

Protocole National de Diagnostic et de Soins

PNDS 2019

Syndrome de Bardet-Biedl

Texte du PNDS

Ce PNDS a été dirigé par les Professeures :
Hélène Dollfus et Laurence Olivier-Faivre

**Centre de Référence pour les Affections
Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO)**

**Centre de Référence anomalies du développement et syndromes
malformatifs**

Sous l'égide et avec le partenariat de
La Filière de santé des maladies rares sensorielles SENSGENE

**La Filière de Santé Anomalies du Développement avec ou sans
Déficience Intellectuelle de causes Rares AnDDI-Rares**

SENSGENE | FILIÈRE
DE SANTÉ
MALADIES
RARES
Maladies Rares Sensorielles

filières de santé

maladies rares


AnDDI-Rares
Filière de Santé Anomalies du Développement
et Déficience Intellectuelle de Causes Rares

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	6
Le syndrome de Bardet-Biedl	7
1 Introduction.....	7
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	8
2.1 Objectifs	9
2.2 Méthode de travail	9
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	9
3.1 Objectifs	10
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	10
3.4 Confirmation du diagnostic/ Diagnostic différentiel	11
3.4.1 Diagnostic clinique du BBS	11
3.4.2 Diagnostics différentiels :	11
3.4.3 Diagnostic moléculaire :	12
3.4.4 Examen clinique initial qui sera adapté en fonction de l'âge :	13
3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	13
3.5.1 Bilan paramédical :	14
3.5.2 Evaluations complémentaires guidées par les antécédents et le bilan initial	14
3.5.3 Autres examens complémentaires :	14
3.6 Annonce du diagnostic, information et conseil génétique	15
4 Prise en charge thérapeutique.....	16
4.1 Objectifs	16
4.2 Professionnels impliqués	16
4.3 Prise en charge thérapeutique	16
4.3.1 Traitements pharmacologiques	16
4.3.2 Autres traitements et prestations	16
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	19
4.4.1 Education thérapeutique	19
4.4.2 Aménagement du mode de vie	20
4.4.3 Associations de patients	20
5 Suivi.....	21
5.1 Objectifs	21
5.2 Professionnels impliqués	21
5.3 Rythme et contenu des consultations	21
5.3.1 Contenu des consultations	21
5.4 Consultations spécialisées et examens complémentaires	22
5.4.1 Consultations spécialisées	22
5.4.2 Examens complémentaires	22
Annexe 1. Liste des participants	23
Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	24

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique	29
Arbres décisionnels génétiques :	30
Le site de l'ANPGM vous permettra d'obtenir des informations sur les arbres décisionnels génétiques mises à jour régulièrement.	30
http://www.anpgm.fr/	30
Références bibliographiques	31

Liste des abréviations

AG	Anesthésie Générale
ANPGM	Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD	Affection de Longue Durée
AnDDI-Rares	Filière de Santé Anomalies du Développement et Déficience intellectuelle de Causes Rares
ASAT	Aspartate aminotransférase
BBS	Syndrome de Bardet-Biedl
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
CARGO	CMCR coordinateur Centre de référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique
CPDPN	Centre Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal
CRM	Centre de Référence Maladies Rares
CSO	Centre Spécialisé Obésité
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
DS	Déviation Standard
DéfiScience	Filière de Maladies Rares du Développement Cérébral et de la Déficience Intellectuelle
EEG	Electroencéphalogramme
ERG	Electrorétinogramme
FIRENDO	Filière Maladies Rares Endocriniennes
FSH	Follicle Stimulating Hormone/ hormone folliculo-stimulante
FSMR	Filières de Santé Maladies Rares
GGT	Gamma-glutamyltranspeptidase
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	High density lipoprotein
HTA	Hypertension artérielle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IMC	Indice de Masse Corporelle
LH	Luteinizing Hormone/ Hormone lutéinisante
MDA	Maison Départementale de l'Autonomie (MDA)
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MKKS	Syndrome de McKusick-Kauffmann
NFS	Numération de la Formule Sanguine
OCT	Tomographie en cohérence optique
ORKID	Filière de Santé des maladies rénales rares
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PAI	Protocole d'accueil individualisé
PC	Périmètre crânien
pH	Potentiel hydrogène

PKAD	Polykystose rénale autosomique dominante
PKAR	Polykystose rénale autosomique récessive
PMI	Protection Maternelle et Infantile
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNMR	Plan National Maladies Rares
RCAD	Renal Cysts And Diabetes syndrome
RePPOP	Réseau de Prévention et de Prise en charge de l'Obésité Pédiatrique
SENSGENE	Filière de santé Maladies Rares-Maladies Rares Sensorielles
SA	Semaines d'aménorrhée
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Bardet-Biedl est une maladie génétique rare multiorganique qui entre dans le cadre des ciliopathies.

- Critères diagnostiques :

Le diagnostic repose sur l'association de quatre des critères suivants, dont au moins un des deux premiers *:

- dystrophie rétinienne (ou rétinopathie pigmentaire) ;
- polydactylie ;
- obésité ;
- anomalies rénales ;
- déficience intellectuelle et/ou troubles du comportement ;
- hypogonadisme (sujets masculins) ou malformations génito-urinaires

*Des critères secondaires peuvent contribuer au diagnostic.

Certains critères diagnostiques, tels que la dystrophie rétinienne quasi- constante, ne sont pas présents dès la naissance mais vont apparaître plus tard. Les patients ont un pronostic visuel très compromis à l'âge adulte et sont considérés comme malvoyants avec très souvent des critères de cécité légale chez l'adulte jeune. L'insuffisance rénale, qui peut survenir dès l'enfance, est présente à divers degrés dans 50% des cas à 50 ans. L'insuffisance rénale terminale touchera environ 10% des patients. Une obésité morbide est très fréquente et souvent précoce, entraînant un syndrome métabolique responsable d'un risque élevé de diabète, d'hyperlipidémie et d'hypertension. La déficience intellectuelle de degré très variable n'existe que dans moins de la moitié des cas. L'ensemble de ces manifestations cliniques comportant de multiples handicaps entraînent une altération de la qualité de vie. Les manifestations cliniques de la maladie peuvent être variables d'un patient à l'autre, et ceci même au sein d'une même famille.

- Mode de transmission :

Le mode de transmission de la maladie est autosomique récessif. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de variations dites causales (variants pathogènes) parmi l'un des gènes BBS connus à ce jour permettant aussi de proposer un conseil génétique au patient et à sa famille.

L'intérêt des examens permettant le diagnostic et le suivi sont essentiels pour **prévenir les complications** de cette maladie chronique. Pour ces raisons, il est très important que le suivi du syndrome de Bardet-Biedl soit précoce, pluridisciplinaire et au minimum **annuel** sous la supervision d'un CRMR.

- Place du médecin généraliste dans la prise en charge :

Les rôles du médecin généraliste sont :

- d'évoquer voire de contribuer à la confirmation du diagnostic clinique et génétique auprès d'un centre de référence ou de compétence ;
- de veiller à ce que le suivi du patient soit régulier et soit réalisé avec des équipes habilitées ;
- d'assurer la surveillance des complications de la maladie (eg :insuffisance rénale, obésité et ses complications, hypertension artérielle...) en coordination avec les équipes référentes.

- d'assurer un rôle de coordination des différents professionnels intervenants autour du patient dans le cadre de son suivi pluridisciplinaire et ceci en lien avec le centre de référence suivant celui-ci ;
- de s'assurer de la mise en place voire de réaliser les différentes démarches administratives nécessaires au bon suivi du patient en lien avec les équipes habilitées (ALD hors liste, certificat MDPH...).
- la surveillance de la croissance et de l'état nutritionnel chez l'enfant ;
- la surveillance de la tension artérielle, du contrôle glycémique, du poids chez l'adulte ;
- la surveillance de la bonne prise en charge au niveau visuel à l'aide de centres spécialisés ;
- la surveillance du développement psychomoteur et l'aide à l'organisation de la prise en charge éducative et rééducative ;
- le soutien psychologique des familles au moment de l'annonce du diagnostic ou de l'apparition de complications sévères ;
- la coordination du suivi multidisciplinaire et détection précoce des complications tardives.

