

## Le syndrome de Bardet- Biedl chez l'enfant. Etude de 11 observations

Hajer Aloulou\*, Hela Cheikhrouhou\*, Neila Belguith\*\*, Salma Ben Ameer\*, Lamia Ben Mansour\*,  
Imen Chabchoub\*, Thouraya Kammoun \*, Mongia Hachicha\*

\*Service de Pédiatrie. CHU Hédi – Chaker Sfax

\*\*Service de génétique humaine. CHU Hédi Chaker. Sfax  
Université de Sfax, Tunisie

H. Aloulou, H. Cheikhrouhou, N. Belguith, S. Ben Ameer, L. Ben Mansour, I. Chabchoub, T. Kammoun, M. Hachicha

H. Aloulou, H. Cheikhrouhou, N. Belguith, S. Ben Ameer, L. Ben Mansour, I. Chabchoub, T. Kammoun, M. Hachicha

Le syndrome de Bardet- Biedl chez l'enfant. Etude de 11 observations

Bardet – Biedl Syndrome In The Child. A Study About 11 Cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°01) : 31 - 36

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°01) : 31 - 36

### R É S U M É

**Prérequis :** Le syndrome de Bardet-Biedl est défini cliniquement par l'association d'une obésité, d'une polydactylie, d'une rétinopathie pigmentaire, d'un hypogonadisme et d'un retard mental.  
**But :** Etudier les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, génétiques, thérapeutiques et évolutives du syndrome de Bardet- Biedl chez nos patients.

**Méthodes :** Nous avons mené une étude rétrospective sur une période de 21 ans (1987-2007) concernant 11 enfants atteints de BBS.

**Résultats :** L'obésité était constante chez tous les patients, la polydactylie a été retrouvée dans 9 cas, la baisse de l'acuité visuelle nocturne dans 7 cas. L'hypogonadisme était constant chez tous nos garçons. Le fond d'œil a été pratiqué chez 9 patients, il a montré un aspect de rétinopathie pigmentaire chez 8 patients. L'électrorétinogramme a été pratiqué chez 10 patients, il a montré une rétinopathie pigmentaire dans tous les cas. Une atteinte rénale a été retrouvée dans 3 cas. L'étude génétique a concerné la famille d'un de nos patients et elle a permis l'identification d'un nouveau gène BBS8 chez cette famille. Le traitement était symptomatique. Après un recul moyen de 6 ans, nous avons noté une aggravation de l'obésité (9 cas) et du déficit visuel (7 cas). Un patient a évolué vers l'insuffisance rénale chronique.

**Conclusion :** La diversité des atteintes systémiques définissant le BBS est une source de plusieurs handicaps : malvoyance ou cécité, retard mental et obésité. Le pronostic est conditionné par l'atteinte rénale d'où l'intérêt d'un dépistage précoce et du conseil génétique.

### S U M M A R Y

**Background:** The syndrome of Bardet-Biedl is definite clinically by the association of obesity, polydactyly, pigmentary retinopathy, hypogonadism and backwardness.

**Aim:** To study the epidemiologic, clinical, biological, genetic, therapeutic and evolutionary characteristic of our patients.

**Methods:** We carried out a retrospective study concerning 11 hospitalized children and/or follow-ups with the service of pediatrics of the CHU Hédi Chaker of Sfax for syndrome of Bardet-Biedl during a period of 21 years (1987-2007).

**Results:** The obesity was constant among all patients, polydactyly was found in 9 cases, the fall of night vision in 7 cases. The hypogonadism was constant among all our boys. The bottom of eye was practised among 9 patients, it showed a pigmentary aspect of retinopathy among 8 patients. The electroretinogram was done in 10 patients, it showed a pigmentary retinopathy in all the cases. The radiological exploration of the urinary tract made it possible to identify morphological anomalies in 3 cases. The genetic study concerned the families of one of our patients and it allowed the identification of a new gene BBS8 at one of the families. Treatment was only symptomatic. After 6 years an average retreat, we noted an aggravation of obesity (9cas) and visual deficit (7cas). Only one patient evolved to the chronic renal insufficiency.

