuellement, le poids est de 76,5 kg pour une taille de 1,73 m soit un BMI calculé à 26.

La tension artérielle est à 12/7, les taux de cholestérol et de triglycérides sont normaux.

Sur le plan cognitif, Yann présente un retard intellectuel modéré avec un QI évalué à 55. Son niveau scolaire reste très faible (CE1/CE2) avec des difficultés graphiques et de repérage dans l'espace. Ses gestes sont malhabiles. Il existe d'importantes lacunes en vocabulaire. Yann a suivi un enseignement en secteur médico éducatif (SME) jusque l'âge de 20 ans. Sans projet professionnel particulier, il vit chez ses parents depuis 3 ans.

Le SAMSAH se déplace au domicile pour des activités manuelles diverses, et le foyer d'accueil occupationnel de Sainte-Marie (FAO) lui permet de sortir de son environnement familial. Il bénéficie également de cours de locomotion. Son loisir favori est la lecture de livres d'histoire en braille.

Sur le plan psychologique, il existe un ralentissement idéatoire avec une inhibition importante depuis l'entrée en maternelle. Yann doit être stimulé en permanence et son manque d'autonomie est accentué par une surprotection maternelle. Les difficultés prédominent pendant les repas (s'alimente avec les doigts), la toilette (faite entièrement par la mère), l'habillage, ainsi que dans tous les déplacements (présence parentale permanente). Un travail en psychomotricité a permis d'améliorer le schéma corporel.

Il existe d'importantes difficultés relationnelles, et Yann a développé à l'adolescence un syndrome dépressif majeur.

AU TOTAL, Yann présente :

5 symptômes majeurs :

- ❖ Rétinite pigmentaire
- ❖ Obésité
- ❖ Hexadactylie
- ❖ Hypogonadisme
- ❖ Retard intellectuel modéré

4 symptômes mineurs :

- ❖ Autres anomalies ophtalmologiques
- ❖ Autres symptômes dysmorphiques
- ❖ Troubles psychiques et ralentissement idéatoire
- ❖ Retard de développement psychomoteur

c) Anne (23 ANS.)

Anne est née au terme d'une grossesse normale. Son poids était de 3,550 kg pour une taille de 53 cm et un périmètre crânien de 34,5 cm. Elle présentait une hexadactylie des 4 membres, opérée à quelques mois de vie.

Sur le plan visuel, on note l'apparition d'un strabisme à l'âge de 2 mois, ainsi qu'une diminution importante de l'acuité visuelle de 1/10ème à droite et à gauche vers l'âge de 5 ans. Une héméralopie est apparue à l'âge de 8 ans. La vision stéréoscopique est absente. La perception des couleurs est difficile. Anne a été suivie au centre de la Ressource dès l'âge de 12 ans et demi.

D'intelligence normale et plutôt bonne élève, elle a poursuivi sa scolarité jusqu'en terminale et passera avec succès un baccalauréat ES. Actuellement en école de gestion commerciale sur trois ans, son projet professionnel est de travailler en gestion d'entreprise. Elle utilise avec aisance l'outil informatique et possède des aides optiques adaptées à son handicap visuel. Anne est autonome dans ses déplacements, utilisant la canne blanche dans les lieux inconnus, mais elle ne se déplace pas seule le soir et n'utilise pas les transports en commun.

Anne est suivie par le SAMSAH et bénéficie de cours de locomotion ainsi qu'une aide à la vie journalière.

Sur le plan endocrinien, on note un hypogonadisme avec des irrégularités de cycle menstruel sans retard pubertaire.

La TA est à 13/7. L'échographie rénale ainsi que la créatininémie sont normales.

Le bilan auditif est sans particularité.

Sur le plan morphologique, on note un petit Buffalo-Neck au niveau dorsal haut.

De contact agréable, Anne est à l'aise pour s'exprimer tant à l'oral qu'à l'écrit. Son projet est de partager une vie commune avec son petit ami, mais elle s'interroge quant à ses possibilités de fécondité.

AU TOTAL, Anne présente :

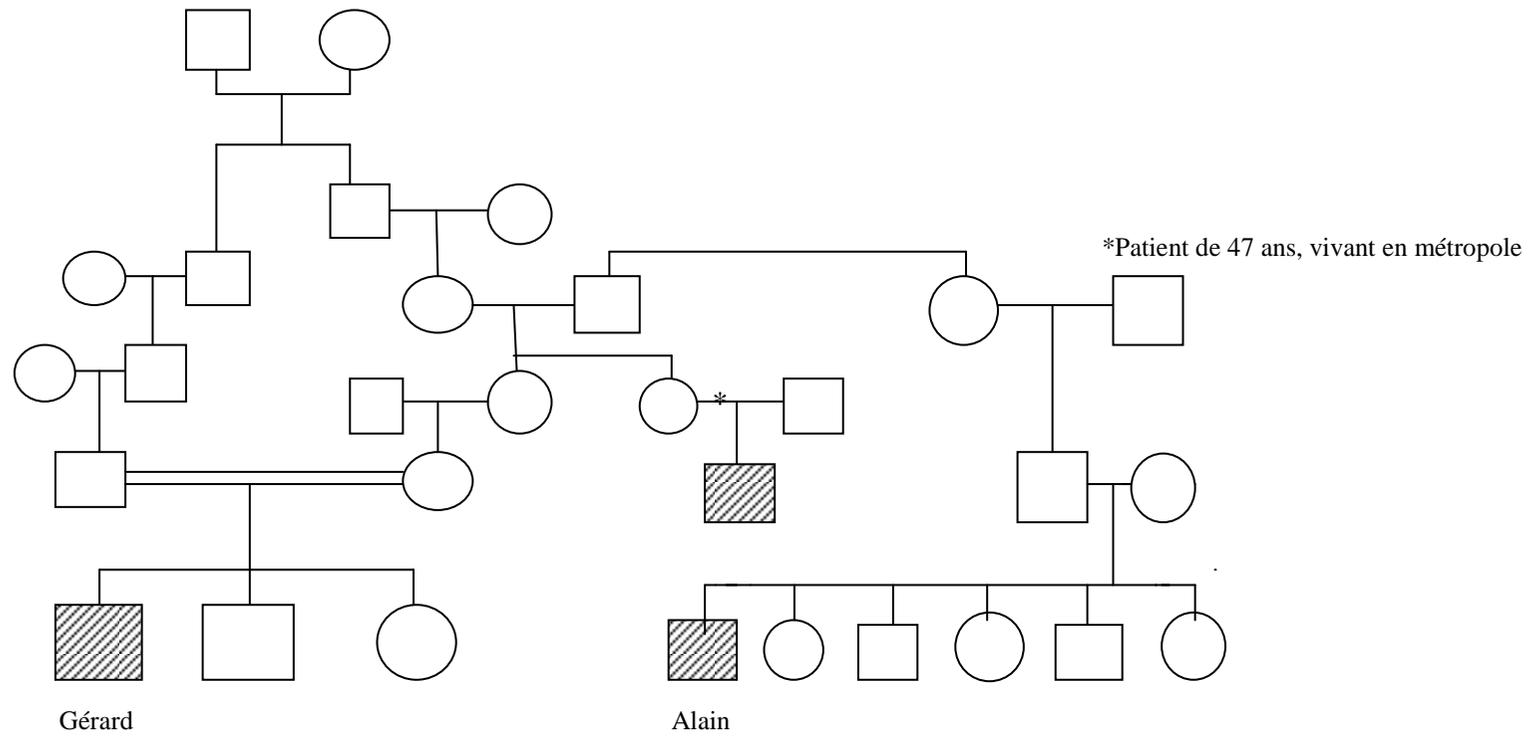
4 symptômes majeurs :

- ❖ Hexadactylie
- ❖ Obésité
- ❖ Rétinite pigmentaire
- ❖ Hypogonadisme

Des symptômes mineurs : Autres anomalies ophtalmologiques

V-1.5) famille n°5

a) Arbre généalogique



b) Gérard (23 ans)

Gérard est l'aîné d'une famille de trois enfants originaire du sud de la Réunion, à Saint-Joseph. Ses parents, petits blancs des hauts, ont un lien de consanguinité éloigné de trois générations. (cf. arbre généalogique). Le père a plusieurs cousins présentant un handicap visuel ou moteur, tandis que la mère a un cousin de 45 ans, migré en métropole, présentant les mêmes symptômes que Gérard, et un cousin éloigné du côté maternel porteur du syndrome de Bardet-Biedl. (Cas d'Alain traité ci-après). La mère de Gérard a aussi un frère dysphonique. (Aphone). Nous avons rencontré Gérard avec ses deux parents et sa jeune sœur. La famille est d'un bon niveau socio-culturel et est très intéressée par la pathologie de Gérard.

Gérard est né au terme d'une grossesse normale. Son poids était de 3,140 kg pour une taille de 52 cm et 33 cm de périmètre crânien. Il ne présentait aucune anomalie morphologique (Pas de polydactylie). La courbe de poids est passée à +2DS dès l'âge de 3 mois, entraînant une obésité précoce difficilement contrôlée par les mesures diététiques. Actuellement Gérard pèse 106 kg pour 1,72 m soit un BMI à 35,8. (Obésité de degré 2). L'adiposité est tronculaire et rhizomélique. Gérard a une alimentation équilibrée et pratique du sport quotidiennement. (vélo de salon et marche 3 km par jour).

Gérard a marché à l'âge de 16 mois. Il n'existe pas de retard de langage, mais on note des troubles de l'élocution résistant aux séances d'orthophonie.

Des difficultés scolaires sont apparues dès l'école primaire, ne permettant pas à Gérard de suivre une scolarité ordinaire. Après 2 CP d'adaptation et une classe de perfectionnement jusque l'âge de 12 ans, Gérard a suivi un enseignement en section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté (SEGPA) jusqu'en 3ème. Sa lenteur extrême et ses troubles visuels évolutifs l'ont orienté vers le centre de la Ressource de l'âge de 16 à 21 ans, où il passera avec succès le Certificat de Formation Générale. (CFG). Les fonctions supérieures restent limitées (retard intellectuel modéré), mais Gérard est doté d'une excellente mémoire.

Sur le plan visuel, les troubles sont apparus dès la maternelle, nécessitant le port de verres correcteurs pour myopie et astigmatisme. Une héméralopie a débuté vers l'âge de 8 ans et la rétinite pigmentaire a été confirmée par électrorétinogramme. Depuis l'entrée à la Ressource à l'âge de 16 ans, la vision de Gérard s'est stabilisée et l'acuité visuelle est actuellement de 1/10ème à droite et 2/10ème à gauche. La vision des couleurs est perturbée et la vision stéréoscopique absente. Paradoxalement, le champ visuel périphérique n'est pas perturbé mais l'on perçoit une petite gêne en vision centrale. Nous noterons également une photophobie importante, un nystagmus et un strabisme. Le fond d'œil révèle un remaniement pigmentaire bilatéral de tout le pôle postérieur. Ainsi, l'utilisation d'un éclairage d'appoint est nécessaire et Gérard ne voit plus dès que la luminosité diminue. Il a cependant un bon sens de l'orientation à domicile et dans les grandes surfaces. Il peut marcher seul de jour jusqu'à trois kilomètres, pour se rendre chez sa grand-mère maternelle. Les aides optiques proposées par l'orthoptiste de la Ressource lui permettent une utilisation optimale de l'outil informatique (clavier à loupe).

Sur le plan gonadique, Gérard présente un hypogénitalisme avec micro-pénis sans retard pubertaire (bilan hormonal normal à l'adolescence).

Sur le plan ORL, une surdité de perception bilatérale est détectée à l'âge de 9 ans, sans nécessité d'appareillage.

Sur le plan locomoteur, il existe une scoliose importante ayant nécessité le port d'un corset (difficilement toléré) de 15 à 17 ans.

Sur le plan endocrinien, le faciès cushingoïde a conduit à réaliser un bilan hormonal, qui s'est révélé normal.

Sur le plan cardiovasculaire, la tension artérielle atteint à plusieurs reprises des chiffres élevés (jusqu'à 160/90) mais aucun traitement n'a été instauré.

Sur le plan rénal, le bilan (échographie créatinine) est jusqu'à présent normal.

La glycémie à jeun est également normale ainsi que le cholestérol et les triglycérides.

Sur le plan comportemental, Gérard est de tempérament sociable, gentil et serviable. Un suivi pédopsychiatrique hebdomadaire pour des troubles de l'équilibre a été mis en place entre 8 et 12 ans. Si les débuts de la prise en charge à la Ressource furent marqués par un repli sur lui quasi permanent, l'évolution se fera rapidement vers l'ouverture et l'épanouissement global, malgré la persistance d'un important ralentissement idéatoire. Depuis la sortie du centre de la Ressource, Gérard a tenté, durant 2 mois, d'intégrer un ESAT (Etablissement spécialisé d'Aide au Travail) dans lequel il était motivé pour une activité de conditionnement. Cependant, cette activité a dû être interrompue car les transports en commun étaient incompatibles avec les difficultés visuelles.

Actuellement Gérard vit au domicile familial sans autre projet professionnel. Ses loisirs sont la musique (guitare), les jeux ou la navigation sur internet, la télévision et les ballades dans la propriété familiale de 10 000 m².

AU TOTAL, Gérard présente :

4 symptômes majeurs :

- ❖ Obésité compliquée d'HTA
- ❖ Rétinite pigmentaire
- ❖ Hypogénitalisme
- ❖ Retard intellectuel modéré et difficultés d'apprentissage.

4 symptômes mineurs :

- ❖ Surdité de perception bilatérale

- ❖ Ralentissement idéatoire
- ❖ Troubles du langage
- ❖ Autres anomalies ophtalmologiques

c) **Alain (35 ans)**

Alain est cousin éloigné de Gérard du côté maternel. (Son père est cousin germain de la grand-mère maternelle de Gérard). Bien que demeurant dans la même région, ces deux familles ne se fréquentent pas. Alain est l'aîné d'une famille d'agriculteurs de six enfants mais nous ne parviendrons pas à joindre cette famille. Seul le dossier médical de l'enfant, pris en charge au centre de la Ressource de 6 à 14 ans, sera donc utilisé ici.

La naissance d'Alain s'est déroulée à domicile au terme d'une grossesse normale. L'enfant pesait 2, 800 kg et présentait une hexadactylie de la main droite, opéré à l'âge d'un an. (Une de ses sœurs présentait également une hexadactylie du pied). Alain a marché à 13 mois. Dans les antécédents familiaux on note, du côté paternel, un cousin malvoyant ayant présenté une hexadactylie des mains et des pieds.

Sur le plan visuel, Alain présente une amblyopie profonde bilatérale avec nystagmus congénital. Une héméralopie est signalée, cependant nous n'avons pas retrouvé d'informations pouvant confirmer la rétinite pigmentaire. (A cette époque le centre de la Ressource, tenu par des religieuses, était plus orienté par le domaine éducatif que médical). A l'âge de 14 ans, l'acuité visuelle corrigée était chiffrée à 1/20ème à droite et 1/10ème à gauche.

Concernant la corpulence, on note une obésité non chiffrée dont la date de début n'est pas connue.

Sur le plan cognitif, les capacités intellectuelles d'Alain sont limitées, occasionnant un retard important dans l'acquisition des apprentissages scolaires. (niveau CE2 acquis à 14 ans). La compréhension est lente et les gestes sont maladroits.