En règle générale, il n'y a pas de traitement spécifique pour les complications de la maladie, les traitements restent symptomatiques. La prise en charge des pathologies étant superposable à celle proposée en population générale (en tenant compte du risque rénal et du bilan biologique).

Par ailleurs, en raison de nécessité de techniques spécifiques, il est également important d'encadrer de manière détaillée et rapprochée toute anesthésie générale (AG) pour un patient atteint de BBS (cf § 4.3.2).

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter le site Orphanet (<http://www.orpha.net>) ou genereviews (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>).

Le syndrome de Bardet-Biedl

1 Introduction

Le syndrome de Bardet-Biedl (BBS) est une affection génétique rare dont l'incidence est d'environ 1/150 000 naissances dans les populations européennes ou d'Amérique du Nord (avec cependant des incidences supérieures pour certaines populations comme au Koweït, Terre-neuve, ou dans les populations à fort niveau de consanguinité comme les Roms). Cette maladie entre dans le spectre clinique des ciliopathies liées à une dysfonction du cil primaire qui est une organelle cellulaire retrouvée dans quasi toutes les cellules de l'organisme, ce qui explique la multiplicité des manifestations cliniques primaires des diverses ciliopathies (dépendant des gènes ciliaires mutés). Le BBS est un syndrome clairement identifié au sein du groupe de maladies rares que sont les ciliopathies. Le tableau clinique s'insère dans le spectre des ciliopathies avec des manifestations cliniques parfois chevauchantes avec d'autres ciliopathies (syndrome d'Alström, syndrome de Joubert, etc...). Le diagnostic de syndrome de Bardet-Biedl repose sur l'identification de critères cliniques majeurs (revus par Beales en 1991) et doit être confirmé par l'identification de mutations dans un des gènes BBS.

Le diagnostic repose sur la présence d'au moins quatre des critères suivants, dont au moins un des deux premiers :

- dystrophie rétinienne (rétinopathie pigmentaire) >90%
- polydactylie >75%
- obésité > 80%
- anomalies rénales, parfois de révélation anténatale 50%
- déficience intellectuelle et/ou troubles du comportement 60%
- hypogonadisme (sujets masculins) ou malformation génito-urinaires 60%

Des manifestations cliniques catégorisées comme critères mineurs sont néanmoins importantes à noter, en particulier : une maladie de Hirschsprung, un *situs inversus*, une malformation cardiaque congénitale, une brachydactylie et/ou une syndactylie, une surdité de transmission (généralement) ou une anosmie/hyposmie.

Les gènes connus comme responsables de la maladie de Bardet-Biedl expliquent 85% des cas et sont au nombre d'au moins 22 (de *BBS1* à *BBS22*) avec des gènes encore inconnus pour 15% des cas.

Les signes cliniques sont parfois très précoces, parfois même observés en période anténatale (tableau typique de gros reins hyperéchogènes et polydactylie). Cette maladie conduit le patient à une situation de multihandicap associant des anomalies développementales (difficultés intellectuelles, anomalie du développement cardiaque, de l'appareil génital ou autre malformation) à des manifestations primaires chroniques et évolutives (malvoyance/cécité liée à la dégénérescence rétinienne, obésité morbide, atteinte rénale, ...) pouvant conduire à des conséquences secondaires (syndrome métabolique, HTA, dyslipidémie, diabète de type 2).

Une fois le diagnostic posé, une personne atteinte de BBS doit impérativement être suivie à vie au minimum de manière annuelle (bilan de suivi) et de manière plus rapprochée en fonction des complications développées par les spécialistes d'organes concernés. La prise en charge est principalement symptomatique par organe atteint et doit prendre en compte la situation de multihandicap.

Le diagnostic peut être rendu difficile par :

1) l'apparition différée des signes cliniques (par exemple un enfant né avec une polydactylie qui ne développe que plusieurs mois après des signes de malvoyance), par l'absence d'un ou plusieurs critères cliniques (par exemple : absence de polydactylie) ;

2) la variabilité du tableau clinique entre patients de la même famille ou muté dans un gène identique, par la confusion entre syndromes notamment au sein des ciliopathies (par exemple le syndrome d'Alström se distingue par une surdité, une insulino-résistance précoce mais partage l'obésité, l'atteinte rétinienne et la maladie rénale mais sans polydactylie).

Le parcours de soins d'un patient BBS implique une expertise pluridisciplinaire en maladies rares retrouvée au sein de plusieurs FSMR (SENSGENE, AnDDI-Rares, ORKID, FIRENDO DéfiScience). Il est recommandé que le suivi soit piloté par un expert dans un CRMR qui tissera le réseau de suivi au plus près du domicile du patient et en fonction des besoins (voir liste des FSMR et CRMR).

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

2.1 Objectifs

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour le BBS a été élaboré par des professionnels issus des Filières de santé Maladies Rares SENSGENE et AnDDI-Rares, en particulier du Centre de référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO) en application des dispositions des plans nationaux maladies rares 1, 2 et 3 (PNMR1, PNMR2 et PNMR3) et des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS).

L'objectif de ce PNDS est d'expliquer aux professionnels concernés les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques optimales actuelles. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire par un parcours de soins adapté. Il permet également un remboursement pour les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le(s) médecin(s) spécialiste(s) notamment au moment d'établir le protocole de soins, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'une personne atteinte du BBS et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

2.2 Méthode de travail

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par l'HAS en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de l'HAS : www.has-sante.fr).

Le contenu de ce PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. La revue de la littérature des articles publiés entre le 1er janvier 1972 et le 30 juin 2018 a été réalisée par les rédacteurs sur le moteur de recherche Pubmed avec le mot clé « Bardet- Biedl syndrome ».

Dans un premier temps, seuls les articles publiés en langue anglaise ou française et possédant un abstract ont été retenus. Dans un second temps, seuls les articles pertinents avec un niveau de preuve suffisant par thématique ont été pris en compte pour la rédaction du premier texte soumis à l'expertise du groupe multidisciplinaire. Chaque expert, en fonction de ses propres connaissances, a ajouté les références jugées manquantes.

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic de BBS?
- Quelles sont les atteintes associées et les complications du syndrome et comment les identifier ?
- Comment confirmer le diagnostic de BBS?
- Quelles sont les modalités d'information sur la maladie et sa prise en charge ?

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- évoquer le BBS
- confirmer le diagnostic de BBS
- en apprécier la sévérité et identifier les comorbidités
- délivrer une information clinique et génétique au patient et à sa famille
- préciser la prise en charge pour le suivi thérapeutique et la prévention des complications

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

En fonction de la chronologie de la détection des manifestations cliniques et en fonction de l'âge du patient, les professionnels de santé qui pourront évoquer le BBS sont principalement : le gynécologue obstétricien (fœtus avec des gros reins/polydactylie), le pédiatre, l'ophtalmologiste, le généticien clinicien, le généticien biologiste, l'endocrinologue ou le néphrologue.

La coopération pluridisciplinaire qui suivra pour la confirmation diagnostique, l'évaluation de base, le suivi et la prise en charge globale du patient durant toute sa vie font intervenir :

- des médecins de plusieurs disciplines : généticien clinicien et biologiste, médecin généraliste, pédiatre généraliste ou spécialisé, ophtalmologue, endocrinologue, néphrologue, urologue, cardiologue, gynécologue, orthopédiste, psychiatre, neurologue, hépato-gastro-entérologue, ORL, pneumologue, anesthésiste, radiologue, biologiste médical, rhumatologue, stomatologue/dentiste/orthodontiste, médecin de rééducation.
- d'autres professionnels et paramédicaux : infirmier(ère), orthoptiste, psychologue, psychomotricien(ne), instructeur en locomotion, orthophoniste, diététicien(ne), éducateur (trice), masseur-kinésithérapeute, audioprothésiste, podologue, assistant(e) social(e).