**Conclusion:** The syndrome of Bardet-Biedl is a hereditary disease characterized by a genetic heterogeneity. The diversity of the systemic attacks defining this syndrome is a source of several handicaps: blindness, backwardness and obesity. The forecast is conditioned by the renal attack of or the interest of an early tracking and genetic council.

### Mots-clés

Syndrome de Bardet-Biedl – obésité – rétinopathie pigmentaire – hypogonadisme - polydactylie

### Key - words

Syndrome of Bardet-Biedl – obesity – pigmentary retinopathy – hypogonadism - polydactyly

Le syndrome de Bardet-Biedl est une ciliopathie entraînant une atteinte multiviscérale. Il est défini par une combinaison de signes et de symptômes, dont beaucoup ne deviennent manifestes qu'après plusieurs années : une obésité, une rétinopathie pigmentaire, une polydactylie post axiale, une atteinte de la fonction rénale, un hypogénitalisme et des difficultés d'apprentissage. L'expression clinique individuelle est très variable. La transmission est principalement autosomique récessive avec une hétérogénéité génétique puisque actuellement 12 gènes ont été identifiés [1, 2]. L'objectif de notre étude est d'étudier, à travers nos observations et celles de la littérature les particularités épidémiologiques, cliniques, génétiques, thérapeutiques et évolutives du syndrome de Bardet-Biedl chez l'enfant.

## PATIENTS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective concernant 11 enfants hospitalisés et/ou suivis au service de Pédiatrie du CHU Hédi Chaker de Sfax (Tunisie), pour syndrome de Bardet-Biedl (SBB), durant une période de 21 ans allant du 1er Janvier 1987 au 31 Décembre 2007.

### I- Patients :

Ont été inclus dans notre étude les patients ayant 4 critères majeurs ou bien 3 critères majeurs et 2 mineurs [3, 4].

*I-1- Critères majeurs :* sont représentés par la rétinopathie pigmentaire ; la polydactylie ; l'obésité ; le retard mental ou des difficultés d'apprentissage ; une atteinte rénale et un hypogénitalisme masculin.

*I-2- Critères mineurs :* à type de troubles du langage ; anomalies oculaires (strabisme, astigmatisme), troubles neurologiques (ataxie, déficit moteur) ; anomalies dentaires : (troubles de l'articulé dentaire, micrognathisme, dyschromie, palais ogival) ; atteinte cardiaque (hypertrophie ventriculaire gauche, cardiomyopathie, sténose de l'aorte, valve aortique bicuspidée).

### II- Méthodologie :

Tous nos malades ont bénéficié d'une enquête familiale (consanguinité parentale, cas similaires dans la famille), d'un examen physique complet, d'un examen psychiatrique, d'une exploration ophtalmologique comportant une appréciation de l'acuité visuelle (AV), un fond d'œil (FO) et un électrorétinogramme (ERG), et une exploration radiologique de l'appareil urinaire comportant une urographie intraveineuse (UIV) et / ou une échographie rénale ;

L'étude génétique a été réalisée chez la famille d'un de nos patients.

## RESULTATS

Sur une période de 21 ans, nous avons colligé 11 cas de syndrome de Bardet-Biedl. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 5.5 ans (18 mois-13 ans). Nos patients étaient répartis en quatre filles et sept garçons. Une consanguinité parentale de 1er degré a été retrouvée dans neuf cas sur onze et des cas similaires dans la famille ont été retrouvés chez cinq

patients. L'obésité était constante chez tous les malades avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur au 97ème percentile dans tous les cas. Elle était de type facio-tronculaire dans la moitié des cas (figures 1-2).

Figure 1 : Obésité tronculaire



Figure 2 : Obésité faciale



Au moment du diagnostic, le signe fonctionnel le plus fréquent était une baisse de l'acuité visuelle essentiellement nocturne ou héméralopie retrouvée chez sept patients ; un strabisme convergent a été noté dans cinq cas et des anomalies de la réfraction, particulièrement une myopie a été notée chez huit patients.

Le fond d'œil a été réalisé chez neuf patients. Il a objectivé la présence d'une rétinite pigmentaire (RP) bilatérale dans huit cas. Une atteinte maculaire associée a été retrouvée dans quatre cas. Un aspect normal du FO a été noté dans un seul cas ayant déjà eu un ERG qui a montré une RP.