Sur le plan du langage, on note d'importantes difficultés d'élocution.

Sur le plan ORL, un audiogramme pratiqué à l'âge de 8 ans n'a pas révélé pas d'anomalies.

Sur le plan comportemental, passif et rêveur en début de séjour, Alain est devenu beaucoup plus actif et entreprenant à la fin de son internat à la Ressource. Il existait des frayeurs nocturnes dès que l'enfant se retrouvait seul. En famille, Alain est assez capricieux, redoutant les rencontres avec des personnes inconnues. Dans le milieu scolaire ordinaire, il était le souffre douleur de ses camarades en raison de son handicap.

A sa sortie de la Ressource à l'âge de 14 ans, Alain a intégré un IMPRO*. Il souhaitait apprendre le jardinage pour aider ses parents dans la culture du géranium.

AU TOTAL, Alain présente un très probable syndrome de Bardet-Biedl avec :

4 symptômes majeurs :

- ❖ Obésité
- ❖ Rétinite pigmentaire probable
- ❖ Hexadactylie
- ❖ Retard intellectuel et difficultés d'apprentissage.

2 symptômes mineurs :

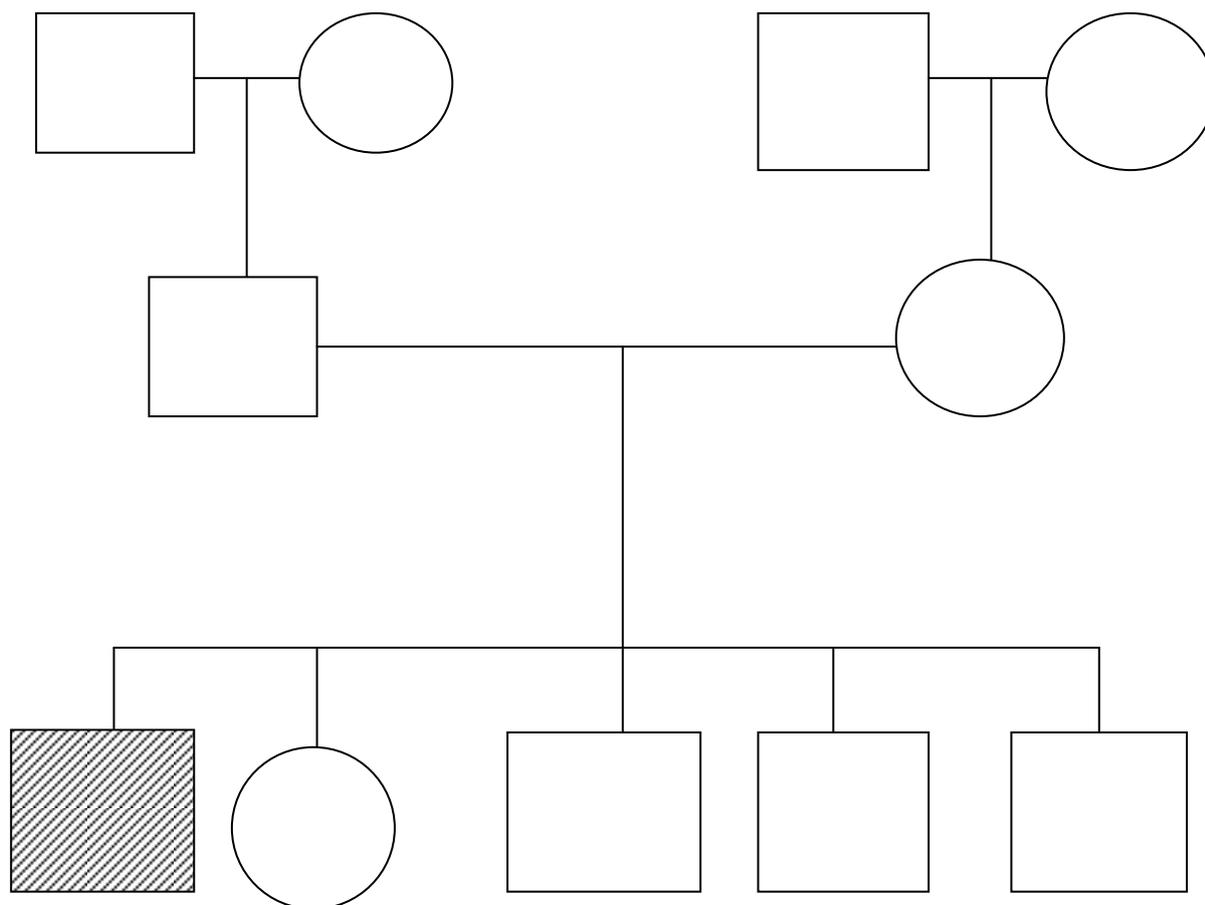
- Troubles du langage (élocution)
- Lenteur idéatoire

D'autres anomalies pourraient exister mais ne sont pas connues, faute d'explorations médicales approfondies (Ex. : pas de bilan rénal).

V-1.6) famille n°6

a) arbre généalogique

*IMPRO : Institut Médico-Professionnel



Jean

a) Jean (32 ans)

Jean est l'aîné d'une fratrie de 5 enfants, sans liens de consanguinité connus. Il est né à Saint-André dans l'est de la Réunion, mais son père est originaire de Sainte-Suzanne, dans le nord, alors que sa mère vient du sud, dans la région de Saint-Pierre (Petite-île). Dans les antécédents familiaux, on retrouve, du côté paternel, deux personnes sourdes et muettes. Le couple parental est séparé depuis 1993 et les enfants vivent avec la mère à Saint-Pierre. Nous avons rencontrés Jean accompagné de sa mère et d'un de ses jeunes frères en mai 2009.

Jean est né au terme d'une grossesse normale, pesant 3,650 kg pour une taille de 50 cm et un périmètre crânien de 34 cm. Il n'existait pas d'anomalies morphologiques.

On note un retard de développement psychomoteur associant une hypotonie axiale au-delà de 6 mois, une position assise vers 8 mois, et la marche acquise à 17 mois. On note également un retard de langage suivi au centre médico-psychopédagogique (CMPP) vers l'âge de 4-5 ans. L'audition est quand à elle normale.

Sur le plan morphologique, une surcharge pondérale est apparue précocement, dès l'âge de 3 mois, dépassant 2 DS à partir de un an. A 4 ans le poids est à + 3 DS. Actuellement le poids est de 66 kg pour une petite taille de 1, 53 m, soit un IMC à 28. (obésité de degré 1). On notera également une brachydactyle des mains et des pieds.

Sur le plan visuel, les troubles ont débuté dès l'âge de 5 ans. A cette époque, Jean laissait tomber les objets et les ramassait à tâtons. Il était très gêné pour monter ou descendre un escalier. Vers l'âge de 8 ans, une héméralopie est signalée et à 12 ans, Jean ne voyait plus les couleurs. A l'âge de 13 ans, un bilan ophtalmologique authentifie au fond d'œil le diagnostic de rétinite pigmentaire (remaniements pigmentaires diffus et artères grêles). L'acuité visuelle était alors de 3/10ème à droite et à gauche (astigmatisme). Jean est entré au centre de la Ressource à l'âge de 16 ans, et son acuité visuelle a continué à se dégrader. Durant ces années, Jean s'est initié au braille mais la lecture des mots est difficile en raison d'un toucher peu affiné. Actuellement l'acuité visuelle est effondrée et Jean a besoin d'être accompagné dans tous ses déplacements. Au domicile il marche « à tâtons », sans heurt, à condition de ne pas changer l'ordre des meubles. Il peut encore différencier le jour de la nuit et les lettres grossies.

Sur le plan génital, il existe un hypogénitalisme avec micro-pénis. Jean a par ailleurs été opéré d'une cryptorchidie à l'âge de 6 ans (ablation du testicule droit).

Sur le plan cognitif, les capacités mentales sont limitées. Jean a suivi une scolarité ordinaire jusqu'en 5^{ème}, puis il sera pris en charge par la Ressource. Son niveau scolaire ne dépasse pas le CE2 /CM1. Ses difficultés ont été majorées par une très grande lenteur et des gestes malhabiles. A la fin de son séjour à la Ressource à l'âge de 19 ans, Jean a tenté d'intégrer le CAT de Saint-Pierre, mais comme pour Alain, l'activité a été interrompue, faute de transport adapté à son handicap visuel.

Sur le plan orthopédique, Jean présente un pied plat valgus bilatéral opéré à l'âge de 15 ans. Il porte des semelles orthopédiques et ne peut faire de longues marches en raison des douleurs occasionnées.

Sur le plan comportemental, Jean est calme et courtois. Il a de bonnes relations avec sa mère qui le surprotège. Au centre de la Ressource, Jean avait tendance à se négliger physiquement (hygiène, tenue vestimentaire et boulimie alimentaire), et à s'isoler du groupe. Il n'était pas autonome dans ses déplacements, même dans les lieux sécurisés. Son comportement était parfois anachronique (rires nerveux, attitudes maladroitement et démesurées envers ses pairs).

Depuis qu'il vit au domicile familial, Jean aime écouter de la musique et pratique parfois de la natation chez un kinésithérapeute. Ses relations sociales extra-familiales restent cependant très limitées.

On note des antécédents d'Herpès et d'allergies multiples.

Les examens complémentaires réalisés en février 2009 signalent l'absence d'atteinte rénale (créatinine et clearance de la créatinine normale), une glycémie normale ainsi que l'absence de cholestérol et de triglycérides. La tension artérielle est à 13/8.

AU TOTAL, Jean présente un syndrome de Bardet-Biedl avec :

4 symptômes majeurs :

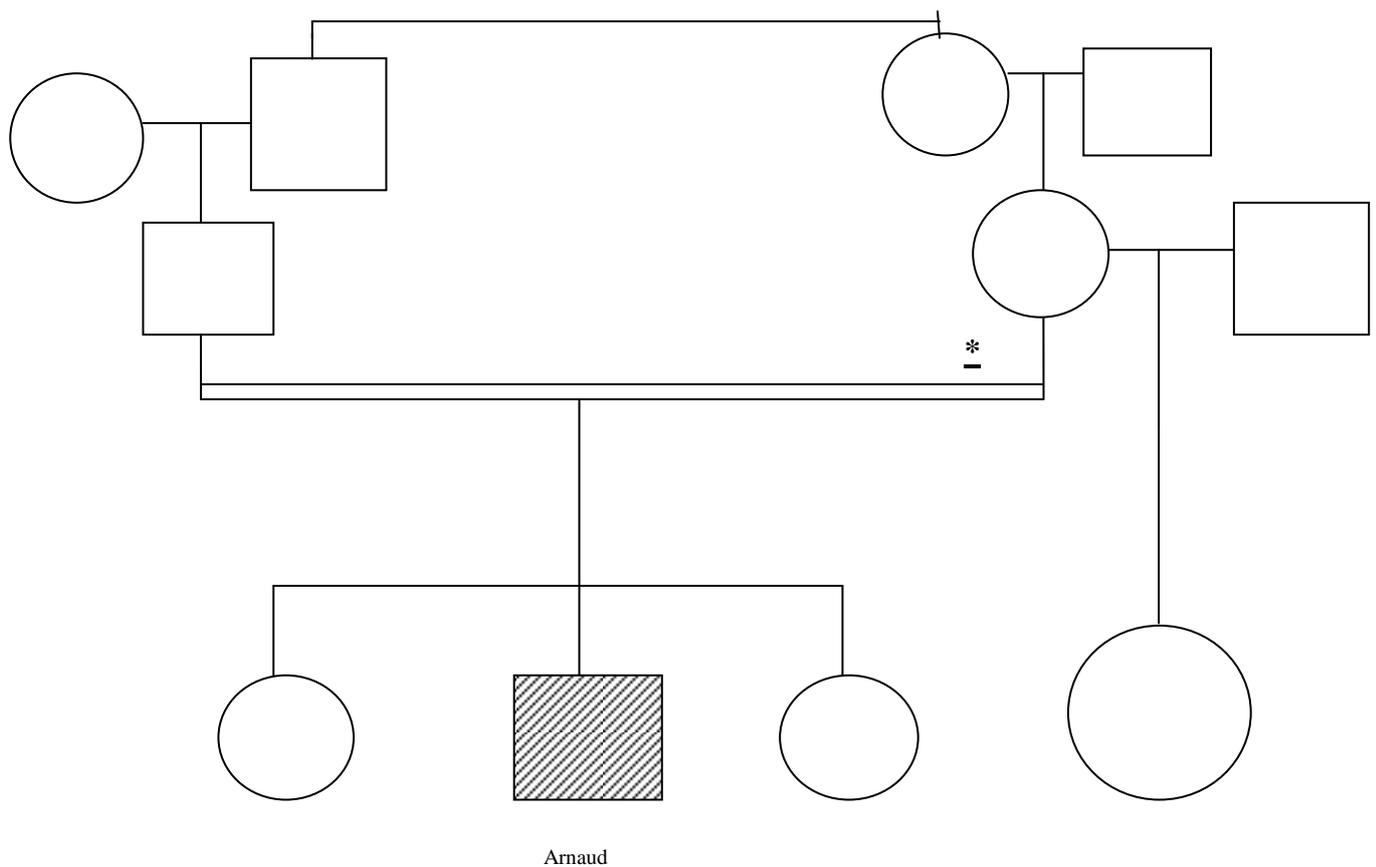
- ❖ Obésité
- ❖ Rétinite pigmentaire
- ❖ Hypogénitalisme
- ❖ Retard intellectuel modéré et difficultés d'apprentissage

5 symptômes mineurs :

- ❖ Retard psychomoteur
- ❖ Retard de langage
- ❖ Lenteur idéomotrice
- ❖ Brachydactylie
- ❖ Autres symptômes visuels

V-1.7) Famille n° 7

a) Arbre généalogique



*lien de consanguinité éloigné

b) Arnaud (22 ans).

Arnaud est le second d'une famille recomposée de 4 enfants, mère. Ses parents ont un lien de consanguinité éloigné. Son père a un cousin et des neveux atteints par le syndrome. Nous avons rencontré Arnaud, accompagné de sa mère célibataire et de ses deux jeunes sœurs, en juin 2009.

Arnaud est né à Saint-Joseph au terme d'une grossesse normale, par césarienne pour souffrance fœtale aigüe. Il pesait 2,580 kg pour 49 cm de taille et 33 cm de périmètre crânien. Le score d'Apgar était de 1/10 à 1 mn de vie puis 10/10 à 5 mn. Il a été hospitalisé en néonatalogie pour hémorragie méningée et thrombopénie transitoire. Il présentait également une hexadactylie des 4 membres opérée à l'âge de 6 mois.

Il n'existe pas de retard de développement psychomoteur, ni de retard de langage, et Arnaud s'exprime sans difficultés.

Sur le plan morphologique, une obésité est apparue précocement dès l'âge de 3 mois, et continua à s'aggraver, malgré la surveillance d'un régime alimentaire équilibré. Le poids actuel est de 108 kg pour 1,82 m, soit un BMI à 32,6 (obésité de degré 2).