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste, le pédiatre et/ou le généticien pour une prise en charge globale du patient et idéalement dans le cadre d'une organisation structurée pluridisciplinaire pilotée par un CRMR en accord avec les FSMR concernées.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

La découverte de la maladie peut se faire en période anténatale mais c'est le moins fréquent. Un fœtus (en général à partir du deuxième trimestre entre 22 et 36SA) présentant des anomalies morphologiques à type de gros reins (+1 à +4DS) hyperéchogènes de manière homogène sans différenciation cortico-médullaire est évocateur du diagnostic ce d'autant qu'une polydactylie est associée. Plusieurs diagnostics différentiels pouvant être évoqués pour chacun de ces signes, le diagnostic moléculaire sur panel de gènes réalisé en urgence sur l'indication d'un CPDPN doit confirmer de manière ferme ce diagnostic.

La polydactylie (mains et/ou pieds) pouvant survenir de manière isolée ne constitue pas à elle seule un critère diagnostique.

L'apparition d'une obésité précoce (alors que le poids de naissance est normal) et/ou de signes cliniques de malvoyance chez le nourrisson (en général la dystrophie rétinienne est cliniquement symptomatique avant l'âge de 5 ans mais il existe des variantes) doivent faire évoquer le diagnostic et enclencher le bilan de base. Le diagnostic est porté pour la majorité des patients en général avant l'âge de 6 ans.

Il faut noter que toutes les combinaisons d'apparitions des critères diagnostiques mentionnés plus haut sont possibles et l'âge au diagnostic très variable de quelques mois à parfois l'âge adulte (par exemple une personne atteinte d'une dystrophie rétinienne précoce peut développer à l'âge adulte une insuffisance rénale alors que sa polydactylie opérée dans l'enfance a été ignorée).

La variabilité de l'âge d'apparition et de la sévérité des signes cliniques (dystrophie rétinienne, polydactylie, obésité, anomalies rénales, déficience intellectuelle/troubles du comportement et

hypogonadisme) peuvent conduire à une errance diagnostique et à un diagnostic tardif chez l'adolescent ou l'adulte.

Le contexte d'antécédents dans la fratrie de BBS peut aussi favoriser des diagnostics précoces pour un jeune enfant (qui n'aurait pas encore développé tous les signes) sur une base moléculaire en recherchant les mutations décrites chez le cas index.

3.4 Confirmation du diagnostic/ Diagnostic différentiel

Le diagnostic évoqué sur des éléments cliniques doit être confirmé par les analyses de génétique moléculaire.

3.4.1 Diagnostic clinique du BBS

Le diagnostic clinique est évoqué par les critères de Beales (1999, 2011, 2013) sur l'association de quatre des critères majeurs suivants, dont au moins un des deux premiers :

1. dystrophie rétinienne (ou rétinopathie pigmentaire) précoce
2. polydactylie des 4 membres ou des mains ou des pieds
3. obésité précoce
4. anomalies rénales
5. déficience intellectuelle et/ou troubles du comportement
6. anomalies du développement génital (ex. hypogonadisme pour les sujets masculins) ou malformation génito-urinaire chez la fille avec hydrométroncolpos)

Ou de 3 des critères sus-cités et au moins un des critères secondaires suivants (selon Beales) : retard de langage et des apprentissages, maladie de Hirschsprung, *situs inversus*, malformation cardiaque congénitale, brachydactylie et syndactylie, anosmie/hyposmie, diabète de type 2, anomalies dentaires (encombrement dentaire, palais ogival), ataxie/difficultés de coordination motrice.

Parmi ces derniers nous notons la grande spécificité de l'anosmie/hyposmie et de la brachydactylie. Il faut noter aussi des traits faciaux particuliers (souvent un visage peu expressif « amimique ») mais qui ne font pas partie directement des critères diagnostiques et qui s'associent volontiers à un facies peu expressif.

3.4.2 Diagnostics différentiels :

Les diagnostics différentiels dépendent de la présentation clinique et de l'âge du patient. Ils s'étagent de maladies mono organe comme l'amaurose congénitale de Leber/dystrophies rétiniennes à début précoces ou encore les maladies rénales précoces de l'enfant (polykystoses rénales récessives) ou à des syndromes liés majoritairement aux ciliopathies dont le spectre clinique est pourvoyeur de chevauchements de symptômes. Pour tous ces diagnostics, nous soulignons l'importance des explorations avec les panels de gènes comportant les gènes de ciliopathies afin d'identifier plus précisément le diagnostic. Nous citons les principaux diagnostics différentiels :

- **En anténatal** ; les diagnostics différentiels de gros reins hyperéchogènes comportent les **diagnostics de polykystose rénale : forme autosomique récessive** (PKAR) causée classiquement par des mutations bi-alléliques du gène *PKHD1*; **polykystose rénale autosomique dominante** (PKAD), causée par une mutation dans les gènes *PKD1* ou *PKD2*, **le Renal Cysts And Diabetes syndrome** (RCAD) de transmission autosomique dominante, dû à une mutation

HNF1 β dans le gène *TCF2* ou à une délétion complète de ce gène. Plusieurs autres syndromes avec avance staturale peuvent donner une néphromégalie avec ou sans kystes en période anténatale mais le contexte clinique est fort différent. Nous citons toutefois le syndrome de **Simpson-Golabi-Behmel** qui se caractérise en anténatal par de gros reins kystiques hyperéchogènes, parfois associés à une polydactylie post-axiale. La présence de la polydactylie et de gros reins hyperéchogènes sont plus spécifiques du BBS.

- **En anténatal et postnatal immédiat** : Les malformations génito- urinaires chez le fœtus féminin pouvant entraîner un hydroméetrocolpos évoquent un syndrome de **McKusick-Kauffmann** (MKKS). Pour ce syndrome, qui associe une polydactylie post-axiale, des anomalies génitales et une cardiopathie congénitale, le suivi de ces patients a montré qu'ils développaient des signes tout à fait caractéristiques du BBS, ce qui fait qu'il est désormais considéré comme une manifestation particulière du BBS et non un syndrome à part entière. L'étude moléculaire par panels de gènes doit permettre la confirmation d'un BBS.

- Dans la petite enfance :

La dégénérescence rétinienne à début précoce peut faire évoquer une amaurose congénitale de Leber dont certaines formes sont isolées et d'autres syndromiques. La malvoyance associée à un ERG non discernable du bruit de fond signe ce diagnostic. L'intérêt des panels de gènes est ici aussi évident.

Le syndrome d'Alström est le diagnostic différentiel majeur du BBS, car les patients se présentent aussi par une rétinopathie précoce (avec un nystagmus et une photophobie), une obésité et peuvent évoluer vers une insuffisance rénale mais l'apparition d'une surdité dans l'enfance et d'une résistance à l'insuline et l'absence de polydactylie font la différence avec le BBS. Un seul gène est connu à ce jour, le diagnostic sera confirmé par des mutations sur ce gène *ALMS1* (qui est présent dans les panels de gènes de ciliopathies).

Les autres ciliopathies qui peuvent constituer des diagnostics différentiels sont le syndrome de Joubert (avec son atteinte cérébelleuse caractéristique) et pour les ciliopathies avec atteintes squelettiques le syndrome de Jeune, le syndrome de Senior-Løken ou encore le syndrome de Sensenbrenner.