L'électrorétinogramme (ERG) a été pratiqué chez huit patients. Il a objectivé la présence d'une RP bilatérale dans tous les cas. Les potentiels évoqués visuels (PEV) ont été pratiqués chez deux patients, ils ont montré :

- Une latence allongée au niveau des deux yeux, avec une amplitude diminuée au niveau de l'œil gauche chez un patient.
- Une absence de réponse électro-rétinienne identifiable au niveau des deux yeux chez le deuxième patient.

La polydactylie de type hexadactylie post axiale a été constatée dans neuf cas sur onze. Une syndactylie a été retrouvée chez deux patients alors que la brachydactylie était constante chez tous nos patients (figure 3). L'hypogénitalisme était constant chez tous nos garçons, alors qu'on n'a noté aucune anomalie génitale chez les filles. Il s'agit essentiellement d'un micropénis associé à des petits testicules chez les sept garçons. Une cryptorchidie a été notée chez un seul garçon.

**Figure 3 :** Brachydactylie des pieds



Tous nos patients avaient un retard mental, le quotient intellectuel (QI) a été évalué dans six cas, il était en moyenne de 46,66% (30% à 70%).

Un syndrome polyuro-polydysique a été objectivé chez un patient et une hypertension artérielle chez un autre. La fonction rénale (créatinémie) était normale chez tous nos patients au moment du diagnostic, nos patients n'ont pas eu de bilan tubulaire complet.

L'exploration radiologique de l'arbre urinaire a concerné tous nos enfants et elle a permis de montrer des anomalies chez trois patients :

- Une dilatation modérée des cavités calicielles donnant un aspect élargi en doigt de gants, un diverticule caliciel et des uretères fins et perméables chez un patient ;
- Deux reins de petite taille et de contours réguliers associés à une méga vessie à paroi souple et homogène chez le deuxième patient ;
- Persistance des lobulations fœtales au niveau du rein droit

et un uretère gauche bas implanté chez le troisième patient. L'étude génétique à la recherche de mutation du SBB a été pratiquée chez la famille d'un de nos patients. Ceci nous a permis d'identifier une mutation au niveau du gène BBS8 chez une des familles. Cette mutation a été retrouvée à l'état homozygote chez notre malade.

La prise en charge thérapeutique de nos patients était purement symptomatique et elle a reposé sur la prise en charge des différentes atteintes :

- Un entretien diététique adapté à l'âge, le poids et les conditions socio-économiques. Une prise du repas en famille a été conseillée pour tous nos enfants afin d'éviter tout sentiment d'exclusion et de frustration. Ce régime était associé dans presque tous les cas à une activité physique pour réduire la masse grasse.
- Une ablation chirurgicale d'un 6ème doigt ou orteil surnuméraire.
- une correction des vices de réfraction par des verres spéciaux filtrants.
- Un traitement hormonal à base de testostérone retard a été prescrit chez un patient.
- Un traitement antihypertenseur a été prescrit chez un patient.

Un entretien psychiatrique qui a consisté à renforcer les relations parents - enfant, à favoriser une sécurité affective et à encourager la scolarisation.

Sur le plan évolutif, après un recul moyen de 5 ans avec des extrêmes allant de 1 an à 14 ans, nous avons noté une aggravation de l'obésité dans tous les cas, un seul patient a réussi à perdre du poids.

Une aggravation du déficit visuel a été notée chez sept patients avec une vision réduite à la perception des mouvements de la main chez deux patients.

Seulement trois patients ont été suivis jusqu'à l'âge pubertaire. Un développement pubertaire normal a été noté chez deux patients, alors qu'un retard pubertaire important (stade I de Tanner à l'âge de 20 ans) a été constaté chez un patient

L'insertion sociale était satisfaisante chez deux patients seulement et la scolarisation était médiocre dans tous les cas.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) a compliqué l'évolution d'un patient. Cette insuffisance rénale est survenue après 14 ans d'évolution de la maladie.