Sur le plan visuel, les troubles sont apparus depuis la maternelle (myopie, astigmatisme et vision des couleurs perturbée) nécessitant une correction optique. Ensuite une héméralopie est survenue vers l'âge de 8 ans, et un premier bilan ophtalmologique fait état d'une dégénérescence tapédorétinienne probable. A l'âge de 14 ans, Arnaud est entré au centre de la Ressource pour trois ans en raison d'une amblyopie profonde et bilatérale. (Acuité visuelle de l'ordre de 3/10ème faible à chaque œil). Le fond d'œil, d'aspect subnormal à l'entrée, deviendra pathologique deux ans plus tard : papilles pales et aspect granité à droite, vaisseaux fins et remaniement pigmentaire diffus à gauche, signant la rétinite pigmentaire. Le champ visuel est rétréci en périphérie, la vision stéréoscopique est absente. Par contre, la coordination œil-main est bonne ainsi que le balayage visuel. Actuellement Arnaud est autonome pour les activités de la vie courante, sous couvert d'un bon éclairage. Il utilise une canne pour ses déplacements nocturnes mais demande à être accompagné à l'extérieur de chez lui.

Sur le plan génital, on note un hypogénitalisme avec micro-pénis.

Sur le plan cognitif, un retard intellectuel modéré avec lenteur idéatoire est signalé, mais Arnaud a suivi un cursus scolaire ordinaire jusqu'en 3^{ème}. Puis il est entré à la Ressource en raison de l'aggravation de ses troubles visuels. Au centre il a intégré une classe préprofessionnelle, section cannage. Ensuite, Arnaud est parti en métropole durant trois ans (de 16 à 19 ans) pour suivre une formation en CAP « chaiserie ». Actuellement Arnaud vit au domicile familial. Il est encadré par une association pour trouver un emploi ou une nouvelle formation professionnelle, et il est suivi par le SAMSAH pour les activités de vie journalière.

Sur le plan cardiovasculaire, une hypertension artérielle majeure est diagnostiquée en métropole à l'âge de 16 ans, bien corrigée par 160 mg d'Avlocardyl quotidien. La TA actuelle est stable à 12/8.

On note également une hyperuricémie prise en charge par de simples mesures diététiques. (A cette époque, Arnaud pesait 136 kg et aurait perdu 28 kg en un an et demi.)

Sur le plan général, on note une sinusite chronique responsable de céphalées importantes. Le traitement est symptomatique.

Sur le plan comportemental, Arnaud est à l'aise avec ses proches, mais il exprime ses difficultés face au regard de l'autre. Depuis son retour au domicile familial, il a peu de contact avec l'extérieur, ce qui le fait souffrir. Il regarde la télévision et écoute de la musique. Il n'a pas de difficultés psychologiques.

Sur le plan biologique, triglycérides et cholestérol sont normaux. Le bilan hépatique est également normal, mais nous n'avons pas retrouvé de bilan rénal ni de glycémie.

AU TOTAL, Arnaud présent :

5 symptômes majeurs :

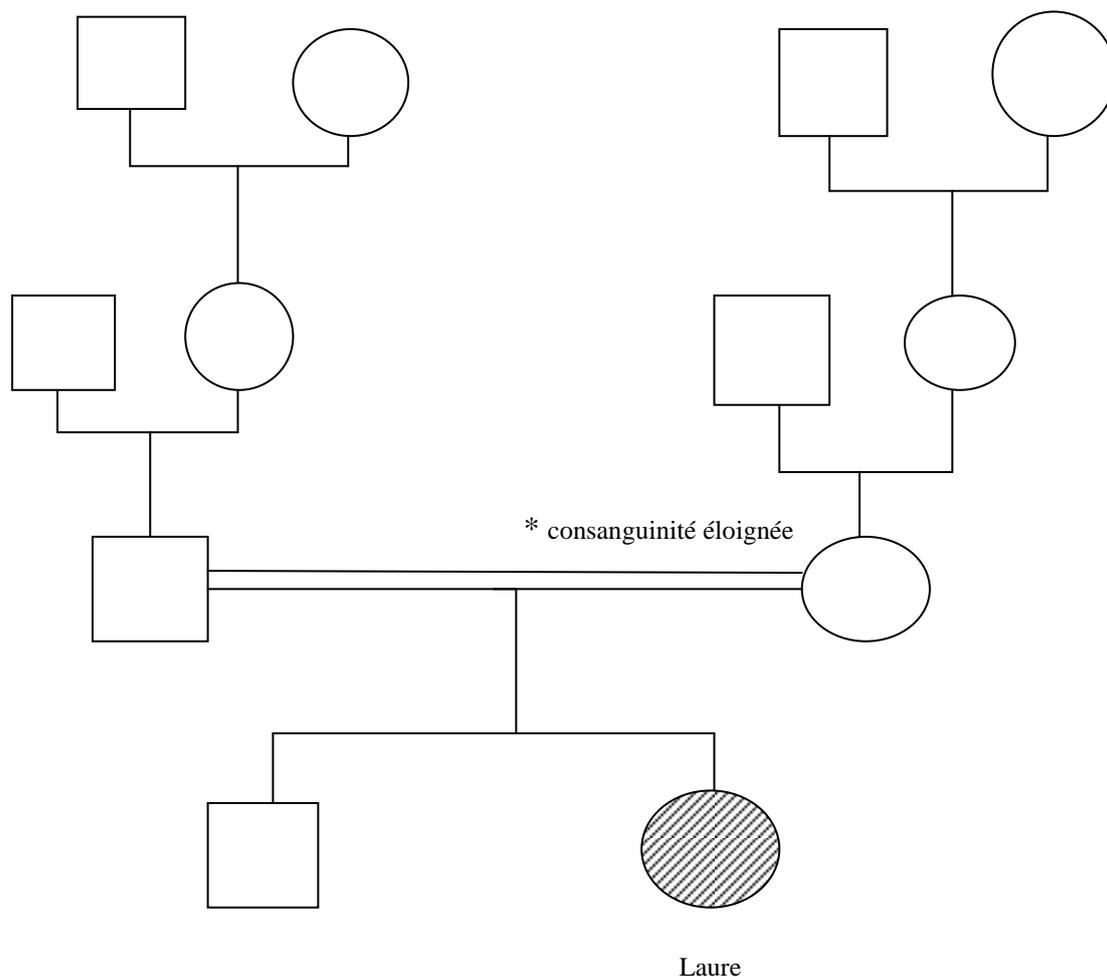
- ❖ Rétinite pigmentaire
- ❖ Obésité de degré 2, compliquée d'HTA
- ❖ Hexadactylie
- ❖ Hypogénitalisme
- ❖ Retard intellectuel modéré

1 symptôme mineur :

- ❖ Autres atteintes ophtalmologiques.

V-1.8) Famille n°8

a) Arbre généalogique



b) Laure (11 ans.)

Laure est la cadette d'une famille d'agriculteurs de deux enfants, « blancs des hauts » du sud de la Réunion, originaire de Saint-Pierre et de Saint-Louis. De contact facile, nous l'avons rencontrée en mai 2009 accompagnée de sa mère et de sa tante maternelle. Une prise en charge au centre de la Ressource est prévue prochainement.

Née au terme d'une grossesse normale, Laure pesait 2,530 kg pour 48 cm de taille et 34 cm de périmètre crânien. Il n'existait pas d'anomalies morphologiques hormis un faciès lunaire.

A quelques mois de vie, Laure a été hospitalisée pour une maladie d'Hirschsprung.

Sur le plan psychomoteur, on note un retard d'acquisition de la marche (22 mois). Il n'est pas noté de retard de langage, mais des difficultés de prononciations ont nécessité une prise en charge orthophonique.

Sur le plan morphologique, on note une surcharge pondérale d'apparition précoce dans les premiers mois de vie, mal contrôlée par les règles hygiéno-diététiques recommandées.

Actuellement le poids est de 58 kg pour 1,45 m soit un BMI de 27,6. Laure est suivie par un nutritionniste en ville.

Sur le plan visuel, on note un nystagmus régressif et un strabisme à l'âge de 10 mois. L'acuité visuelle était de 5/10ème à droite et 6/10ème à gauche à l'âge de 5 ans et la vision des couleurs était perturbée. A l'âge de 10 ans, un électrorétinogramme fut pratiqué, suite à l'apparition d'une héméralopie, confirmant la rétinite pigmentaire. (Tracé plat.) Le champ visuel est rétréci en périphérie (tubulaire) et l'acuité visuelle corrigée est de 3/10ème à droite et 2/10ème à gauche. Laure est surtout gênée pour voir la nuit et heurte régulièrement des obstacles. (Elle a déjà fait trois entorses en sortant de son lit). Laure est suivie par un orthoptiste en ville.

Sur le plan cognitif, il n'existe aucun retard intellectuel. Plutôt bonne élève, Laure suit une scolarité ordinaire sans avoir redoublé et devrait passer en 6ème à la rentrée prochaine. Ses difficultés sont centrées sur le repérage spatial (géométrie) probablement liées à son déficit visuel.

Sur le plan orthopédique, on note un genu valgum lié à l'obésité.

Sur le plan comportemental, Laure est coquette, volontaire et motivée. Les relations avec autrui sont excellentes et Laure voudrait faire des études supérieures. Elle est autonome dans les activités de la vie courante. Concernant les examens complémentaires, le bilan rénal (échographie, créatinine) est normal ainsi que le cholestérol, les enzymes hépatiques et le bilan thyroïdien. On notera cependant un taux de triglycérides élevé à 3,15 g/l.

AU TOTAL, Laure présente :

3 symptômes majeurs :

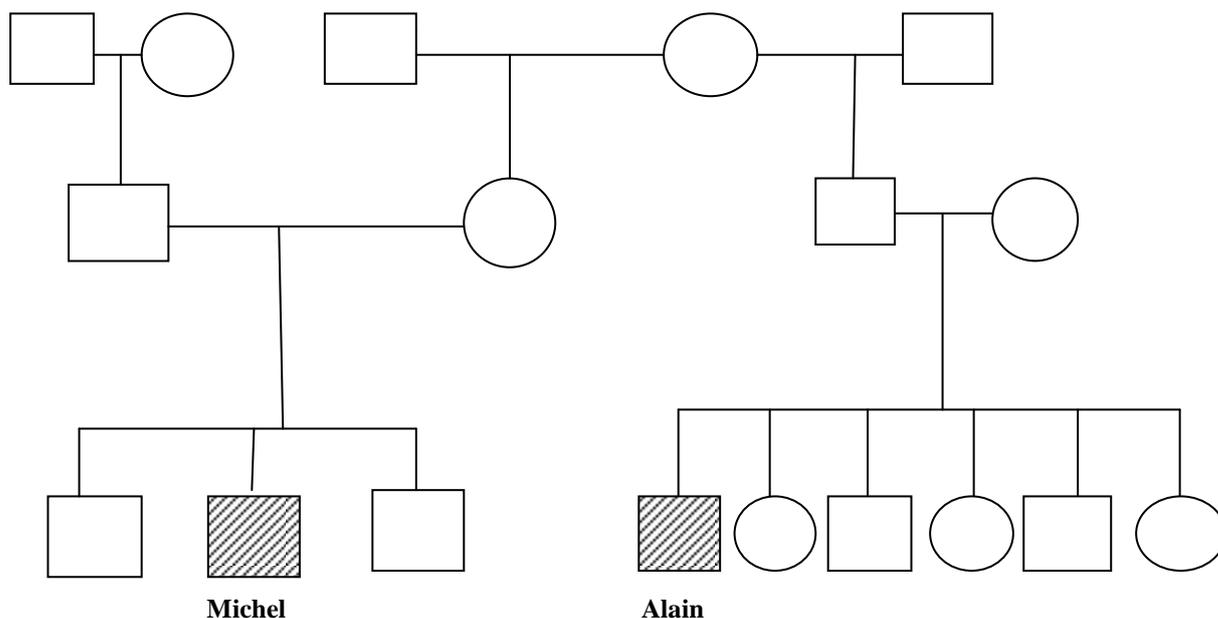
- ❖ Obésité précoce compliquée de Genu-Valgum
- ❖ Rétinite pigmentaire
- ❖ Difficultés d'apprentissage (repérage spatial)

4 symptômes mineurs :

- ❖ Maladie de Hirschsprung
- ❖ Troubles du langage
- ❖ Retard psychomoteur
- ❖ Autres anomalies ophtalmologiques

V-1.10) Famille n°9

a) Arbre généalogique



La famille n°9 est originaire du Sud de la Réunion (St Joseph). Michel, âgé de 28 ans, est cousin éloigné d'Alain, dont nous avons étudié le cas plus haut.

b) Michel (28 ans)

Michel est le second d'une famille d'agriculteurs de trois enfants, originaire des hauts du sud de la Réunion (Saint-Joseph, Grand Galet). La famille n'a pas souhaité nous rencontrer. Nous avons utilisé les informations laissées par son dossier médical au centre de la Ressource ainsi que celles de son médecin traitant.

Dans les antécédents familiaux, on retrouve du côté maternel un cousin (Alain) âgé de 35 ans atteint du syndrome de Bardet-Biedl. On signale également un petit cousin de Michel aveugle, placé en établissement spécialisé en métropole. Du côté paternel, le père de Michel a une sœur sourde.

Michel est né au terme d'une grossesse normale, pesant 2,850 kg pour une taille de 49 cm et 35 cm de périmètre crânien. Il présentait une Hexadactylie des mains et des pieds, opérés à l'âge de 16 mois. Le faciès était lunaire.

Le développement psychomoteur fut normal avec une marche acquise à 13 mois. Il existe un retard de parole et de langage caractérisé par des difficultés de prononciations associées à la transformation de certains phonèmes et la suppression de finales. Un travail en orthophonie a été entrepris durant plusieurs années.

Sur le plan morphologique, on note une obésité dont la date d'apparition n'est pas précisée. A l'âge de 13 ans, Michel pesait 48 kg pour une taille de 1,43 m, soit un IMC à 23,9. (Obésité de degré 1).

Sur le plan visuel, les parents n'auraient consulté un ophtalmologue qu'à l'âge de 9 ans. Michel présentait une dégradation de son acuité visuelle nocturne, heurtant tous les obstacles qu'il rencontrait. A l'âge de 12 ans, l'acuité visuelle était inférieure à 1/10ème à chaque œil (myopie associée à un nystagmus), et le bilan ophtalmologique confirmait la dégénérescence rétinienne pigmentaire. Michel fut pris en charge au centre de la Ressource de 13 à 16 ans, et il pu bénéficier d'une rééducation orthoptique et d'un enseignement adapté à son handicap.

Sur le plan cognitif, Michel présente un déficit intellectuel majeur responsable de grandes difficultés d'apprentissage. D'abord scolarisé en maternelle, il a été réorienté en Institut Médico Educatif (IME) à l'âge de 6 ans jusqu'à son admission à la Ressource. A l'âge de 14 ans, Michel savait tout juste lire les syllabes simples et les petits mots courants. Comptant jusqu'à 50, il effectuait de toutes petites additions et utilisait le toucher pour identifier les pièces de monnaie. Michel a quitté le centre sans explications à l'âge de 16 ans, et aucun projet d'avenir n'a été mis en place pour ce jeune garçon qui vit actuellement au domicile parental.

Sur le plan génital, on note un hypogénitalisme avec micro-pénis et petits testicules.

Sur le plan pulmonaire, on relève des antécédents d'asthme majeur, ayant nécessité un traitement au long court.