Le syndrome de Laurence –Moon longtemps considéré comme très proche du syndrome de Bardet-Biedl (voire confondu avec celui-ci) correspond désormais à un spectre clinique et génétique bien différents.

3.4.3 Diagnostic moléculaire :

A ce jour plus de 20 gènes BBS ont été identifiés et pour près de 85% des patients les mutations sont connues (pour le restant soit il s'agit de mutations non détectables dans des gènes connus ou de nouveaux gènes). Deux gènes, *BBS1* et *BBS10* couvrent 40% des mutations avec notamment la mutation récurrente de *BBS1* (exon 12, NM_024649 :c.1169T>G, p.M390R) et celle de *BBS10* (exon 2, NM_024685 :c.271dupT, p.Cys91Leufs*5). L'arbre de décision du diagnostic moléculaire décrit une stratégie en 2 étapes avec notamment une première étape rapide avec le séquençage ciblé de ces 2 mutations récurrentes couvrant ~30% des patients. La seconde étape inclut le séquençage à haut débit au travers de panels de gènes (notamment les panels incluant des gènes de « ciliopathies »). Cette stratégie permet de détecter des variants causaux dans 70-80% des cas. En cas de non identification de variations causales les analyses sont poursuivies actuellement dans le cadre de la recherche par du WES puis du WGS. L'analyse moléculaire des parents est quasi toujours nécessaire. Une analyse sur culture de fibroblastes obtenus suite à une biopsie de peau s'avère parfois nécessaire pour confirmer la classe de certains variants. A ce jour, les corrélations phénotype-génotype sont trop faibles pour prioriser les gènes à tester en fonction de la clinique.

3.4.4 Examen clinique initial qui sera adapté en fonction de l'âge :

- Recueil des antécédents : âge au premier signe clinique, développement et évolution de la symptomatologie, polydactylie opérée, *situs inversus* ou autre malformation
- examen clinique : examen général, croissance, PC, poids, taille, calcul de l'indice de masse corporelle [IMC], examen morphologique de la face, examen oro-buccal, examen des extrémités, des organes génitaux, mesure de la pression artérielle
- examen ophtalmologique comprenant une mesure de la fonction visuelle adaptée à l'âge, un examen à la lampe à fente, un fond d'œil avec dilatation pour une ophtalmoscopie indirecte. Un champ visuel central et périphérique, manuel ou semi-automatisé en fonction des possibilités, de la coopération et de l'âge. Un électrorétinogramme (ERG) sera réalisé si nécessaire, c'est-à-dire quand les examens précédents n'ont pas clairement permis de conclure à l'existence d'une rétinopathie pigmentaire ou pour des besoins de suivi. Une tomographie en cohérence optique (OCT) sera réalisée de façon systématique (en fonction de la coopération du patient) pour dépister un œdème maculaire, des clichés en autofluorescence seront également utiles. Il n'est par contre pas licite de réaliser une angiographie, invasive, cet examen n'apportant rien au diagnostic par rapport aux imageries non invasives que sont l'OCT et l'autofluorescence du fond d'œil.
- Un bilan biologique rénal de base : NFS, ionogramme sanguin, urée, créatinine, clairance de la créatinine, uricémie
- Bilan urinaire sur urines fraîches: pH, électrolytes, urée, créatinine, micro-albuminurie, β 2microglobuline
- Une échographie rénale
- Une échographie pelvienne chez la fille pour rechercher des malformations génitales
- Une échographie cardiaque et électrocardiogramme.

3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

Après le bilan de base ci-dessus, l'objectif est d'évaluer la sévérité du tableau clinique et de guider la prise en charge du patient. Une partie du bilan nécessaire pour cette estimation est également utile pour l'étape de confirmation diagnostique, soit :

- interrogatoire à la recherche d'une polyuro-polydipsie, d'une anosmie, de symptomatologie évocatrice de troubles respiratoires ou d'apnées, de constipation chronique, de troubles auditifs
- examen clinique pour évaluation de la croissance, examen neurologique et recherche de troubles cognitifs et troubles du comportement, recherche d'un hypogonadisme chez l'homme, examen gynécologique chez la femme pour rechercher des malformations, prise de la tension artérielle
- évaluation des troubles du comportement (immaturité émotionnelle, hyperactivité, intolérance à la frustration, désinhibition, troubles obsessionnels compulsifs, altération de l'affect)
- bilan neuropsychologique si nécessaire pour évaluation du niveau de développement et recherche de lenteur d'idéation, adapté en fonction de l'âge et des capacités du patient. L'évaluation neuropsychologique doit tenir compte des troubles visuels des patients
- évaluation de l'obésité par calcul de l'IMC, cinétique de l'IMC à partir des courbes de croissance, mesure du tour de taille
- bilan biologique avec étude de la fonction rénale (NFS, ionogramme sanguin, urée, créatinine, clairance de la créatinine, uricémie, cystatine C) et bilan urinaire sur urines fraîches : pH, électrolytes, urée, créatinine, micro-albuminurie, β 2 microglobuline recherche d'un trouble de concentration des urines)

- glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, ± test de tolérance au glucose en fonction des résultats
- cholestérol, HDL-c, triglycérides pour recherche de dyslipidémie, uricémie
- bilan thyroïdien
- bilan hépatique, ASAT, ALAT, GGT
- recherche d'un hypogonadisme hypogonadotrope
- bilan hormonal si hypogonadisme ou troubles des règles ; FSH, LH, testostérone après la puberté chez l'homme FSH, LH, testostérone, œstradiol, delta-4-androstènedione, 17-hydroxy-progestérone chez la femme après la puberté

3.5.1 Bilan paramédical :

- bilan orthoptique pour évaluer les capacités visuelles restantes et élaborer une stratégie de prise en charge en relation avec le niveau de handicap visuel
- bilan orthophonique à la recherche de troubles articulatoires et de troubles du langage expressif
- consultation de diététique pour évaluation des apports et des habitudes alimentaires si obésité et si absence d'obésité, une consultation à titre préventif peut néanmoins être réalisée.
- évaluation l'activité physique et des capacités physiques par un éducateur médico-sportif si possible ou un kinésithérapeute
- proposition d'une prise en charge psychologique
- prise en charge par une assistante sociale pour information sur les aides existantes et établissement du dossier de demande de prise en charge par la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) ou la Maison Départementale de l'Autonomie (MDA) selon les départements.
- conseillère d'orientation ou médecine du travail pour aider aux choix scolaires ou professionnels.

3.5.2 Evaluations complémentaires guidées par les antécédents et le bilan initial

- Consultation d'un Centre Spécialisé Obésité en cas d'obésité
- consultation spécialisée et polysomnographie en cas de signes cliniques évocateurs d'apnée du sommeil ou d'obésité sévère
- consultation de néphrologie en cas de syndrome polyuro-polydypsique, d'infections urinaires fréquentes, de dysfonction vésicale ou d'anomalie du bilan biologique ou échographique
- consultation de gynécologie en cas de malformations génitales à l'échographie pelvienne (endocrino-pédiatrie si enfant)
- consultation d'orthopédie en cas de polydactylie, scoliose ou de cyphose dorsale
- consultation en gastro-entérologie si signes de reflux gastro-œsophagien ou dyspepsie sévère. Endoscopie si nécessaire
- Consultation d'endocrinologie en cas d'hypogonadisme (endocrino-pédiatre si enfant)

3.5.3 Autres examens complémentaires :

- échographie cardiaque et électrocardiogramme
- IRM cérébrale en cas d'anomalie neurologique ou de convulsions
- EEG en cas de convulsions ;

- bilan auditif (oto-émissions acoustiques et audiométrie) et bilan ORL à la recherche d'une surdité de transmission ou mixte
- échographie hépatique en cas de symptômes hépato-biliaires
- échographie pelvienne en cas d'éléments évocateurs d'un hydroméetrocolpos
- polygraphie ventilatoire ou polysomnographie si suspicion d'apnées du sommeil, explorations fonctionnelles respiratoires et gaz du sang si obésité et/ou troubles ventilatoires suspectés
- surveillance de la minéralisation osseuse (ostéodensitométrie) et du statut vitamino-calcique (vitamine D) si hypogonadisme

3.6 Annonce du diagnostic, information et conseil génétique

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée et comprend :

- l'explication du diagnostic :
- la planification de la prise en charge et du suivi avec la description de l'équipe pluridisciplinaire qui l'assurera.
- le conseil génétique pour le patient et sa famille.