## DISCUSSION

Le syndrome de Bardet-Biedl est une maladie héréditaire rare. En effet sur une période de 21 ans nous avons colligé uniquement 11 cas. La prévalence du SBB est de 1/125 000 à 1/175 000 pour les populations d'Europe et d'Amérique du Nord. Cependant, dans certaines populations isolées elle peut atteindre 1/17 000 (Bédouins du Koweït) [1, 5, 6]. La prévalence est en fait en rapport avec le taux de consanguinité. En effet dans notre série, une consanguinité parentale a été notée chez 10 de nos patients atteints de SBB, ceci a été clairement établi par Jédi et al [7] qui suggèrent que la fréquence de mariages consanguins de premier degré dans les

familles BBS varie de 35% à 48% des cas de la littérature. Malgré que certains signes du BBS (comme la polydactylie) puissent être constatés à la naissance, l'âge moyen de découverte de ce syndrome est de 4 à 6 ans, âge auquel l'obésité et le retard mental deviennent manifestes.

Sur le plan génétique, les études de liaisons familiales ont depuis longtemps suggéré une hétérogénéité génétique du SBB. Le premier gène BBS6, fut identifié en 2000. Les trois premiers gènes identifiés sont les gènes BBS6, BBS2 et BBS4. C'est l'identification du BBS8 qui a permis d'inclure le SBB dans la famille des ciliopathies. Depuis de nombreux autres gènes ont été clonés et à ce jour le diagnostic moléculaire comprend l'analyse de 12 gènes.

A ce jour, la proportion de mutation pour chaque gène varie en fonction de la population d'origine ce qui induit des stratégies d'analyse moléculaire en fonction de la population d'origine, ainsi parmi les caucasiens, BBS1 et BBS10 sont les deux gènes majeurs impliqués dans 45 à 50 % des cas. Le gène BBS1 est muté chez environ 24% des patients européens mais reste peu muté dans les autres populations, le gène BBS10 est muté dans 21 % des familles avec une mutation prédominante chez les Européens. Les mutations dans les autres gènes connus ont surtout été retrouvées chez les non Caucasiens, chacune concernant au maximum 5 % des patients. Dans environ 20 % des familles SBB aucune mutation n'a été identifiée, indiquant qu'il existe sans doute des gènes BBS non encore découverts [8, 9, 10, 11, 12].

Une hérédité triallélique a été mise en évidence, cependant elle ne semble pas être la règle. En effet, d'après une étude portant sur 259 familles SBB, il a été démontré que le mode de transmission triallélique a été probablement surestimé dans les études précédentes [11].

L'obésité était constante chez tous nos patients, en fait elle constitue un signe quasi-constant dans le SBB, retrouvée dans 72 à 96% des cas des séries de la littérature. Elle est le plus souvent précoce et apparaît après la première année de la vie [13,14]. Elle est le plus souvent très sévère et cette sévérité augmente avec l'âge, elle entraîne une morbidité accrue du fait des complications associées et dont la fréquence semble augmenter. La baisse de l'acuité visuelle nocturne a constitué le motif de consultation de la plupart de nos patients et qui a amené au diagnostic du SBB, bien que la polydactylie et l'obésité auraient dû évoquer ce diagnostic chez ces patients dès les premières années, mais il est difficile en fait de confirmer la maladie en l'absence de rétinopathie pigmentaire et d'anomalie à l'électrorétinogramme.

Les premiers signes de l'atteinte oculaire consistent à une héméralopie avec difficultés d'adaptation à l'obscurité puis une diminution du champ visuel périphérique vers 5 – 6 ans. L'électrorétinogramme est pathologique dans la quasi-totalité des cas à partir de 5 ans même lorsque le fond d'œil est normal comme c'était le cas d'un de nos patients qui avait une rétinopathie débutante avec un fond d'œil normal mais l'ERG était pathologique.

Nos patients ont évolués vers une baisse profonde de l'acuité visuelle centrale qui traduit une maladie évoluée et constituant un handicap majeur pour ces enfants.

L'électrorétinogramme (ERG) constitue un examen complémentaire très utile pour le diagnostic de RP débutante mais de peu d'intérêt dans les cas évolués où le diagnostic peut être fait aisément par le FO [15, 16]. Il permet de mesurer l'activité électrique globale de la rétine. La tomographie optique à haute résolution offre une analyse détaillée des couches de la rétine chez les patients SBB, chez qui on note une préservation des couches internes et externe de la rétine et une réduction des photorécepteurs au niveau de la Fovéa [9].