Sur le plan comportemental, la personnalité de Michel est extrêmement changeante. Exprimant la colère, l'agressivité ou le repli sur lui-même devant l'appréhension de toute situation nouvelle, allant même parfois jusqu'à simuler la maladie, Michel pouvait devenir gentil et animé du désir d'apprendre, aimant plaisanter et faire des blagues. Il était autonome dans les activités de la vie quotidienne. Dans un premier temps très solitaire, se réfugiant pour écouter la télévision ou la radio, Michel put s'ouvrir à ses pairs grâce à la pratique du Volley-ball et à un travail en psychomotricité pour améliorer sa confiance en lui. Eloigné de plus de 80 km du domicile familial, Michel était initialement très réticent à intégrer l'internat de la Ressource, et c'est sans explications qu'il quittera le centre à l'âge de 16 ans.

Il n'a pas été retrouvé dans le dossier de bilans complémentaires, en particulier rénaux.

AU TOTAL, Michel présente :

5 symptômes majeurs :

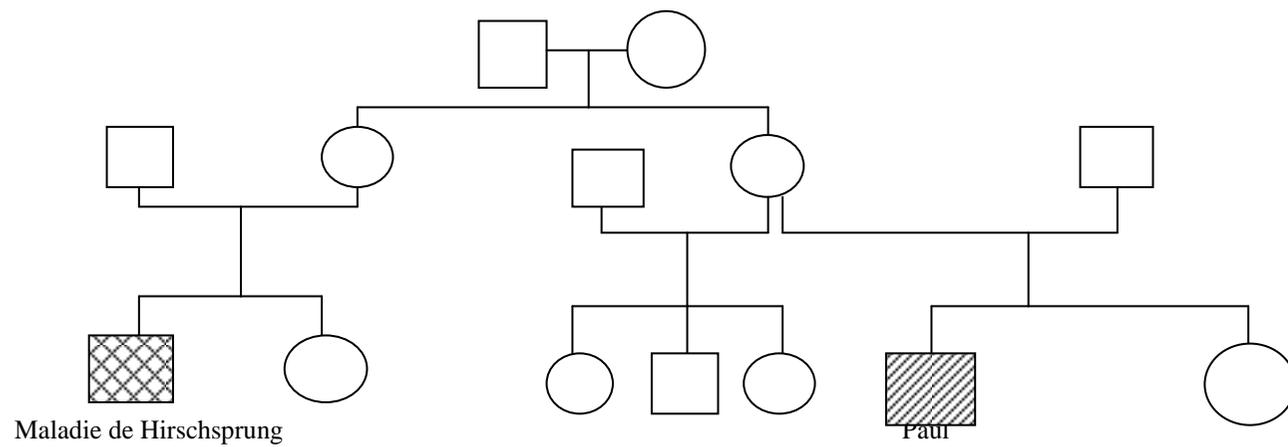
- ❖ Hexadactylie
- ❖ Obésité
- ❖ Rétinite pigmentaire
- ❖ Hypogénitalisme
- ❖ Retard intellectuel et difficultés d'apprentissage

3 symptômes mineurs :

- ❖ Troubles du langage
- ❖ Autres symptômes visuels
- ❖ Troubles de la personnalité

V-1.10) Famille n°10

a) Arbre généalogique



b) Paul (24 ans)

N'ayant pas eu la possibilité de rencontrer la famille, cette étude se fera à travers le dossier médical de la Ressource et les informations données par le médecin traitant, ainsi que le dossier du service de néonatalogie du CHD.

Paul est originaire des hauts de l'ouest de la Réunion. A la naissance il pesait 3,900 kg, pour une taille de 51,5 cm et un périmètre crânien de 35 cm. Il présentait une hexadactylie post-axiale des pieds opérée à l'âge de 11 mois. Dans le même temps on a découvert une maladie de Hirschsprung, traitée par hémicolectomie gauche. Depuis cette intervention, persistait une incontinence anale variable dans le temps.

Sur le plan psychomoteur, on note un important retard de développement. La marche fut acquise vers 3 ans.

Concernant le langage, on note de grandes difficultés d'élocution associées à un retard de langage et des troubles de prononciation. Paul a été pris en charge en orthophonie.

Sur le plan morphologique, il existe une obésité touchant le visage, le tronc et la racine des membres, dont la précocité n'est pas déterminée. A l'âge de 12 ans, Paul pesait 45 kg pour 1,37 m soit un IMC calculé à 24 (obésité de degré 1). On not également un retard statural. A 22 ans, Paul mesurait 1,49 m pour 63 kg. (IMC à 28,4.)

Sur le plan génital, on note un hypogénitalisme avec micro-pénis et petits testicules.

Sur le plan ophtalmologique, une baisse de l'acuité visuelle (3/10ème à droite et à gauche), ainsi que des difficultés dans la vision nocturne (héméralopie) ont conduit au diagnostic de rétinopathie pigmentaire à l'âge de 12 ans. Paul sera orienté au centre de la Ressource à l'âge de 15 ans, où il y restera sous le régime de l'internat durant 3 années.

Sur le plan cognitif, il existe un retard mental modéré, occasionnant de grandes difficultés d'apprentissage. Paul fut orienté en institut médico-pédagogique (IMP) à l'âge de 12 ans, et en institut médico-professionnel (IMPRO) à l'âge de 14 ans. Son niveau scolaire est celui de la grande section maternelle.

Sur le plan rénal, l'échographie réalisée à l'âge de 12 ans révélait une atrophie rénale. (reins de petite taille aux contours discrètement bosselés, sans dilatation pyélocalicelle). Dans le même temps la créatinine était discrètement élevée

(97 mmol /l). A l'âge de 21 ans le contrôle échographique était normal tandis que la créatinine s'élevait à 108 mmol/l.

Sur le plan cardiovasculaire, l'anatomie et les fonctions cardiaques étaient normales à l'âge de 12 ans ainsi que la tension artérielle.

Sur le plan ORL, un audiogramme pratiqué à l'âge de 13 ans s'est avéré normale.

Sur le plan orthopédique, il existe un discret trouble de la statique dorsale, sans autres anomalies par ailleurs.

Sur le plan comportemental, Paul est un garçon craintif, timide et discret, dont le niveau d'estime de soi est bas et dévalorisé par son environnement familial. Il a été noté la présence de tics au niveau de la bouche et des yeux. La verbalisation était pauvre spontanément, et Paul s'exprimait d'avantage dans l'agir, pouvant crier pour manifester son désaccord. Une prise en charge en psychomotricité lui permis d'être plus à l'aise dans la relation qu'il investissait peu. Enfin Paul faisait preuve d'une bonne autonomie et gérait bien ses problèmes d'incontinence anale. Au centre de la Ressource, un avis neurologique fut demandé pour bilan d'hypersomnie avec suspicion de myasthénie qui ne fut pas confirmée.

Sur le plan biologique, un caryotype standard a été réalisé à l'âge de 12 ans, et des prélèvements ont été effectués par le Dr Alessandri, en vue d'une étude génétique à l'hôpital Necker de Paris. Le professeur Hélène Dollfus a reçu ces prélèvements en 2003, mais aucun résultat ne nous est parvenu.

Actuellement, Paul vit au domicile familial avec un suivi ophtalmologique et rénal. Il ne prend aucun traitement.

AU TOTAL, Paul présente :

6 symptômes majeurs :

- ❖ Hexadactylie
- ❖ Obésité
- ❖ Rétinites pigmentaire
- ❖ Hypogénitalisme
- ❖ Retard mental et difficultés d'apprentissage
- ❖ Anomalies rénales

3 symptômes mineurs :

- ❖ Maladie de Hirschsprung
- ❖ Troubles du langage
- ❖ Retard psychomoteur

V-2) Principes de prise en charge

La prise en charge des sujets porteurs du syndrome de Bardet-Biedl est multidisciplinaire.

C'est à travers notre enquête effectuée au centre de la Ressource que nous exposerons ici les différents axes de prise en charge de la maladie. En réalité, si les soins en orthophonie, ergothérapie, ainsi que les soutiens pédagogique, psychologique ou diététique, ne posent pas de difficultés particulières, nous insisterons sur les soins orthoptiques, ayant un impact sur la qualité de vie de ces patients. En effet, la malvoyance, de part son retentissement sur la motricité, la fatigabilité, l'équilibre de l'humeur et sur le comportement de l'entourage, mérite que la prise en charge soit optimale.

Précédé d'un bilan médical indispensable (bilan fonctionnel, évaluation de l'évolutivité ainsi que des autres déficits associés, correction optique si nécessaire), le bilan orthoptique permet de préciser les besoins du patient et l'intérêt d'une éventuelle rééducation, dont les objectifs sont multiples. Ils pourraient permettre au patient de retrouver autonomie et confiance en soi, tout en prenant conscience de ses limites sensorielles avec un potentiel visuel optimal. C'est le balayage visuel et la fixation de substitution qui seront essentiellement travaillés, de manière à induire une réponse visuelle plus consciente et donc moins fatigante. Ainsi, pourrions nous réfléchir sur ce principe de base de la rééducation orthoptique qui « N'AMENE PAS A REVOIR NORMALEMENT, MAIS PERMET DE VOIR AUTREMENT » !

Concernant la prise en charge de l'obésité, nous aborderons ici les possibilités offertes par l'UOI (Unité d'Obésité Infantile) de l'Hôpital d'enfants où deux de nos jeunes patients sont suivis. Cette unité, créée en août 2004 et dirigée par le Docteur Patrick Garandau, accueille et prend en charge des enfants et adolescents présentant tous une obésité sévère (de degré 2). D'abord, vus individuellement par un pédiatre, et si nécessaire en hospitalisation de jour pour réaliser un bilan, les enfants bénéficient d'un projet individuel s'inscrivant sur la durée et pouvant proposer une hospitalisation plus ou moins longue en fonction des besoins. La capacité d'accueil, depuis août 2007, est de 10 lits.

L'équipe d'UOI (comprenant un infirmier, un diététicien, un kinésithérapeute, un psychomotricien, un psychologue, une éducatrice, des auxiliaires de puériculture et aides-soignantes), travaille à la fois sur la nutrition, l'activité physique, l'estime de soi et les difficultés scolaires induites par l'obésité. La participation des familles est indispensable au succès de la prise en charge de leur enfant. Devenus adultes, ils seront mis en relation avec les autres structures de l'île (clinique OMEGA, CHD).

VI DISCUSSION

Le syndrome de Bardet-Biedl est beaucoup plus fréquent à la Réunion (environ dix fois plus) que dans le reste du monde (hormis quelques régions isolées) en raison de l'insularité et du taux élevé de consanguinité dans ce département français d'outre-mer.

En France métropolitaine environ cinq cent cas ont été recensés en 2007 pour une population de 63,4 millions d'habitants, soit un taux de 0,008 % , tandis qu'à la Réunion, notre étude de 2009 a permis de retrouver 16 cas pour 782 000 habitants, soit un taux de 0,02%.

Notre travail n'est pas complètement objectif, puisqu'il existe probablement quelques cas qui n'ont pas été retrouvés. Cependant, après avoir contacté tous les ophtalmologues de l'île, nous pouvons dire que notre travail est un bon reflet épidémiologique de ce syndrome à la Réunion.

Ainsi, nous avons recensé 16 patients âgés de 8 à 35 ans, dont 12 garçons et 7 filles (rappelons que dans le reste du monde, autant de filles que de garçons sont atteints).

L'âge du diagnostic est variable. Nous avons représenté, dans le diagramme ci-dessous, l'âge de découverte de la maladie pour chaque patient :

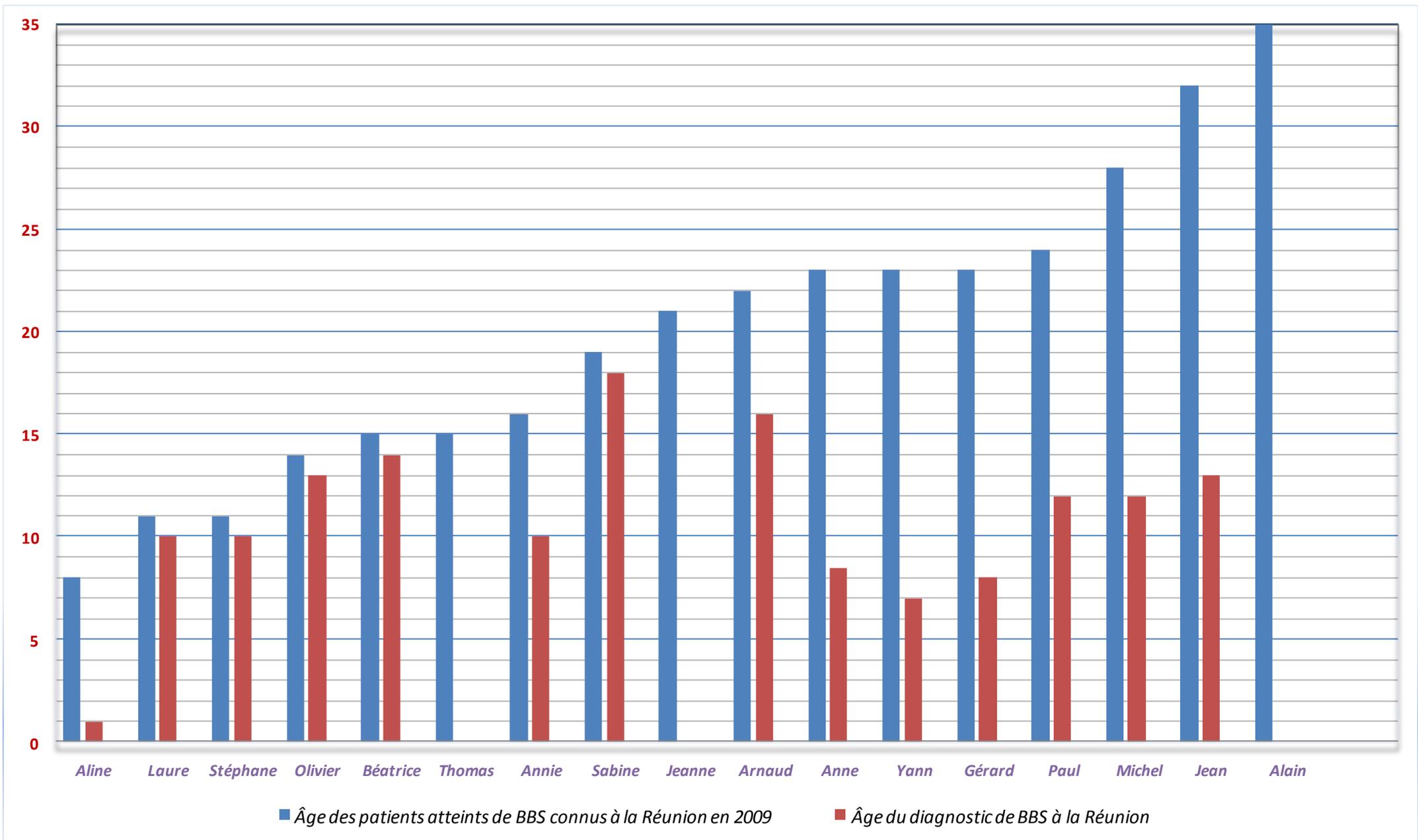


Figure 7: Âge du diagnostic de BBS à la Réunion et pyramide des âges en 2009

Ainsi pouvons nous dire, à la lecture de ce diagramme, qu'environ 50% des patients âgés de 8 à 32 ans et atteints de BBS à la Réunion ont pu bénéficier d'un diagnostic et d'une prise en charge précoce (entre 1 et 12 ans), tandis que les 50% de patients restants ont eu un diagnostic plus tardif (de 13 à 18 ans), compromettant souvent leur prise en charge et leur autonomie.