Elle peut associer les différents membres de l'équipe pluridisciplinaire, notamment généticien, conseiller(ère) en génétique, pédiatre, ophtalmologiste, psychologue et assistante sociale. La présentation des associations de patients est faite à cette occasion.

L'information des patients et de l'entourage doit porter :

- sur l'histoire naturelle et le pronostic du BBS
- sur les traitements prescrits, leurs effets indésirables possibles
- sur la nécessité d'un suivi régulier et sur la planification des examens nécessaires au suivi de la maladie et au dépistage des complications éventuelles.

Chaque étape du développement ou chaque phase difficile nécessite un accompagnement. Il s'agit d'un processus continu. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable et l'association de patients peut être extrêmement utile.

La consultation de génétique est indispensable, le plus précocement possible, afin d'expliquer aux patients et aux familles la maladie et l'importance de déterminer le mode de transmission génétique. Elle permet de donner un conseil génétique en ce qui concerne le risque de récurrence pour une autre grossesse éventuelle et dans la fratrie. Un risque de récurrence de 25 % est donné aux couples ayant eu un premier enfant atteint. S'il existe un antécédent d'enfant atteint et que les mutations sont identifiées, un diagnostic prénatal et une interruption médicale de grossesse pour motif fœtal peuvent être proposés compte tenu du plurihandicap sévère possible dans cette maladie. Ce diagnostic prénatal peut être proposé par méthode moléculaire si les mutations du cas index sont connues, ou par surveillance échographique attentive en l'absence de connaissances moléculaires.

En cas de demande de conseil génétique par un apparenté sain, un risque de récurrence faible est donné, compte tenu de la fréquence très faible des hétérozygotes dans la population générale. Cependant la recherche des mutations récurrentes dans les gènes fréquents peut être proposée. Il sera, dans tous les cas néanmoins indispensable d'éliminer un lien de parenté entre les deux membres du couple.

Dans le cas très particulier d'une suspicion de diagnostic de BBS à l'échographie anténatale en l'absence d'antécédent familial (gros reins hyperéchogènes et polydactylie), une recherche des mutations les plus fréquentes peut être proposée, dans le but d'établir un pronostic pour l'enfant à naître avec l'option (en élaboration) de panel de gènes à réaliser en urgence.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- prendre en charge la malvoyance ;
- contrôler précocement l'obésité et prévenir ses complications
- traiter les complications (rénales et obésité en particulier)
- assurer une éducation thérapeutique pour le patient et/ou la famille
- assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille

4.2 Professionnels impliqués

La prise en charge du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée, en général, par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence impliqué dans la confirmation diagnostique (génétiicien et/ou pédiatre le plus souvent puis interniste).

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant et le médecin spécialiste référent du patient (génétiicien et/ou pédiatre le plus souvent) (cf § 3.2).

Une coordination avec un établissement spécialisé pour malvoyants est nécessaire, quand le degré de déficience visuelle atteint le niveau requis.

4.3 Prise en charge thérapeutique

4.3.1 Traitements pharmacologiques

En règle générale, il n'y a pas de traitement spécifique pour les complications de la maladie, les traitements restent symptomatiques. La prise en charge étant superposable à celle proposée en population générale (en tenant compte du risque rénal et du bilan biologique) pour :

- le traitement de l'obésité par règles hygiéno-diététiques et la pratique régulière d'exercice physique sous surveillance médicale sont recommandées. La baisse du poids aurait un effet positif sur la fonction rénale
- le traitement médicamenteux de l'obésité: aucune étude n'a été publiée à ce jour sur l'utilisation de médicament spécifique dans la lutte contre l'obésité dans le BBS (des agents anti-hyperphagiques seraient à l'étude)
- Le traitement médical de l'hyperlipidémie : prise en charge diététique, traitement pharmacologique identique à celui de la population générale et lutte contre l'obésité
- le traitement du retard de croissance : traitement hormonal substitutif identique à celui de la population générale après avis d'un endocrino-pédiatre
- le traitement du retard pubertaire : traitement hormonal substitutif identique à celui de la population générale après avis d'un endocrino-pédiatre
- le traitement des complications ophtalmologiques : identique à celui des personnes atteintes de rétinopathie pigmentaire notamment chirurgie de la cataracte si besoin et traitement de l'œdème maculaire cystoïde par inhibiteur de l'anhydrase carbonique en application topique de préférence.
- le traitement de l'hypertension : identique à celui de la population générale
- le traitement du diabète sucré: identique à celui de la population générale
- le traitement du diabète insipide néphrogénique : une thérapeutique ne se justifie pas dans tous les cas, un traitement médicamenteux devant être discuté avec un néphrologue
- le traitement d'une éventuelle épilepsie : identique à celui de la population générale

4.3.2 Autres traitements et prestations

► Traitements préventifs

- traitement précoce de l'hypertension artérielle pour éviter les complications cardio- vasculaires et ralentir la dégradation de la fonction rénale
- contre-indication de tout traitement mettant en jeu la fonction rénale
- contraception en cas d'activité sexuelle (quelques cas de grossesses ont été décrits)
- si existence d'un hypogonadisme, discuter le traitement substitutif en prévention de la déminéralisation osseuse, traitement préventif vitamino-calcique après dosage de la vitamine D
- antibioprophylaxie pour les rares cas de reflux vésico-urétéral
- antibioprophylaxie en cas de procédure chirurgicale chez les patients porteurs de malformation cardiaque.

► Dialyse

En cas d'insuffisance rénale chronique.

► Prises en charge chirurgicales

ATTENTION : Il est important d'encadrer de manière détaillée et rapprochée toute anesthésie générale (AG) pour un patient atteint de BBS car le recours à des procédures avancées (techniques de vidéo-laryngoscopie ou d'intubation sous fibroscopie bronchique) au niveau des voies respiratoires est souvent nécessaire en particulier chez l'adulte (67% des cas dans une récente étude pour 40 AG chez 12 patients BBS). Il n'y a pas de contre-indication à l'AG si l'évaluation préopératoire, peropératoire et postopératoire bénéficient d'une surveillance rapprochée.

► Transplantation rénale

En cas d'insuffisance rénale chronique.

► Autres prises en charge chirurgicales

- intervention pour la polydactylie ou la brachydactylie, afin de prévenir les complications fonctionnelles et la difficulté à se chauffer voire à se déplacer
- Intervention en cas de cataracte dont le bénéfice sera évalué en relation avec l'atteinte maculaire dans le cadre de la rétinopathie
- Intervention en cas de malformations génitales (hydroméetrocolpos en particulier)
- Intervention en cas de cryptorchidie (un traitement par gonadotrophines chorioniques peut être essayé au préalable);
- Intervention en cas de malformation cardiaque si nécessaire
- Intervention en cas de malocclusion dentaire ou chevauchement dentaire
- Intervention en cas d'otites moyennes chroniques si nécessaire
- La place de la chirurgie bariatrique pour la prise en charge de l'obésité est très peu rapportée dans la littérature pour le BBS et reste à étudier, des cas de gastrectomie longitudinale (technique dite de sleeve) ont été rapportés et se sont avérées efficaces

► Diététique

La prise en charge de l'obésité repose sur plusieurs stratégies, comprenant une prise en charge diététique et la pratique d'activité physique régulière. Une prise en charge psycho-comportementale doit être discutée en fonction de la présence de troubles du comportement alimentaire et de la situation psychologique. S'il existe des troubles du comportement alimentaire, un encadrement alimentaire doit être instauré. L'éducation diététique doit être débutée dès la

petite enfance. Une prise en charge dans un réseau d'éducation thérapeutique de l'obésité de proximité est recommandée (Réseau de Prévention et de Prise en charge de l'Obésité Pédiatrique (RePPOP), ou Centres Spécialisés Obésité (CSO)) chez les enfants et chez les adultes en tenant compte du handicap visuel.