Les potentiels évoqués visuels (PEV) restent longtemps d'amplitude et du temps de culmination dans les limites de la normale au cours de l'évolution de la rétinopathie puis s'altèrent progressivement [15, 16, 17].

L'atteinte des extrémités était constante chez tous nos patients elle a consisté essentiellement en une polydactylie retrouvée dans neuf cas sur 10 et une brachydactylie retrouvée chez tous nos patients. La fréquence de la polydactylie dans le BBS est diversement appréciée par les auteurs et varie de 58 à 100% des cas [3, 7, 18]. Il s'agit habituellement d'une hexadactylie post axiale pouvant toucher les 4 extrémités dans 21% des cas ou être limitée à une à plusieurs d'entre elles. La syndactylie peut être retrouvée dans 14,5% à 100% des cas selon les différentes séries de la littérature.

Chez les sept garçons de notre série, nous avons trouvé un micropénis et des petits testicules dans tous les cas, confirmant le caractère presque constant de l'hypogonadisme chez les garçons SBB. Les filles présentent des irrégularités du cycle menstruel ou plus rarement une atrésie vaginale avec hydroméetrocolpos à la naissance, ou une hypoplasie des trompes de Fallope, nos patientes n'ont pas présenté d'anomalie génitale mais elles n'ont pas été suivies à la puberté. Plusieurs femmes atteintes de SBB ont donné naissance à des enfants alors que seulement deux hommes atteints de SBB ont pu être père biologique. Une origine centrale hypothalamo-hypophysaire de cet hypogonadisme a été suspectée devant son association à une obésité, une petite taille et la présence d'une selle turcique vide dans quelques cas de SBB [1, 18].

La déficience intellectuelle dans le SBB est très fréquente voire quasi-constante, elle a été constatée dans 9 cas sur 10 dans notre série. Cependant, des cas avec intelligence normale ou même supérieure ont été décrits dans les séries de la littérature [11].

Le diagnostic du retard mental et l'appréciation de sa gravité est l'un des plus difficiles car profondément influencé par les performances visuelles.

Mais l'erreur d'attribuer à la déficience intellectuelle le retard scolaire dû à la cécité répond au risque inverse de tout attribuer aux troubles visuels [3].

L'atteinte rénale a été notée chez 3 de nos patients qui avaient des anomalies morphologiques rénales aux explorations radiologiques, un de ces patients a développé une HTA et le deuxième a évolué vers l'insuffisance rénale chronique.

La fréquence de l'atteinte rénale dans le SBB varie selon les séries de 42% à 100% [1, 20], la fréquence de l'atteinte rénale dans notre série est probablement sous estimée puisque une altération de la fonction rénale peut survenir sur des reins échographiquement normaux et peuvent ne se manifester qu'à l'âge adulte, le recul de nos patients est ainsi insuffisant pour

juger de la réelle évolution de leur fonction rénale. Les premiers signes orientant vers une symptomatologie rénale sont très variés et aspécifiques [3, 21]. Il peut s'agir d'un syndrome polyuro-polydysique (SPUPD), d'un tableau d'une infection urinaire basse ou haute, d'une hypertension artérielle (HTA), ou d'une insuffisance rénale chronique (IRC). L'altération de la fonction glomérulaire commence généralement à un âge précoce. A l'âge de 48 ans, 25% des patients atteints du SBB présentent une insuffisance rénale [18]. Cependant, un âge plus précoce a été décrit par certains auteurs (3 mois et 6 mois) [22]. Les anomalies morphologiques rénales sont à type de lobulations fœtales, de diverticules et des anomalies de la forme des calices et du bassinet, l'atteinte histologique peut inclure des petits reins, une dysplasie tissulaire avec ou sans kystes parenchymateux, au niveau fonctionnel, les anomalies tubulo-interstitielles peuvent entraîner un déficit de concentration et d'acidification des urines, une amino-acidurie qui peut conduire à une insuffisance rénale chronique à un âge très variable [18,21,23]. A coté de ces signes cardinaux, d'autres signes peuvent être associés tel que des anomalies cardiovasculaires [17]. Les cardiopathies congénitales les plus fréquemment rencontrées sont la tétralogie de Fallot, l'hypertrophie du septum inter ventriculaire, la cardiomyopathie dilatée et la sténose pulmonaire [14]. Des anomalies acquises peuvent être retrouvées telle qu'une hypertrophie ventriculaire gauche ou une HTA qui a été retrouvée chez un de nos patients.