A la Réunion, Le syndrome de Bardet-Biedl a été diagnostiqué, tantôt par les ophtalmologues de l'île, tantôt par les services annexes du centre de la Ressource (CAMSP), tantôt par le service de néonatalogie du docteur Alessandri.

Parfois le lieu de découverte du diagnostic est inconnu. Le tableau ci-dessous nous donne une idée des secteurs d'activité concernés sur l'île.

Patients	Âge du diagnostic	SECTEURS D'ACTIVITES						
		Néonatalogie CHD	Ophtalmo de ville	La ressource	Santé scolaire	Médecin traitant	Autre	Non connus
Aline	1 an	A et B				B		
Laure	10 ans			A et B		B		
Stéphane	10 ans			B		B		A
Olivier	13 ans			A et B	B	B		
Béatrice	14 ans			B		B		A
Annie	10 ans	B	A	B		B		
Sabine	18 ans			A et B	B	B		
Jeanne	Inconnu			B		B		A
Arnaud	16 ans			A et B		B		
Anne	8 ans ½		A	B		B	B	
Yann	7 ans		A	B		B		
Gérard	8 ans		B	B		B	A	
Paul	12 ans	A et B	B	B		B		
Michel	12 ans		A	B		B		
Jean	13 ans		A	B		B		
Alain	Inconnu			B		B		A
Nombre total de cas		2	5	4	0	0	1	4
		3	8	15	2	16	0	0

Legende : *A= Secteurs ayant diagnostiqué le BBS à la Réunion* *B= Secteurs ayant pris en charge les patients atteints de BBS.*

Fig 8 : lieux de diagnostic de BBS à la Réunion et secteurs de prise en charge

Les origines géographiques des familles atteintes par le syndrome viennent des quatre coins de l'île et toutes ces familles sont des « petits blancs des hauts ».

Sur les 16 cas étudiés :

- 8 cas sont originaires de l'Est dont :
 - 6 cas à Salazie
 - 2 cas à Saint-André (dont un cas dont les ascendants viennent de Petite-île et Sainte Suzanne)

- 5 cas sont originaires du Sud dont :
 - 4 cas à Saint-Joseph
 - 1 cas à Petite-Ile

- 2 cas sont originaires du Nord (Saint-Denis) avec des ascendants originaires de Salazie.

- 1 seul cas est originaire de l'Ouest. (Saint-Gilles-Les-Hauts)

Nous pouvons donc dire, à la lumière de cette étude, que la répartition géographique du syndrome de Bardet-Biedl est principalement concentrée dans le SUD-EST de l'île, en particulier Saint-Joseph et Salazie sont les régions les plus touchées par cette affection.

Sur le plan clinique, l'hétérogénéité des symptômes est représentée dans le tableau suivant :

Fig 9 :symptomes du BBS à l'île de la Réunion

SYMPTÔMES MAJEURS	Annie	Béatrice	Stéphane	Aline	Sabine	Olivier	Jeanne	Anne	Yann	Gérard	Alain	Jean	Arnaud	Laure	Michel	Paul	Nombre total de cas	% de cas atteints à la Réunion
Hexadactylie	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	13	81%
Obésité	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	16	100%
Rétinite pigmentaire	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	16	100%
Hypogonadisme	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	11	69%
Difficultés d'apprentissage	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	15	94%
Anomalies rénales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	6%
SYMPTÔMES MINEURS																		
Autres anomalies visuelles	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	12	75%
Autres anomalies morphologiques	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	5	31%
Trouble du langage	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	13	81%
Ralentissement idéatoire	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	7	44%
Retard psychomoteur	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	7	44%
Anomalies cardiaques	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6%
Atteinte ORL	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	13%
Syndrome dépressif	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6%
Dyspraxie	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6%
Troubles neuropsychiques	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	3	19%
HTA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2	13%
Maladie de HIRSCHSPRUNG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	13%

Légende : 1= Symptôme présent ou probable. 0= Symptôme absent

Les symptômes les plus retrouvés du syndrome de Bardet-Biedl à la Réunion sont, par ordre de fréquence :

- 1-Obésité (100% des cas)
- 2-Rétinite pigmentaire (100% des cas)
- 3-Difficultés d'apprentissages et /ou retard intellectuel (94% des cas)
- 4-Hexadactylie post-axiale (81% des cas)
- 5-Troubles du langage (81% des cas)
- 6-Autres anomalies visuelles (75% des cas)
- 7-Hypogénitalisme / hypogonadisme (69% des cas)

Ces chiffres sont proches de ceux de la littérature.

Contrairement aux données de la littérature, il **existe très peu d'atteintes rénales (6%)**, mais leur dépistage n'a semble-t-il pas été systématique.

Seuls deux cas d'HTA (13%) ont été relevés dont un seul est pris en charge médicalement.

Deux cas d'atteintes ORL (13%), chiffre inférieur à celui décrit par Rooryck (21%)

Un seul cas d'anomalie cardiaque (6%) (Comparable aux chiffres de la littérature)

Aucun cas de diabète ou dyslipidémie.

Sur le plan visuel, le diagnostic de Rétinite pigmentaire est tardif à la Réunion, et contrairement aux recommandations de la littérature, très peu d'électrorétinogrammes (ERG) ont été demandés pour un diagnostic précoce. C'est après l'âge de 8 ans que les symptômes apparaissent (Héméralopie, champ visuel périphérique rétréci) conduisant à réaliser un fond de l'œil, (FO) dont le résultat est le plus souvent pathologique à ce stade avancé de la maladie.

Les troubles visuels associés (myopie, astigmatisme, strabisme, nystagmus) sont très fréquents (75% des cas) et souvent précoces. La vision des couleurs est elle aussi, fréquemment perturbée ainsi que la vision stéréoscopique.

Contrairement à l'obésité morbide du syndrome de Prader-Willi, dont la fréquence est également élevée à La Réunion, l'excès pondéral, présent dans 100% des cas de BBS, est relativement bien contrôlée dans ce syndrome.

Le tableau suivant indique le degré d'obésité pour chaque cas ainsi que les modalités de prise en charge

Prénom	Âge (années)	Obésité degré 1	Obésité degré 2	Obésité morbide (IMC > 35 chez l'adulte)	Modes de prise en charge		
					Aucune (ou inconnu)	UOI	Diététicien ou Nutritionniste de ville
<i>Annie</i>	16		X			X	
<i>Béatrice</i>	15		X			X	
<i>Stéphane</i>	11	X			X		
<i>Aline</i>	8	X					X
<i>Sabine</i>	18 ½	X			X		
<i>Olivier</i>	14	X			X		
<i>Jeanne</i>	21		X		X		
<i>Anne</i>	23	X					
<i>Yann</i>	23	X					X
<i>Gérard</i>	23			X	X		
<i>Jean</i>	32	X			X		
<i>Arnaud</i>	22		X		X		
<i>Laure</i>	11	X			X		
<i>Michel</i>	28	X			X		
<i>Paul</i>	24	X			X		
TOTAL		10	4	1	10	2	2

Fig 10: Degré d'obésité dans le syndrome de Bardet-Biedl et prise en charge à la Réunion.

Concernant l'Hypogénitalisme et l'hypogonadisme nous constatons à la Réunion :

- 1) Que 8 garçons sur 9 (soit 89% des cas masculins) présentent une hypoplasie génitale. Ce chiffre est légèrement inférieur aux données de la littérature. (98% des cas selon Rooryck)
- 2) Que l'hypogonadisme chez la fille atteinte de BBS à la Réunion représente 3 cas sur 7 (soit 43% des cas féminins) et se manifeste essentiellement par des irrégularités du cycle menstruel.

Le déficit intellectuel est variable. Dans notre étude il est soit absent (12% des cas) soit, le plus souvent, modéré (44% des cas), soit léger (19% des cas), mais il peut être parfois majeur (6% des cas). En revanche, les difficultés d'apprentissage sont très fréquentes et représentent 88% des cas étudiés.

Le niveau de scolarité est lui aussi variable. En effet, parmi les 10 patients âgés de plus de 18 ans, nous pouvons dénombrer :

- 7 cas dont le niveau très faible nécessitera une prise en charge en secteur médio-éducatif (SME, IMPRO, ou ESAT). Parmi ces cas, nous signalerons 2 échecs en ESAT liés aux difficultés de transports, inadaptés à leur handicap visuel.
- 1 niveau CFG (certificat de formation général), demeurant au domicile parental, faute d'avoir trouvé une insertion professionnelle adaptée.
- 1 niveau CAP. (vit au domicile parental)
- 1 niveau BEP qui, après échec au baccalauréat s'est actuellement orienté en section d'insertion professionnelle (SIP) dans le domaine du secrétariat.
- 1 niveau baccalauréat ES, actuellement en école de gestion d'entreprise.

Dans la majorité des cas, ces patients adultes demeurent confinés au domicile familial, et si un petit nombre d'entre eux a pu accéder au foyer d'accueil occupationnel (FAO), l'intégration de ces adultes handicapés dans le monde du travail demeure une réelle difficulté, malgré les aides dispensées par le SAMSAH, car aucune structure professionnelle n'est adaptée au handicap visuel à la Réunion.

De plus, les difficultés de locomotion compromettent l'autonomie de ces personnes. Un travail resterait à faire pour améliorer l'insertion sociale et professionnelle des patients handicapés visuels à la Réunion.

Concernant les 6 enfants ou adolescents de moins de 16 ans atteints de BBS nous remarquerons que :

- 2 élèves ne présentent pas de retard scolaire.
- 2 élèves ont un niveau 4eme SEGPA dont un cas a été réorienté en secteur d'insertion professionnelle (SIP)
- 1 élève a le niveau CM2 (âge 14 ans)
- 1 élève a le niveau CM1 (âge 11 ans)

Comme nous l'avons dit plus haut, la prise en charge des patients atteints de BBS est multidisciplinaire. Si les patients admis au centre de la Ressource ont pu bénéficier jusqu'à 21 ans de soins optimaux et individualisés (orthoptie, orthophonie, ergothérapie, soutien psychologique, pédagogie adaptée au handicap), il n'en est pas toujours de même des adultes sortis d'une structure protégée et dont le suivi n'est plus soutenu par des équipes spécialisées. Nous avons ainsi découvert la grande difficulté d'insertion sociale de ces jeunes adultes, bien qu'un relai de prise en charge (SAMSAH, service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés) ait été nouvellement créé.

Le médecin généraliste qui n'a malheureusement pas toujours les informations suffisantes pour une bonne prise en charge de ce syndrome.

Pour exemple nous citerons le cas de Paul (24 ans) dont la visite chez le médecin traitant remonte à plusieurs mois pour une demande de vaccination. C'est également le cas de Michel (28 ans) qui ne consulte son médecin que dans les rares cas où il présente une pathologie aigüe.

VII- CONCLUSION

Certaines questions concernant le syndrome de Bardet-Biedl à la Réunion restent encore à élucider par les scientifiques : Pourquoi une affection aussi rare dans le reste du monde s'est-elle ainsi développée sur cet îlot ultra-métissé de l'archipel des Mascareignes ? Comment se sont organisées les mutations génétiques de ce syndrome pour engendrer un phénotype qui semble relativement homogène dans l'ensemble de la population réunionnaise ? S'agit-il d'une émergence de novo de la maladie, ou au contraire d'une importation venant des premiers colons blancs ou esclaves malgaches ?

Au CHU de Nantes, Le Dr Lecaignec du laboratoire de cytogénétique, nous propose d'étudier le génome des familles réunionnaises concernées par cette affection, ce qui pourrait apporter des éléments de réponse à nos interrogations.

En France métropolitaine, les personnes affectées par le syndrome de Bardet-Biedl se sont rassemblées en une association portant le même nom, ce qui facilite grandement l'avancée des recherches.

Dans l'intérêt de toutes les familles concernées par cette grave affection génétique à la Réunion, nous souhaitons vivement que notre travail puisse porter ses fruits, sur une île que l'on encourage à poursuivre sur la voix des progrès de la science et de l'humanité.

Et, « kom i di kréol laréinon : **alon met ensamb !** »

Bibliographie

1. Abbasi A., Butt N., Sultan B. et al : Hypokalemie patalysis and megaloblastic anaemia in Laurence-moon-Bardet-Biedl syndrome.
2. Beales PL., Katsanis N., Lewis R., 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 : 606-616.
3. Beales PL., Elcioglu N., Woolf AS. et al : Nouveaux critères pour améliorer le diagnostic du syndrome de Bardet-Biedl : résultat d'une enquête sur la population.
J Med Genet. 1999 Jun ; 36(6) : 437-46
4. Beales PL., Reid HA., Griffiths MH. et al : Renal cancer and malformations in relatives of patients with Bardet-Biedl syndrome.
Nephrol Dial Transplant. 2000 Dec; 15(12) : 1977-85
5. Cannon PS., Clayton-Smith J., Beales PL. et al : Bardet-Biedl syndrome : an atypical phenotype in brothers with a proven BBS1 mutation.
Ophthalmic Genet. 2008 Sep; 29(3) : 128-32
6. Cassart M., Eurin D., Didier F. et al : Antenatal renal sonographic anomalies and postnatal follow-up renal involvement in Bardet-Biedl syndrome.
Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24 : 51-54
7. Cherian MP., Al-Sanna'a NA., Al-Mulhim SI : Hirschsprung's disease in Arab siblings with Bardet-Biedl syndrome.
J. Pediatr Surg. 2008 Jun; 43(6) : 1213-7
8. Cherian MP., Al-Sanna'a NA., Ayyat FM. : Hydrometrocolpos and acute renal failure : a rare neonatal presentation of Bardet-Biedl syndrome.
J Pediatr Urol. 2008 Aug; 4(4) : 313-6. Epub 2008 Mar 4.
9. Dar P., Sachs GS., Carter SM. Et al : Prenatal diagnosis of Bardet-Biedl syndrome by targeted second-trimester sonography.
Ultrasound Obste Gynecol. 2001 Apr ; 17(4) : 354-6

10. Dollfus H., Verloes A., Bonneau D. et al : Le point sur le syndrome de Bardet-Biedl. *Journal français d'Ophthalmologie.*
2005 Jan ; 28(1) : 106-112
11. Dollfus H., Muller J., Stoezel C. et al : Syndrome de Bardet-Biedl : une famille unique pour un gène majeur. (BBS10)
Médecine /Science - Novembre 2006 - Volume 22 – n°11
12. Goldstone AP., Beales PL. : Genetic obesity syndromes.
Front Horm Res. 2008 ; 36 : 37-60
13. Habibullah M., Mohiuddin AA. : Bardet-Biedl syndrome.
Mymensingh Med J. 2009 Jan; 18(1) : 80-3
14. Ingster-Moati I., Rigaudiere F., Choltus-de Petigny M. et al : Exploration fonctionnelle visuelle dans le syndrome de Bardet-Biedl, à propos de trois cas.
Journal français d'Ophthalmologie – 2000 Oct ; 23(8) : 802- 808
15. Isik D., Bulut O., Sunay M. et al : Polydactyly and hypertension.
Ann Plast Surg. 2008 Nov ; 61(5) : 511-2
16. Karaman A. : Bardet-Biedl syndrome : A case report.
Dermatology Online Journal 14(1) : 9
17. Karmous-Benailly H., Martinovic J., Gubler MC. et al : Antenatal Presentation of Bardet-Biedl Syndrome May Mimic Meckel Syndrome.
Am J Hum Genet. 2005 Mar; 76(3) : 493-504. Epub 2005 Jan 21.
18. Katsanis N. : The oligogenic properties of Bardet-Biedl syndrome.
Human molecular Genetics, 2004, Vol. 13, Review Issue 1 R65-R71
19. Kaushik AP., Martin JA., Zhang Q. et al : Cartilage abnormalities associated with defects of chondrocytic primary cilia in Bardet-Biedl syndrome mutant mice.
J Orthop Res. 2009 Feb 4.
20. Lorda-Sanchez I: Does Bardet-Biedl syndrome have a characteristic face?
J Med Genet. 2001 May; 38(5) : e14
21. Marion V., Stoetzel C., Schlicht D. et al : Transient ciliogenesis involving Bardet-Biedl syndrome proteins in a fundamental characteristic of adipogenesis differentiation.
Proc Natl Acad Sci USA; 2009 Feb 10; 106(6) : 1820-5.
22. Philip-Sarles N. : Malformations congénitales de la main et génétique.
Chirurgie de la main 27s, 2008, S7-S20.
23. Pigeyre M., Romon M. : Obésités génétiques.
Annales d'Endocrinologie 68, 2007, 430-437.