Les personnes BBS bénéficient de résultats positifs sur leur poids d'un programme d'exercice physique régulier et encadré sur le plan médical.

► Aides visuelles

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement permettant de guérir de la rétinopathie pigmentaire du BBS. Comme pour toute affection de l'œil, les troubles de la réfraction doivent toujours être corrigés de manière optimale, les lunettes adaptées à la mesure de la réfraction doivent être prescrites. Quelques précautions peuvent diminuer la symptomatologie (conditions d'éclairage, protection à l'éblouissement, etc...). Le port de verres protecteurs et filtrants adaptés, le port d'un chapeau à visière, protégeant de la luminosité et des courtes et moyennes longueurs d'ondes sont recommandés. Il est également conseillé d'éviter les expositions au soleil sans cette protection (mer, montagne).

Une rééducation précoce et une réadaptation aux troubles de la vision par une équipe spécialisée dans le domaine du handicap visuel sont recommandées (cf. chapitre « Éducation thérapeutique »). En cas de handicap visuel important, l'enfant sera pris en charge en collaboration avec une équipe ou un établissement spécialisé pour personnes malvoyantes. Une scolarité en Braille sera nécessaire. Une évaluation auprès d'un instructeur en locomotion est indispensable pour permettre de sécuriser les déplacements. Un chien guide d'aveugle peut être une aide précieuse en cas de cécité, avec possibilité de faire une demande d'aide auprès d'une MDPH / MDA.

Les implants rétiniens (rétine artificielle) ont été bénéfiques pour des patients BBS implantés dans le cadre du forfait innovation consacré à cette technologie et ainsi cette pathologie constitue une indication pour l'accès à cette aide visuelle. La thérapie génique et les thérapies cellulaires restent actuellement du domaine de la recherche.

► Aides éducationnelles

Celles-ci doivent prendre en compte la notion de malvoyance sévère du futur adulte, les troubles auditifs et les éventuels troubles comportementaux. En cas de troubles des apprentissages importants, l'enfant pourra être pris en charge en milieu spécialisé.

► Orthophonie

L'orthophonie précoce est orientée sur le retard d'acquisition du langage, les troubles de phonation, les troubles de construction des phrases. Celle-ci doit être débutée aux premiers signes de retard ou troubles du langage.

► Appareillage auditif

L'appareillage en cas de perte de l'audition permet de préserver l'insertion sociale. Pour les cas les plus sévères un implant cochléaire peut être proposé.

► Appareillage en cas d'apnées du sommeil

L'amélioration de la qualité du sommeil et la baisse du risque de complications associées doit être monitorée par une équipe spécialisée.

► Kinésithérapie

Objectifs : prise en charge de l'hypertonie des membres inférieurs.

► Psychomotricité

Objectifs : prise en charge de l'incoordination et de la lenteur de réalisation motrice.

► Psychologique

Une prise en charge psychologique peut être utile dans un premier temps pour dépister d'éventuels troubles du comportement, ou réaliser une prise en charge en fonction de la symptomatologie présentée (troubles anxieux, troubles de l'humeur, dépression, éventuels comportements obsessionnels-compulsifs et manifestations psychosomatiques). Elle pourra aussi aider à la prise en charge de l'obésité. Elle pourra ensuite permettre au patient plus âgé d'apprendre à vivre avec une maladie progressive et chronique pouvant aboutir à des handicaps sévères et d'optimiser l'insertion socioprofessionnelle.

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soins. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication de la personne ayant un BBS et de ses proches. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

4.4.1 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique est principalement centrée sur l'éducation nutritionnelle et l'enseignement relatif à l'utilisation du matériel de rééducation des troubles de vision.

L'implication d'un diététicien peut être souvent nécessaire dès la première visite et renforcée à chaque consultation. Elle comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient et si nécessaire de sa famille, en particulier sur la maîtrise du régime hypocalorique à domicile. La pratique d'un programme sportif régulier est aussi importante pour contrôler le poids. La mise en place d'une thérapie comportementale et familiale peut être nécessaire pour la prise en charge de l'obésité.

Une éducation thérapeutique est également nécessaire en cas de complications telles que le diabète, les dyslipidémies et l'insuffisance rénale. Outre la prise en charge thérapeutique, des bases diététiques adaptées seront également transmises le cas échéant.

Une rééducation précoce et une réadaptation aux troubles de la vision sont prises en charge par une équipe spécialisée. L'utilisation d'aides optiques (lunettes grossissantes, loupes, télescopes), d'aides non optiques (livres à gros caractères, montres parlantes, cadrans de téléphone à gros caractères) et d'aides électroniques (dispositifs de lecture informatisés intégrés) doit être enseignée. Une prise en charge organisée par un établissement spécialisé pour malvoyants est vivement recommandée en cas de handicap visuel important.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

4.4.2 Aménagement du mode de vie

Un aménagement du mode de vie, en tenant compte des difficultés visuelles progressives de l'enfant, est nécessaire. La conduite automobile est en général impossible à l'âge adulte. L'orientation professionnelle devra être adaptée aux capacités visuelles.

Lors de l'intégration en milieu scolaire, l'élaboration du protocole d'accueil individualisé (PAI) peut se justifier en fonction de la symptomatologie du patient. Un soutien extrascolaire est souvent nécessaire, même en l'absence de retard mental.

4.4.3 Associations de patients

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant en rester au patient. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches.

5 Suivi

Il s'effectue par le centre de référence ou de compétence ou tout service désigné de façon annuelle.

5.1 Objectifs

- coordonner la prise en charge
- surveiller l'apparition de complications
- inciter à la prise en charge des comorbidités
- informer les patients sur l'évolution des connaissances
- informer le médecin traitant
- aider le passage de l'enfance à l'âge adulte. Ainsi, à la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi.

5.2 Professionnels impliqués

Le suivi est du domaine du médecin spécialiste au sein du Centre de référence ou de compétence ad hoc. Il associe les différents spécialistes de l'équipe pluridisciplinaire en coordination avec les professionnels de santé de proximité, dont le médecin traitant et le pédiatre (*cf.* § 3.2).

Le médecin de PMI, médecin de CAMPS, médecin scolaire, médecin du travail, assistante sociale participent à la résolution des difficultés médico-sociales. Cette dernière intervient notamment pour l'aide aux démarches administratives, le lien avec les instances administratives et le service social du secteur si elle n'en fait pas partie, le suivi de l'intégration scolaire, l'orientation professionnelle, l'information sur la législation par rapport au handicap.

L'intégration, dans un programme d'intervention précoce avec anticipation des besoins éducationnels, doit être mise en place dès la mise en évidence d'un retard de développement.

La prise en charge éducationnelle doit anticiper les besoins en relation avec une cécité du futur adulte. Les associations d'aide aux malvoyants peuvent jouer un rôle important dans ce cadre.