Des anomalies hépatobiliaires (hépatomégalie, signes de dysfonctionnement hépatique, fibrose hépatique) sont exceptionnellement observées [24]. Une maladie de Hirschprung, une anosmie, un diabète non insulino-dépendant, un asthme ont été aussi rapportées. [25]

Des apnées de sommeil entravant la qualité de vie des patients SBB ont été rapportées [26]. La prise en charge thérapeutique du SBB n'est que symptomatique. Elle est multidisciplinaire associant diététicienne, ophtalmologue, pédiatre, orthopédiste et pédopsychiatre. Elle repose sur l'entretien diététique avec l'enfant et les parents pour ne pas aggraver le sentiment d'exclusion et de frustration. Il n'existe actuellement pas de traitement curatif de la rétinite pigmentaire, et parmi les

nombreuses thérapeutiques proposées (antioxydants, vasodilatateurs, supplémentation en vitamine A). Aucune n'a fait la preuve de son efficacité [7].

La prise en charge de l'atteinte rénale repose surtout sur son dépistage précoce car elle est grave et de mauvais pronostic. Ainsi, il faut assurer [18] le dépistage et le traitement de l'infection urinaire ; le traitement d'une éventuelle hypertension artérielle ; le dépistage de l'atteinte tubulaire et la surveillance de la fonction rénale. Au stade d'insuffisance rénale chronique, l'hémodialyse constitue la thérapie la mieux adaptée.

En l'absence de traitement spécifique, la prise en charge de nos patients était purement symptomatique.

Nos observations illustrent très bien la gravité de cette affection et la multitude des handicaps de ces patients, en fait l'évolution se fait vers une invalidité majeure avec cécité, retard mental, hypogonadisme et atteinte rénale qui conditionne le pronostic, en effet lorsqu'elle existe elle évolue vers l'insuffisance rénale à un âge précoce ou tardif.

La gravité de cette affection justifie un diagnostic anténatal qui sera proposé lorsque le couple a déjà un enfant atteint, un diagnostic moléculaire prénatal pourra être proposé, sur l'ADN extrait des villosités chorionales à partir de la 11e semaine d'aménorrhée (SA) ou du liquide amniotique à partir de la 14e SA, si les mutations sont bien identifiées au préalable sur un ou plusieurs gènes dans la famille concernée.

## CONCLUSION

Le syndrome de Bardet-Biedl est une maladie héréditaire rare caractérisée par une hétérogénéité génétique. Nos patients illustrent bien les différentes atteintes du BBS, ainsi que leurs complications. La diversité des atteintes systémiques définissant ce syndrome est source de plusieurs handicaps : malvoyance ou cécité, retard mental et obésité. Vingt pour cent des SBB ne sont mutés pour aucun des 12 gènes connus et des études récentes suggèrent l'existence d'au moins 17 gènes BBS. L'étude de nouvelles grandes familles par analyses de liaison ou approche d'homozygotie pourrait mener à l'identification de nouveaux loci.

## Références

- 1- Rooryck C, Lacombe D. Le syndrome de Bardet-Biedl. *Ann Endocrinol*, 2008 ; 69: 463-71
- 2-Riise Ruth. Intrafamilial variation of the phenotype in Bardet-Biedl syndrome. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 378-85.
- 3-ianello s., bosco p., cavaleri A. et al. A review of the literature of Bardet-Biedl disease and report of three cases associated with metabolic syndrome and diagnosed after the age of fifty. *Obs Rev* 2002 ; 3 : 123-35.
- 4-Boulenger-Vazel.A, Leroy J.P, Sassolas B et al. Lymphangiome avec hyperplasie épithéliale associé à un syndrome de Bardet-Biedl. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:267-70.
- 5-Dolffus H, Verloes A, Bonneau D et al. Le point sur le syndrome de Bardet-biedl. *J Fr Ophtalmol* 2005 ; 28 :106-12.
- 6-Woods Mo., Young Tl., Parfrey PS. et al. Genetic heterogeneity of Bardet-Biedl syndrome in a distinct Canadian population: evidence for a fifth locus. *Genomics* 1999 ; 55 : 2-9.
- 7- Jeddi A., Mrabet A., Rahmoly Y et al. Le syndrome de Laurence Moon Bardet Biedl : A propos de 2 cas familiaux. *Tunis Med* 1997; 75: 874-9
- 8- Stoetzel C, Muller J, Laurier V. et al. Identification of a Novel