24. Poitou C., Lubrano-Berthelet C., Clément K. : Les forms génétiques d'obésité associées à un hypogonadisme.
Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction ; 2005 Juil-Août ; 7(4) : 240-8.
25. Prokofyeva E., Wilke R., Lotz G. et al : An epidemiological approach for the estimation of disease onset in Central Europe in central and peripheral monogenic retinal dystrophies.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009 Mar 11.
26. Quinlan RJ., Tobin JL., Beales PL. : Modeling ciliopathies : Primary cilia in development and disease.
Curr Top Dev Biol. 2008; 84 : 249-310;
27. Rodat-Despoix L., Delmas P. : Ciliar Functions in the nephron.
Pflugers Arch. 2009 Jan 20.
28. Rooryck C., Lacombe D. : Le syndrome de Bardet-Biedl.
Annales d'Endocrinologie 69, 2008, 463-471.
29. Sahu JK., Jain V. : Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome.
JNMA J Nepal Med Assoc. 2008 Oct-Dec; 47(172) : 235-7
30. Seo S., Guo DF., Bugge K. et al : Requirement of Bardet-Biedl syndrome proteins for leptin receptor signaling.
Hum Mol Genet. 2009 Apr 1; 18(7) : 1323-31.
31. Stoetzel C. et al : Identification of a novel BBS Gene (BBS 12) Highlights the major role of a vertebrate-specific branch of Chaperonin-related proteins in Bardet-Biedl syndrome.
Journal of Human Genetics, 2007, 80 : 1-11.
32. Stoetzel C et al : BBS 10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus.
Nat genet, 2006 May, 38(5) : 521-4.
33. Tobin JL., Di Franco M., Eichers E., et al : Inhibition of neural crest migration underlies craniofacial dysmorphology and Hirschsprung's disease in Bardet-Biedl syndrome.
Proc Natl Acad Sci USA. 2008 May 6; 105(8) : 6714-9.
34. Tobin JL., Beales PL. : Restoration of renal function in Zebrafish models of ciliopathies.
Pediatr Nephrol. 2008 Nov; 23(11) : 2095-9.
35. Tobin JL., Beales PL. : Bardet-Biedl syndrome : beyond the cilium.
Pediatr Nephrol. 2007; 22 : 926-936

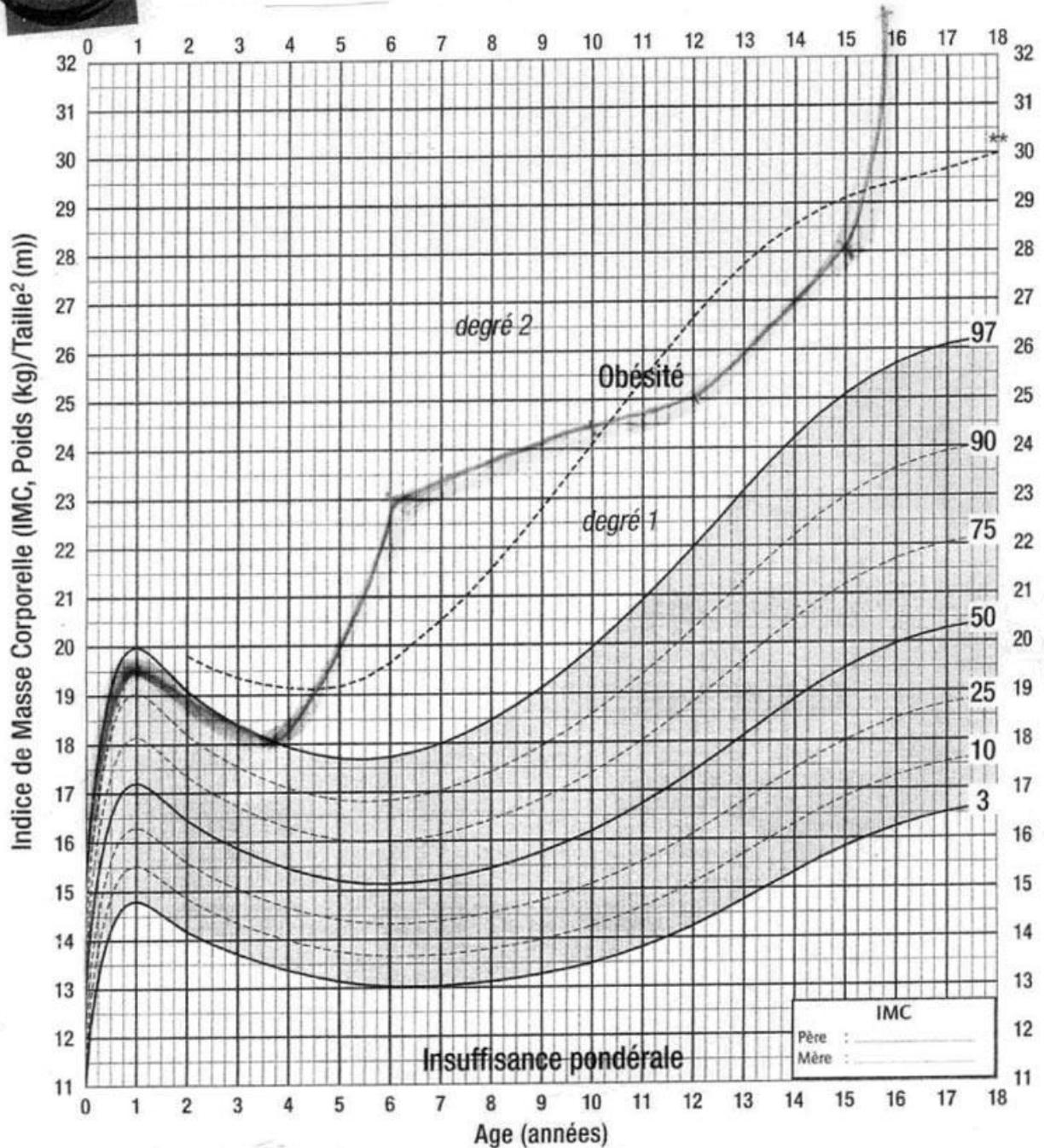
- 36. Tonomura Y., Hirano M., Shimada K et al : Treatable fluctuating mental impairment in a patient with Bardet-Biedl syndrome.**
Clin Neurol Neurosurg. 2009 Jan; 111(1) : 102-4.
- 37. Wong SY., Reiter JF. : The primary cilium at the crossroads of mammalian hedgehog signaling.**
Curr Top Dev Biol. 2008; 85 : 225-60.
- 38. Yang Z., Yang Y., Zhao P. et al : A novel mutation in BBS 7 gene causes Bardet-Biedl syndrome in chinese family.**
Mol Vis. 2008; 14 : 2304-8.
- 39. Zaghoul NA., Katsanis N. : Mechanistic insights into Bardet-Biedl syndrome, a model ciliopathy.**
Clin Invest. 2009 Mar; 119(3) : 428-37.

ANNEXES:

COURBES DE CORPULENCE

Courbe de Corpulence chez les filles de 0 à 18 ans*

Nom : _____ Prénom : Annie Date de naissance : 15 ans le mo



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement.

• L'Indice de Masse Corporelle (IMC) est alors calculé et reporté sur la courbe de corpulence disponible sur www.sante.fr. Il se calcule soit avec un disque de calcul, soit avec une calculatrice, en divisant le poids (en kg) par la taille au carré (en mètre) soit :
$$\frac{\text{poids(Kg)}}{\text{taille (m)} \times \text{taille (m)}}$$

• L'IMC est un bon reflet de l'adiposité. Il varie en fonction de l'âge. L'IMC augmente au cours de la première année de vie, diminue jusqu'à 6 ans puis augmente à nouveau. La remontée de la courbe, appelée rebond d'adiposité, a lieu en moyenne à 6 ans.

- Tracer la courbe de corpulence pour chaque enfant permet d'identifier précocement les enfants obèses ou à risque de le devenir :
 - lorsque l'IMC est supérieur au 97^{ème} percentile, l'enfant est obèse.
 - plus le rebond d'adiposité est précoce plus le risque d'obésité est important.
 - un changement de "couloir" vers le haut est un signe d'alerte.

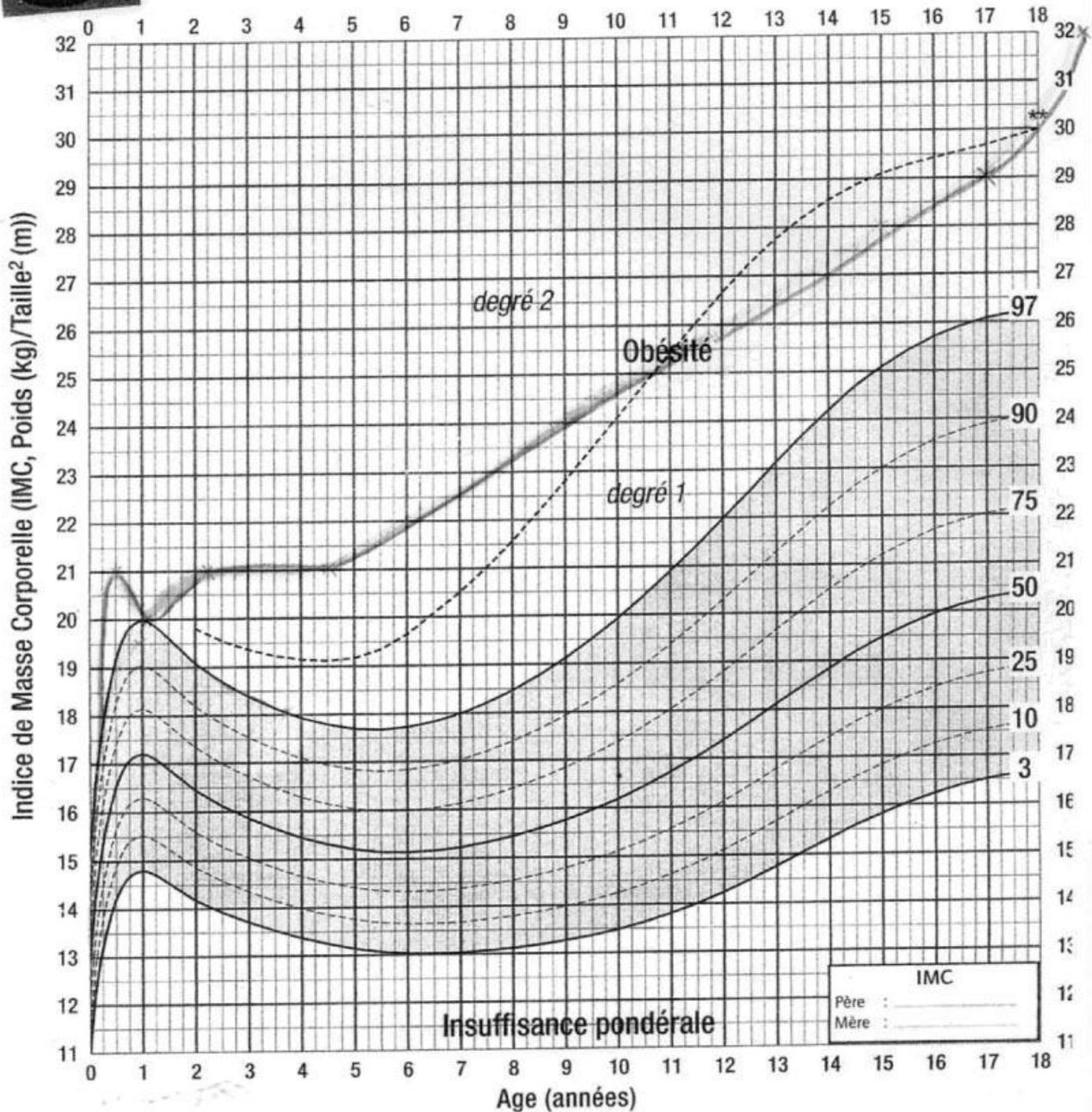
Courbe graduée en percentiles, établie en collaboration avec MF Rolland-Cachera (INSERM) et l'Association pour la Prévention et la prise en charge de l'Obésité en Pédiatrie (APOP) et validée par le Comité de Nutrition (CN) de la Société Française de Pédiatrie (SFP).

* Données de l'étude séquentielle française de la croissance du Centre International de l'Enfance (Pr Michel Sempé) - Rolland-Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991; 45:13-21

** Courbe établie par l'International Obesity Task Force (IOTF) - Cole et coll. BMJ 2000;320:1-6

Courbe de Corpulence chez les filles de 0 à 18 ans*

Nom : _____ Prénom : Jeanne Date de naissance : 21 ans



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement.