5.3 Rythme et contenu des consultations

- examen systématique 1 fois par an
- plus souvent en cas de complication(s) associée(s)

5.3.1 Contenu des consultations

Examen clinique pour le dépistage des complications comprenant :

- courbe de croissance avec mesure du poids, de la taille, du périmètre crânien et évaluation de l'IMC pour suivi de l'obésité et du tour de taille
- étude du stade pubertaire en fonction de l'âge
- mesure de la pression artérielle
- recherche de complications articulaires et de troubles de la statique vertébrale parfois développés en complication de l'obésité voire même de façon primaire ,
- dépistage des troubles du sommeil et des troubles ventilatoires
- consultation de diététique et analyse du carnet diététique
- monitoring de la fonction rénale, de la glycémie et du bilan lipidique, hépatique, uricémique
- évaluation de la connaissance de la maladie par les patients et/ou leur entourage
- évaluation de la qualité de vie
- entretien avec l'assistante sociale du fait des difficultés d'insertion entraînées par la multiplicité des handicaps

- **rappel de l'intérêt du lien associatif (soutien, échange d'expérience et contribution à l'éducation thérapeutique)**
- consultation de génétique: elle doit être proposée au patient pour aborder les préoccupations concernant la transmission de la maladie, notamment en cas de désir de grossesse, et proposer éventuellement un test génétique

5.4 Consultations spécialisées et examens complémentaires

5.4.1 Consultations spécialisées

- consultation ophtalmologique pour ajuster la correction optique, dépister les complications (cataracte, œdème maculaire) et évaluer le retentissement de la progression de la dystrophie rétinienne sur la vie quotidienne
- consultation de psychologie
- évaluation psychomotrice chez l'enfant
- consultation d'un pédiatre endocrinologue ou d'un endocrinologue en cas de diabète, d'hypogonadisme ou de maladie thyroïdienne; à réaliser impérativement à l'approche de la puberté pour déterminer s'il existe une indication de substitution hormonale, surveillance de la densité minérale osseuse en cas d'hypogonadisme, dosage de la vitamine D
- consultation cardiologique si examen pathologique lors de l'évaluation initiale; cet examen est également proposé tous les 3 ans, compte tenu du risque de développer des complications cardiaques avec l'âge
- consultation gynécologique en cas de nécessité de contraception (bien qu'infertilité fréquente) ou en cas de désir de grossesse
- consultation de diététique
- consultation néphrologique en cas de syndrome de polyuro polydypsie (trouble de concentration et d'acidification des urines de la présence d'une protéinurie, d'une altération de la filtration glomérulaire.
- consultation orthopédique

5.4.2 Examens complémentaires

- obésité et complications métaboliques : glycémie, cholestérol, HDL-c, triglycérides, ASAT, ALAT, GGT, uricémie pour recherche de complication de l'obésité, si possible au moins une fois dans l'évaluation composition corporelle (DEXA) et de la dépense énergétique de repos (calorimétrie indirecte), à renouveler si prise de poids importante
- complications rénales : ionogramme sanguin, évaluation de la fonction rénale (urée, créatinine) 1 fois par an; ionogramme urinaire avec glycosurie, protéinurie, osmolarité, recherche d'hématurie, même en l'absence de maladie rénale connue à l'évaluation initiale
- complications hépatiques: enzymes hépatiques, phosphatases alcalines
- complications cardiaques: échographie cardiaque tous les 3 ans en l'absence de malformation cardiaque, plus fréquemment en cas de cardiopathie congénitale connue ;
- radiographie du poignet gauche pour détermination de l'âge osseux pour monitoring endocrinien en fonction du stade pubertaire clinique
- bilan de fertilité: spermogramme et bilan endocrinologique en cas de désir de grossesse
- enregistrement polysomnographique nocturne en cas de manifestations cliniques en faveur d'un syndrome d'apnée du sommeil, explorations fonctionnelles respiratoires et gaz du sang
- autres examens en fonction de la symptomatologie clinique ou en fonction des malformations identifiées lors de l'évaluation initiale (cf. « Liste des actes »).

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été dirigé par le Pr Hélène Dollfus, Centre de référence pour les affections rares en génétique ophtalmologiques (CARGO), et le Pr Laurence Olivier-Faivre, Centre de référence anomalies du développement et syndromes malformatifs en liaison avec M. Emmanuel Nouyrigat, chef de projet au Service des bonnes pratiques professionnelles à la Haute Autorité de Santé.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Hélène **Dollfus**, Ophtalmologie - Génétique, CHU Strasbourg
- Pr Laurence **Olivier-Faivre**, Génétique, CHU Dijon

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Jean **Muller**, Laboratoire de Génétique Médicale (UMR_S U1112) et Unité de Génétique Moléculaire, CHU Strasbourg
- Dr Elie **Calache**, Anesthésiste, CHU Strasbourg
- Pr Vincent **Laugel**, neuropédiatrie, CHU Strasbourg
- Mme Fouzia **Studer**, Orthoptiste, CHU Strasbourg
- Mme Nathalie **Goetz**, attachée de recherche Clinique, CHU de Strasbourg
- Pr Isabelle **Audo**, Ophtalmologie, Hôpital des XV-XX Paris
- Pr Pascal **Barat**, Endocrinologie pédiatrique, CHU de Bordeaux
- Dr Camille **Brand**, Généraliste, Strasbourg
- Dr Pierre-Henri **Roux-Levy**, Généraliste, Dijon
- Pr Dominique **Bonneau**, Génétique, CHU d'Angers
- Dr Sophie **Taque**, Pédiatrie (néphrologie), CHU de Rennes

Déclarations d'intérêt :

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

► Centres de référence pour les affections ophtalmologiques rares

Centre de référence pour les affections rares en génétique ophtalmologique (CARGO)

Pr DOLLFUS

CHU de Strasbourg
1, place de l'Hôpital BP 426 – 67091 STRASBOURG Cedex
Tél. : 03 88 11 67 53

Centre de référence affections rétiniennes et maculaires d'origine génétique (REFERET)

Pr SAHEL

Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts
28, rue de Charenton – 75571 PARIS cedex 12
Email: cic@15-20.fr
Tél. : 01 40 02 14 30

Centre de référence des maladies ophtalmologiques rares (OPHTARA)

Pr BREMONG-GIGNAC

AP-HP Hôpital Necker – Enfants malades – Service d'ophtalmologie
149, rue de Sèvres – 75743 PARIS cedex 15
Tél. : 01 44 49 45 03

Centre de référence des affections sensorielles d'origine génétique (MAOLYA)

Dr MEUNIER

CHU de Montpellier, Hôpital Gui-de-Chauliac
80, avenue Augustin Fliche – 34295 MONTPELLIER cedex 5
Tél. : 04 67 33 02 78

► Centres de référence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs

Région Ile de France

Pr VERLOES

Département de Génétique, CHU Robert DEBRE,
37 bd SERURIER, 75019 PARIS
Tel : 01 40 03 53 42

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion

Pr LACOMBE

CHU de Bordeaux, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin,

Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex
Tel : 05 57 82 03 63 / 05 56 79 59 52

Inter région Nord-Ouest

Pr MANOUVRIER:

Hôpital J de Flandre,
Rue Pierre Decoulx, 59037 Lille Cedex France
Tel : 03 20 44 49 11

Région Ouest

Pr ODENT:

CHU de RENNES -Hôpital Sud
16, boulevard de Bulgarie- BP 90347 35203 Rennes Cedex 2
Tel : 02 99 26 67 44

Région Est

Pr OLIVIER-FAIVRE

Centre de Génétique -Hôpital d'enfants
10 Boulevard Mal de Lattre de Tassigny -BP 77908 -21079 DIJON CEDEX
Tel : 03 80 29 53 13

Région Sud-Est

Pr EDERY

CHU de LYON - Groupement Hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME)
59 boulevard Pinel – 69 677 BRON
Tel : 04 27 85 55 73

► Centres de compétences pour les affections ophtalmologiques rares

Région Auvergne Rhône Alpes :

CHU de Clermont-Ferrand, Service d'ophtalmologie, Hôpital Gabriel Montpied - Pr F. Chiambaretta
58, rue Montalembert – BP 69 – 63003 CLERMONT-FERRAND
Tél. : 04 73 75 14 67