- BBS Gene (BBS12) Highlights the Major Role of a Vertebrate Specific Branch of Chaperonin-Related Proteins in Bardet-Biedl Syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 1-11
- 9- Gerth C, Zawadzki R-J, Werner J S et al. Retinal morphology in patients with BBS1 and BBS10 related Bardet-Biedl Syndrome evaluated by Fourier-domain optical coherence tomography. *Vision Res* 2008; 48:392-399
  - 10-Beales PL. Lifting the lid on Pandora's box: the Bardet-Biedl syndrome. *Curr Opin Genet Develop* 2005; 15: 1-9.
  - 11-Katsanis N. The oligogenic properties of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 65-71
  - 12- Myktyyn K., Nishimura Dy., Searby CC. et al. Evaluation of complex inheritance involving the most common Bardet-Biedl syndrome locus (BBS1). *Am J Hum Genet* 2003; 72 : 429-37.
  - 13- Efrat F, Olga A, Ruth ZB. Temporal expression pattern of Bardet-Biedl syndrome genes in adipogenesis. *Inter J Bioch Cel Biol*; 2007; 39:1055-62
  - 14-Delrue M-A, Michaud JL. Fat chance: genetic syndromes with obesity. *Clin Genet* 2004 ; 66 : 83-93.
  - 15-Ingster-Moati I., Rigaudiere F., Choltus-De Petigny MC. et al. Exploration fonctionnelle visuelle dans le syndrome de Bardet-Biedl. A propos de 3 cas. *J Fr Ophtalmol* 2000 ; 23 : 802-808.
  - 16-Wang Dy., Chan Wm., Tam POS. et al. Gene mutations in retinitis pigmentosa and their clinical implications. *Clin Chim Acta* 2005; 351: 5-16.
  - 17-Hansen R M , Eklund S E, Benador I Y et al Retinal degeneration in children: Dark adapted visual threshold and arteriolar diameter. *Vision Res* 2008; 48: 325-331
  - 18-David A., Bitoun P., Lacombe D. et al. Hydrometrocolops and polydactyly: a common neonatal presentation of Bardet-Biedl and McKusick-Kaufman syndromes. *J Med Genet* 1999 ; 36 : 599-603. 1
  - 9- Stoler Jm., Herrin Jt., Holmes LB. et al. Genital abnormalitis in females with Bardet-Biedl syndrome. *Am J Med Genet* 1997 ; 69 : 220.
  - 20-O'dea D, Parfrey P.S, Harnett JD. et al. The importance of Renal Impairment in the Natural History of Bardet-Biedl Syndrome. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 : 776-83.
  - 21-Baskin E., Balkanci F., Cekirge S. et al. Renal vascular abnormalities in Bardet-Biedl syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999 ; 13 : 787-89.
  - 22-Gourdol O, David L, Colon S et al. L'atteinte rénale dans le syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl : A propos de trois observations. *J Pediatr* 1984 ; 3 : 175-81.
  - 23-Gersohni B R., Nachlieli T., Leibo R. et al. Cystic kidney dysplasia and polydactyly in 3 sibs with Bardet-Biedl syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 44: 269-73.
  - 24-Esmer C., Alvarez Mendoza A., Liberman E. et al. Liver fibrocystic disease and polydactyly : proposal of a new syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 101: 12-16.
  - 25-Lorda-Sanchez I, Ayuso C, Ibanez A. Situs inversus and hirschsprung disease: two uncommon manifestations in Bardet-Biedl syndrome. *Am J Med Genet* 2000;90:80-1.
  - 26- Viggiano D, Santoriello C, Ferreti A et al. First description of Sleep apnea and its clinical consequence on quality of life in Bardet-Biedl syndrome. *Resp Med CME*. 2008, 1: 182-84.