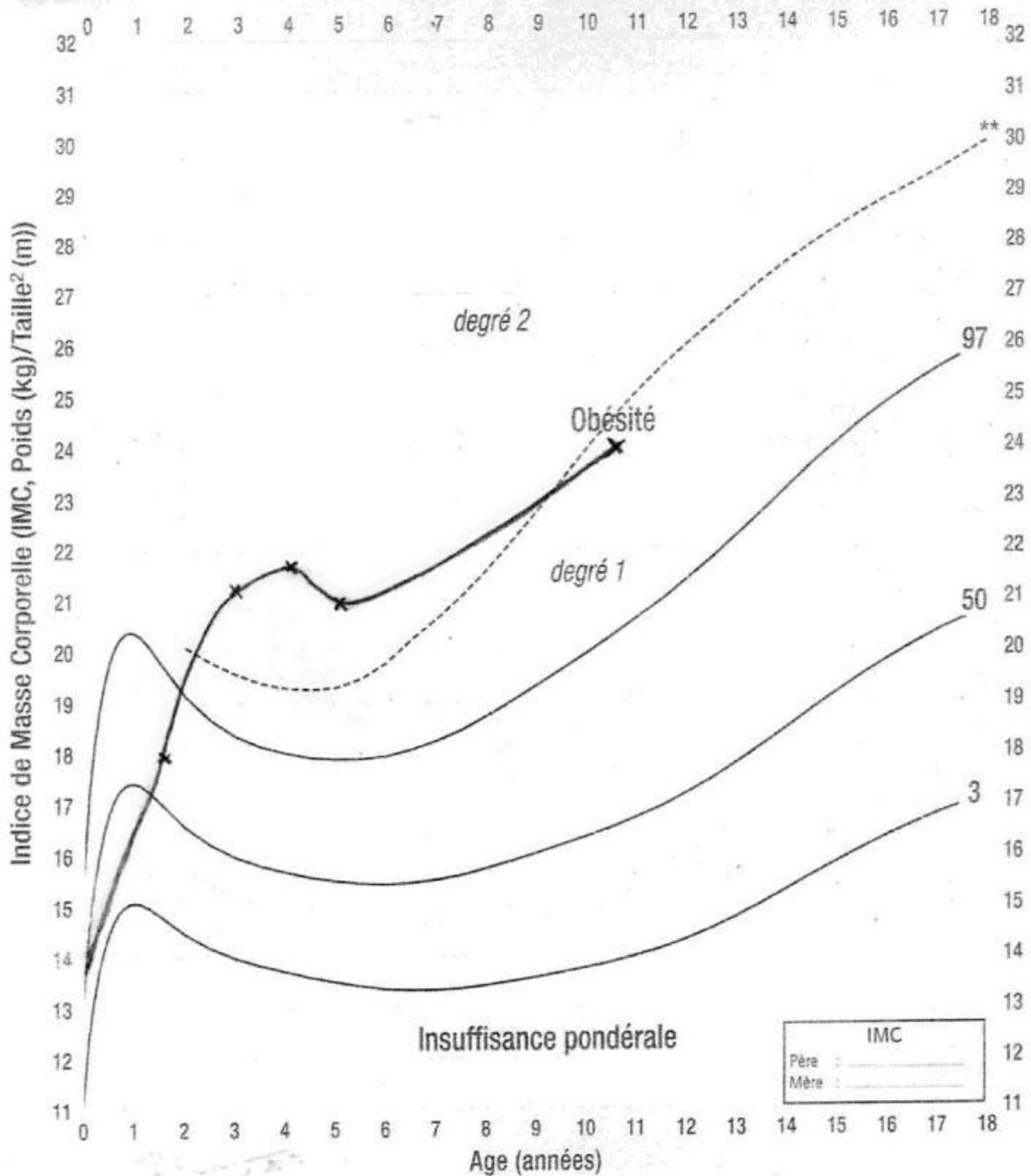
• L'Indice de Masse Corporelle (IMC) est alors calculé et reporté sur la courbe de corpulence disponible sur www.sante.fr. Il se calcule soit avec un disque de calcul, soit avec une calculette, en divisant le poids (en kg) par la taille au carré (en mètre) soit :
$$\frac{\text{poids(Kg)}}{\text{taille (m)} \times \text{taille (m)}}$$

- L'IMC est un bon reflet de l'adiposité. Il varie en fonction de l'âge. L'IMC augmente au cours de la première année de vie, diminue jusqu'à 6 ans puis augmente à nouveau. La remontée de la courbe, appelée rebond d'adiposité, a lieu en moyenne à 6 ans.
- Tracer la courbe de corpulence pour chaque enfant permet d'identifier précocement les enfants obèses ou à risque de le devenir :
 - lorsque l'IMC est supérieur au 97^{ème} percentile, l'enfant est obèse.
 - plus le rebond d'adiposité est précoce plus le risque d'obésité est important.
 - un changement de "couloir" vers le haut est un signe d'alerte.

Courbe graduée en percentiles, établie en collaboration avec MF Rolland-Cachera (INSERM) et l'Association pour la Prévention et la prise en charge de l'Obésité en Pédiatrie (APOP) et validée par le Comité de Nutrition (CN) de la Société Française de Pédiatrie (SFP).

Courbe de Corpulence chez les garçons de 0 à 18 ans*

Nom : _____ Prénom Stéphane Date de naissance : 10 ans 1/2



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement.

• L'indice de Masse Corporelle (IMC) est alors calculé et reporté sur la courbe de corpulence disponible sur www.sante.fr. Il se calcule soit avec un disque de calcul, soit avec une calculatrice, en divisant le poids (en kg) par la taille au carré (en mètre) soit :

$$\frac{\text{poids(Kg)}}{\text{taille (m) x taille (m)}}$$

- L'IMC est un bon reflet de l'adiposité. Il varie en fonction de l'âge. L'IMC augmente au cours de la première année de vie, diminue jusqu'à 6 ans puis augmente à nouveau. La remontée de la courbe, appelée rebond d'adiposité, a lieu en moyenne à 6 ans.
- Tracer la courbe de corpulence pour chaque enfant permet d'identifier précocement les enfants obèses ou à risque de le devenir :
 - lorsque l'IMC est supérieur au 97^{ème} percentile, l'enfant est obèse.
 - plus le rebond d'adiposité est précoce plus le risque d'obésité est important.
 - un changement de "couloir" vers le haut est un signe d'alerte.

Courbe graduée en percentiles, établie en collaboration avec MF Rolland-Cachera (INSERM) et l'Association pour la Prévention et la prise en charge de l'Obésité en Pédiatrie (APOPI) et validée par le Comité de Nutrition (CN) de la Société Française de Pédiatrie (SFP).

* Données de l'étude séquentielle française de la croissance du Centre International de l'Enfance (Pr Michel Sempé) - Rolland-Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991; 45:13-21

** Selon l'étude de l'International Obesity Task Force (IOTF) - Cole et coll. BMJ 2000;320:1-6



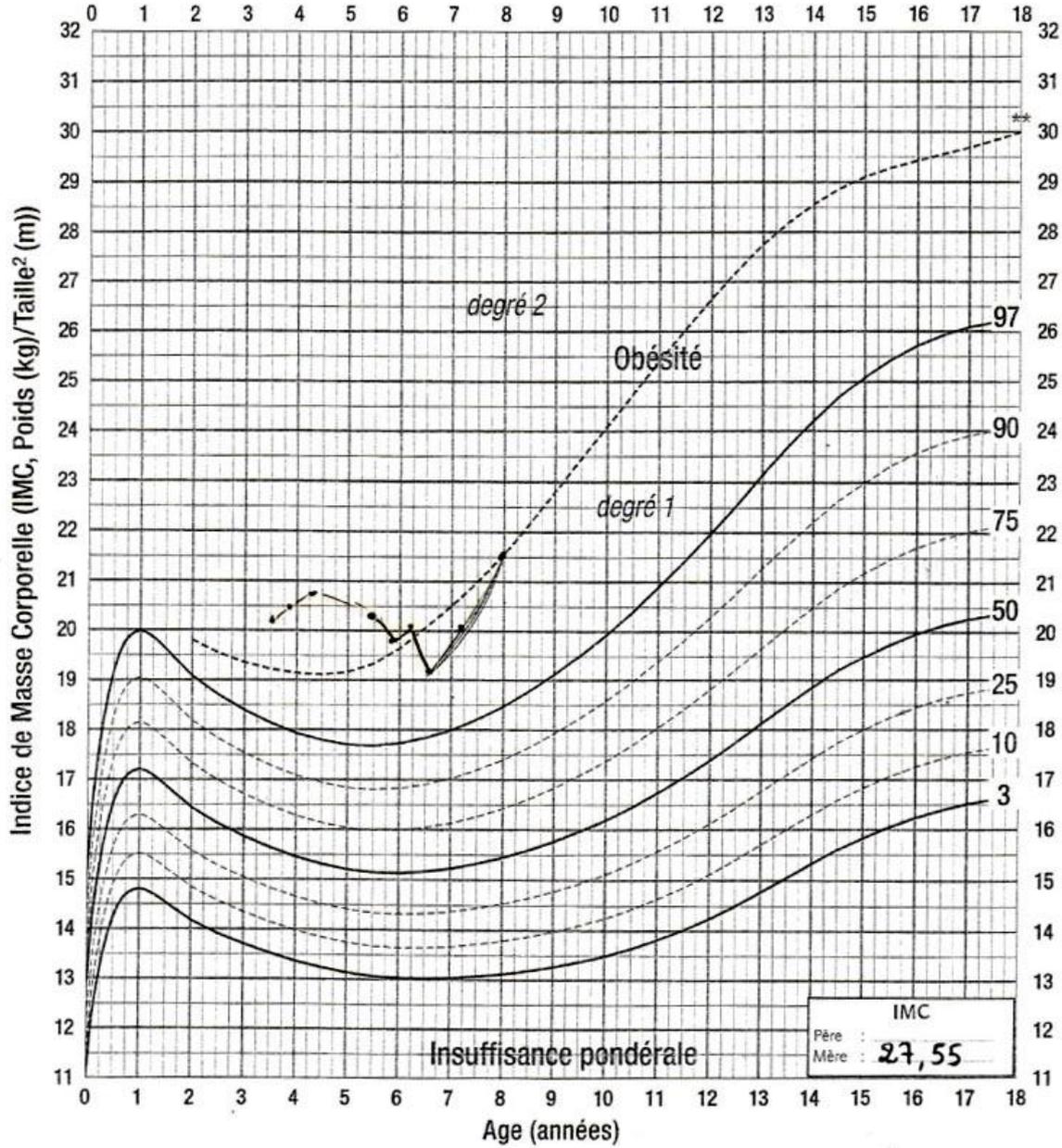
www.sante.fr

Courbe de Corpulence chez les filles de 0 à 18 ans*

Nom : _____

Prénom : **Aline** _____

Date de naissance : **8 ans**



Courbe graduée en percentiles, établie en collaboration avec MF Rolland-Cachera (INSERM) et l'Association pour la Prévention et la prise en charge de l'Obésité en Pédiatrie (APOP) et validée par le Comité de Nutrition (CN) de la Société Française de Pédiatrie (SFP).

* Données de l'étude séquentielle française de la croissance du Centre International de l'Enfance (Pr Michel Sempé) - Rolland-Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991 ; 45 : 13-21
 ** Seuil établi par l'International Obesity Task Force (IOTF) - Cole et coll. BMJ 2000 ; 320 : 1240-3

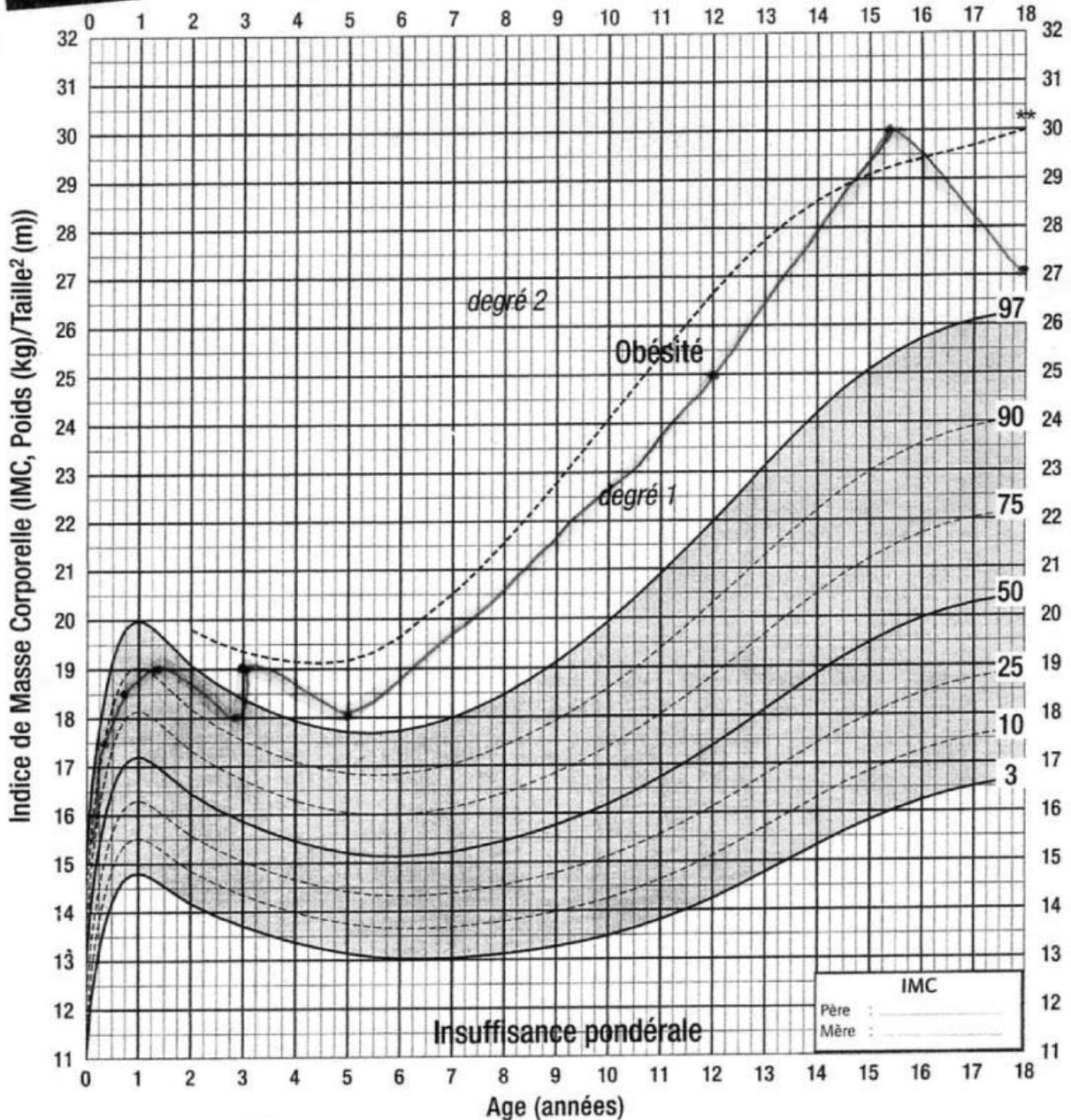
Source : www.centre-snp.fr

Courbe de Corpulence chez les filles de 0 à 18 ans*

Nom :

Prénom : Sabine

Date de naissance : 18 ans 1/2



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement.

• L'Indice de Masse Corporelle (IMC) est alors calculé et reporté sur la courbe de corpulence disponible sur www.sante.fr. Il se calcule soit avec un disque de calcul, soit avec une calculatrice, en divisant le poids (en kg) par la taille au carré (en mètre) soit :

$$\frac{\text{poids(Kg)}}{\text{taille (m)} \times \text{taille (m)}}$$

• L'IMC est un bon reflet de l'adiposité. Il varie en fonction de l'âge. L'IMC augmente au cours de la première année de vie, diminue jusqu'à 6 ans puis augmente à nouveau. La remontée de la courbe, appelée rebond d'adiposité, a lieu en moyenne à 6 ans.

• Tracer la courbe de corpulence pour chaque enfant permet d'identifier précocement les enfants obèses ou à risque de le devenir :

- lorsque l'IMC est supérieur au 97^{ème} percentile, l'enfant est obèse.
- plus le rebond d'adiposité est précoce plus le risque d'obésité est important.
- un changement de "couloir" vers le haut est un signe d'alerte.

Courbe graduée en percentiles, établie en collaboration avec MF Rolland-Cachera (INSERM) et l'Association pour la Prévention et la prise en charge de l'Obésité en Pédiatrie (APOP) et validée par le Comité de Nutrition (CN) de la Société Française de Pédiatrie (SFP).

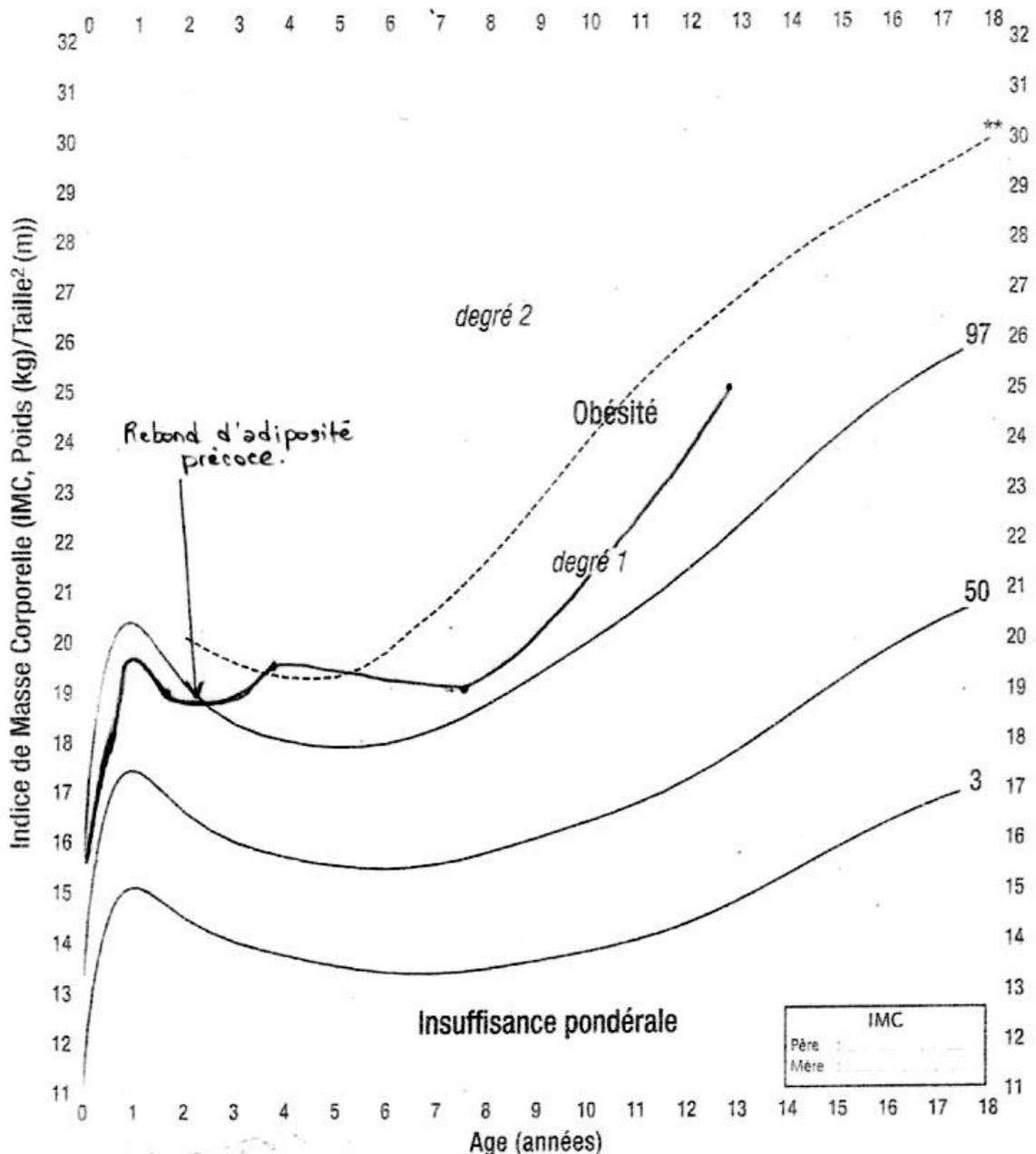
* Données de l'étude séquentielle française de la croissance de l'Enfance (Pr Michel Sempé) - Rolland-Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991; 45:13-21

** Seul l'adulte est International Obesity Task Force (IOTF). Coll et coll. BMJ 2000;320:1-6.

Nom : _____

Prénom : Olivier

Date de naissance : 14/09



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement.

• L'indice de Masse Corporelle (IMC) est alors calculé et reporté sur la courbe de corpulence disponible sur www.sante.fr. Il se calcule soit avec un disque de calcul, soit avec une calculatrice, en divisant le poids (en kg) par la taille au carré (en mètre) soit :

$$\frac{\text{poids(Kg)}}{\text{taille (m) x taille (m)}}$$

• L'IMC est un bon reflet de l'adiposité. Il varie en fonction de l'âge. L'IMC augmente au cours de la première année de vie, diminue jusqu'à 6 ans puis augmente à nouveau. La remontée de la courbe, appelée rebond d'adiposité, a lieu en moyenne à 6 ans.

• Tracer la courbe de corpulence pour chaque enfant permet d'identifier précocement les enfants obèses ou à risque de le devenir :

- lorsque l'IMC est supérieur au 97^{ème} percentile, l'enfant est obèse.
- plus le rebond d'adiposité est précoce plus le risque d'obésité est important.
- un changement de "couloir" vers le haut est un signe d'alerte.

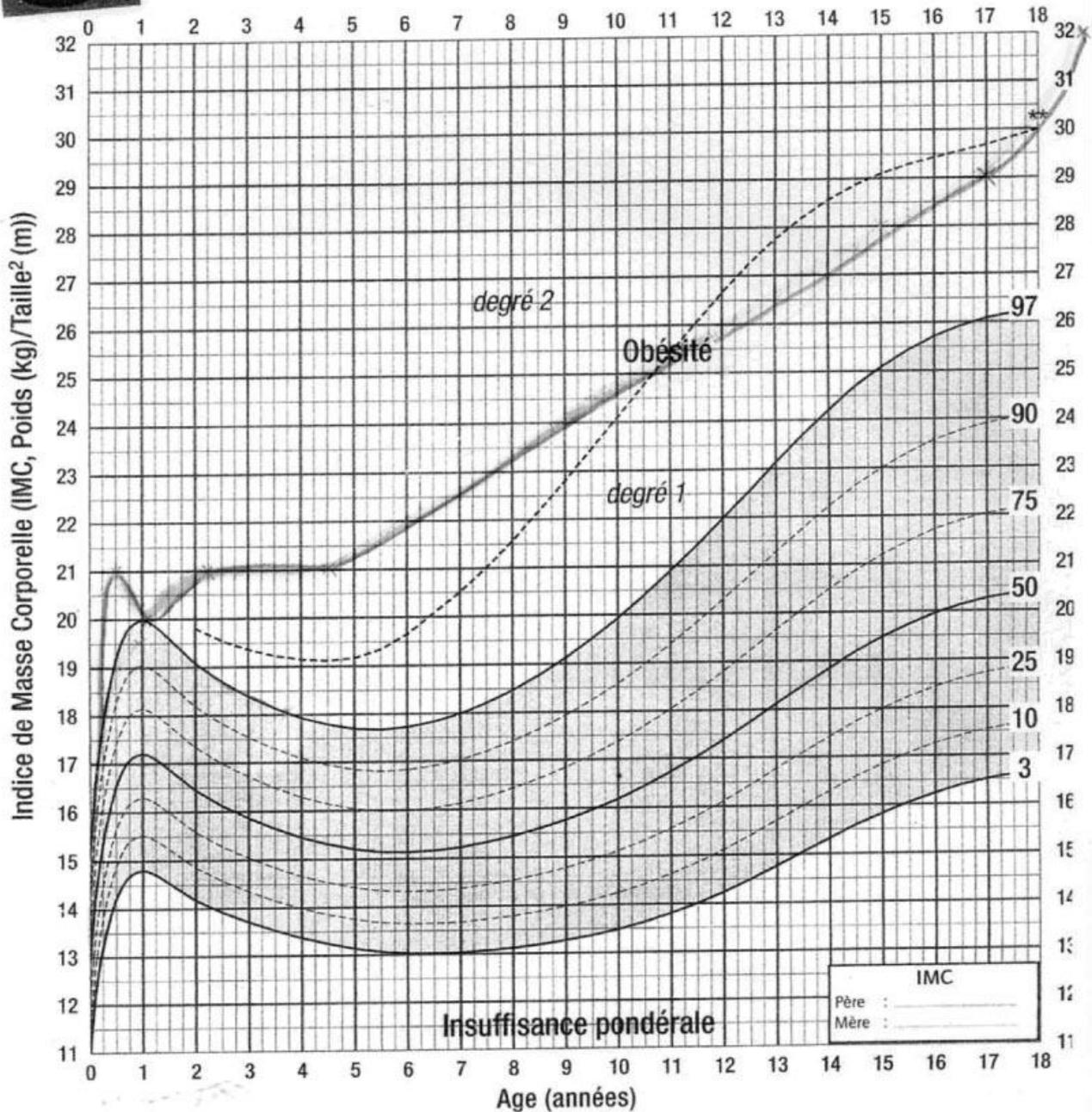
Courbe graduée en percentiles, établie en collaboration avec MF Rolland-Cachera (INSERM) et l'Association pour la Prévention et la prise en charge de l'Obésité en Pédiatrie (APOP) et validée par le Comité de Nutrition (CN) de la Société Française de Pédiatrie (SFP).

* Données de l'étude séquentielle française de la croissance du Centre International de l'Enfance (Pr Michel Sempé) - Rolland-Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991; 45:13-21

** Seul établi par l'International Obesity Task Force (IOTF). Calcul et coll. 0941 3096 210 1340 2

Courbe de Corpulence chez les filles de 0 à 18 ans*

Nom : _____ Prénom : Jeanne Date de naissance : 21 ans



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement.

• L'Indice de Masse Corporelle (IMC) est alors calculé et reporté sur la courbe de corpulence disponible sur www.sante.fr. Il se calcule soit avec un disque de calcul, soit avec une calculette, en divisant le poids (en kg) par la taille au carré (en mètre) soit :
$$\frac{\text{poids(Kg)}}{\text{taille (m)} \times \text{taille (m)}}$$

- L'IMC est un bon reflet de l'adiposité. Il varie en fonction de l'âge. L'IMC augmente au cours de la première année de vie, diminue jusqu'à 6 ans puis augmente à nouveau. La remontée de la courbe, appelée rebond d'adiposité, a lieu en moyenne à 6 ans.
- Tracer la courbe de corpulence pour chaque enfant permet d'identifier précocement les enfants obèses ou à risque de le devenir :
 - lorsque l'IMC est supérieur au 97^{ème} percentile, l'enfant est obèse.
 - plus le rebond d'adiposité est précoce plus le risque d'obésité est important.
 - un changement de "couloir" vers le haut est un signe d'alerte.

Courbe graduée en percentiles, établie en collaboration avec MF Rolland-Cachera (INSERM) et l'Association pour la Prévention et la prise en charge de l'Obésité en Pédiatrie (APOP) et validée par le Comité de Nutrition (CN) de la Société Française de Pédiatrie (SFP).

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

LE SYNDROME DE BARDET-BIEDL

UN AUTRE REGARD A L'ILE DE LA REUNION

RESUME :

Retrouvé plus fréquemment qu'ailleurs sur ce territoire français de l'Océan Indien, le syndrome de Bardet-Biedl est une affection orpheline qui sévit silencieusement ici depuis plusieurs générations avec de lourdes conséquences d'isolement social.

L'évolutivité de la maladie est dramatique ; la déficience visuelle progressive et inexorable est au premier plan d'une symptomatologie multiple et hétérogène.

Si un tel isolat géographique peuplé depuis seulement 400 ans a très certainement contribué à favoriser le développement de cette affection génétique, d'autres facteurs, tels l'histoire et la culture métissée de l'île, ont aussi accompagné notre réflexion.

C'est à travers la rencontre de 16 familles réunionnaises que nous avons découvert la grande diversité clinique de ce syndrome. Et s'il est nécessaire, pour affirmer le diagnostic, de rassembler 4 symptômes majeurs (obésité, polydactylie, hypogénitalisme, atteinte rénale, et plus tardivement rétinopathie pigmentaire), une multitude d'autres symptômes mineurs peuvent coexister.

Depuis une trentaine d'année, les généticiens se sont intéressés au syndrome de Bardet-Biedl pour découvrir progressivement 12 mutations génétiques responsables de la pathologie dans 75% des cas, mais ces études sont rendues complexes de part l'hérédité triallélique parfois rencontrée. A la Réunion, il serait utile d'analyser le génome de ces familles pour apporter un éclairage sur une éventuelle mutation de novo, d'autant plus que le phénotype semble relativement homogène. Les recherches génétiques déjà réalisées sur l'île pour d'autres maladies spécifiques, couplées aux recherches anthropologiques, nous encouragent à poursuivre le travail dans ce sens.

Outre la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire, les espoirs thérapeutiques reposent sur la correction des troubles visuels, mais les greffes de rétine et autres techniques chirurgicales sont encore à l'étude. Dès lors, qu'advient-il des adultes qui, une fois sortis des structures réservées aux jeunes déficients visuels, se trouvent confrontés à la lourde réalité d'un monde inadapté à leur handicap ?

A travers notre étude à l'île de la Réunion sur le syndrome de Bardet-Biedl, nous vous invitons à porter **UN AUTRE REGARD** sur la maladie.

Mot-clé : Bardet-Biedl, obésité syndromique, rétinopathie pigmentaire, hexadactylie, ciliopathies, handicap visuel, orthoptie, troubles des apprentissages, maladies génétiques orphelines

Bardet-Biedl syndrome Another glance in Reunion Island

Summary:

Found more frequently on this French territory in the Indian Ocean than elsewhere, Bardet-Biedl syndrome is an extremely rare condition which has silently persisted here for several generations, with the heavy consequence of social isolation for those affected. The time course of this condition is striking: the visual deficits are progressive and inexorable and are accompanied by other extensive symptomologie.

On an island that has been inhabited for only 400 years, geographical isolation has certainly contributed to the development of this genetic condition. Other factors such as the patterns of marriage between different ethnic groups are also worth considering.

It is in meeting 16 families from Reunion that we have been able to establish the wide clinical diversity of this syndrome. In order to make a diagnosis 4 major factors must be present (obesity, polydactyl, hypogonadism and renal abnormalities, with pigmentary retinopathy occurring later) as well as a multitude of other minor symptoms.

For the last 30 years geneticists studying Bardet-Biedl syndrome have discovered 12 genetic mutations responsible for pathology in 75% of cases – however, studies have been complicated as triallelic inheritance has sometimes been encountered.

It would be beneficial to analyze the genomes of these families from Reunion island in order to shed light on possible ‘de novo’ gene mutations considering that the phenotype seems relatively homogenous. Genetic research into other specific diseases as well as anthropological research has been undertaken successfully on Reunion Island which encourages further research to be initiated.

Besides the necessity of a multi-disciplinary approach to care, therapeutic goals are to correct visual impairments, however, retinal transplantation and other surgical techniques are still being investigated. What will happen to the patients who have out-grown the services that are reserved for young people with visual impairments and they find themselves confronted with the harsh reality of a world ill-adapted to their disability.

Through our study of Bardet- Biedl in Reunion Island we invite you to take another glance at this condition.