Centre Hospitalier Universitaire Grenoble, Pôle PALCROS - Dr K. Palombi
CS10217--38043 GRENOBLE CEDEX 9
Tel. : 04 76 76 55 40

Région Bretagne:

CHU hôpital Morvan, Service d'ophtalmologie – Pr Cochener-Lamard
5, avenue Foch – 29609 BREST CEDEX
Tél. : 02 98 22 34 97

Région Haut de France :

CHRU Lille, Service d'exploration de la vision et neuro-ophtalmologie, Pôle d'imagerie et explorations fonctionnelles - Dr S. Defoort-Dhelmmes
Rue du Pr Émile Laine – 59037 LILLE Cedex
Tél : 03 20 44 62 11

Région Pays-de-Loire :

CHU de Nantes, Hôtel Dieu, Service d'ophtalmologie - Pr M. Weber
Place Alexis Ricordeau – 44093 NANTES Cedex 1
Tél. : 02 40 08 34 01

Clinique Jules Verne - Dr X. Zanlonghi
2 route de paris - 44000 Nantes
Tel. : 02 28 44 97 69

Région Provence Alpes Côte d'Azur

CHU Marseille, Hôpital Nord - Dr S. Matonti
Chemin des Bourrely - 13915 MARSEILLE
Tel. : 04 91 96 49 92

Centre hospitalier Pasteur 2 - Pr. S. Baillif
30 avenue de la voie romaine - 06000 Nice
Tel. : 04 92 03 27 08

Région Nouvelle Aquitaine :

CHU de Bordeaux - Pr M-N Delyfer
Place Amélie Raba Léon - 33000 Bordeaux

CHU Poitiers - Pr N. Levezizel
2 rue de la Milétrie - 86021 POITIERS
Tel. : 05 49 44 41 82

Région Occitanie :

CHU Toulouse, Hôpital Purpan - Pr V. Soler
1 Place du Dr Joseph Baylac-31300 TOULOUSE
Tel. : 05 61 77 55 56

Outre-Mer :

Centre Hospitalier Régional, Site Felix Guyon - Dr P. Thanh Nguyen
Allée des Topazes 97400 SAINT DENIS
Tel. : 02 62 90 50 50

► Centres de compétences pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs :

Région Ile de France :

APHP Trousseau : Service de génétique et d'embryologie médicales, CHU Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 PARIS CEDEX 12,
Tel : 01 44 73 67 27

APHP R Poincaré : service de génétique médicale, 104 Boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches,

Tel : 01 47 10 44 38

APHP J Verdier : Service de pédiatrie, CHU Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY,

Tel : 01 48 02 62 45

Pointe à Pitre : Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre, Morne Chauvel, 97110 POINTE À PITRE,

Tel : 05 90 89 14 95

Créteil : Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94010 CRÉTEIL CEDEX,

Tel : 01 45 17 55 77 ou 01 57 02 22 10

Région Sud-Ouest Occitanie Réunion

Poitiers : Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577, 86000 POITIERS

Tel : 05 49 44 39 22

Toulouse : Service de génétique médicale, Pôle de biologie, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9

Tel : 05 61 77 90 55

Martinique : Unité de neuromyologie - Niveau -1, CHU de Martinique - Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf - Quartier La Meynard - CS 90632, 97261 FORT DE FRANCE Cedex

Tel : 96 (0)596 55 20 00

Nîmes : Unité de génétique médicale et cytogénétique, Pôle Biologie, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NÎMES CEDEX 9

Tel : 04 66 68 41 60

Inter région Nord-Ouest

Villeneuve-d'Ascq : Ssr pediatrique marc sautelet, 10 rue du petit boulevard, 59650 Villeneuve-d'Ascq, Tel 03 28 80 07 70

Le Havre : Unité de génétique, Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France BP 24, 76083 LE HAVRE CEDEX,

Tel : 02 32 73 37 90

Région Ouest

Brest : Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX

Tel : 02 98 22 33 89

Le Mans : Service de génétique, Centre hospitalier, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX

Tel : 33 (0)2 43 43 27 39

Vannes : Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555, 56017 VANNES CEDEX, Tel : 02 97 01 42 03

- Région Est

Besançon : Centre de génétique humaine, Pavillon Saint-Paul, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques, 25030 BESANÇON CEDEX :
Tel : 03 81 21 81 87

- Région Sud-Est

Saint-Etienne : Service de génétique clinique, Pôle Couple Mère-Enfant, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ
Tel : 04 77 82 91 12

Nice : Service de génétique médicale, CHU de Nice - Hôpital l'Archet 2, 151 Route Saint-Antoine de Ginestière BP 3079, 06202 NICE CEDEX 3
Tel : 04 92 03 62 43

Toulon : Service de Génétique Médicale, CHI Toulon La Seyne-sur-Mer - Hôpital Font-Pré, 1208 Avenue Colonel Picot BP 1412, 83056 TOULON CEDEX
Tel : 04 94 61 61 92

Association Bardet-Biedl

Mme Véronique Heloir
3 route des Essarts - 26240 Saint-Uze
Tél. : 33 (0) 6.66.57.02.88

Site : <http://www.bardet-biedl.com/>

Association Rétina France – « Vaincre les maladies de la vue »

2, chemin du Cabirol BP 62 – 31771 COLOMIERS Cedex
Tél : 33 (0)810 30 20 50
Site : <http://www.retina.fr/>

Fédération des Aveugles de France

6, rue Gager Gabillot –75015 PARIS
Tel. : 01 44 42 91 91
Site : <https://www.aveuglesdefrance.org/>

► **Informations générales** : <http://www.orpha.net>

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique

Le diagnostic clinique est évoqué par les critères de Beales (1999, 2011, 2013) sur l'association de quatre des critères majeurs suivants, dont au moins un des deux premiers :

1. dystrophie rétinienne (ou rétinopathie pigmentaire) précoce
2. polydactylie des membres ou des mains ou des pieds
3. obésité précoce
4. anomalies rénales
5. déficience intellectuelle et/ou troubles du comportement
6. anomalies du développement génital (ex. hypogonadisme pour les sujets masculins) ou malformation génito-urinaire chez la fille avec hydrométroncolpos)

Ou de 3 des critères sus-cités et au moins un des critères secondaires (selon Beales) ([cf. § 3.4](#)).

Critères principaux (Beales, 1999, 2011,2013)	Critères additionnels (selon Beales)	Minimum requis
<ul style="list-style-type: none"> •dystrophie rétinienne (rétinopathie pigmentaire) >90% •polydactylie >75% •obésité > 80% •anomalies rénales, parfois de révélation anténatale 50% •déficience intellectuelle et/ou troubles du comportement 60% •hypogonadisme (sujets masculins) ou malformation génito-urinaires 60% 	<ul style="list-style-type: none"> •Maladie de Hirschprung <ul style="list-style-type: none"> • Situs inversus • Malformation cardiaque congénitale •brachydactylie et/ou une syndactylie •anosmie/hyposmie •diabète de type 2 •anomalies dentaires (encombrement dentaires, palais ogival) •ataxie/difficultés de coordination motrice 	<p>4 critères principaux dont au moins un des deux premiers</p> <p>OU</p> <p>3 critères principaux et au moins un critère additionnel</p>

Arbres décisionnels génétiques :

Le site de l'ANPGM vous permettra d'obtenir des informations sur les arbres décisionnels génétiques mises à jour régulièrement.

Site : <http://www.anpgm.fr/>

Références bibliographiques

1. Deveault C, Billingsley G, Duncan JL, Bin J, Theal R, Vincent A, Fieggen KJ, Gerth C, Noordeh N, Traboulsi EI, Fishman GA, Chitayat D, Knueppel T, Millán JM, Munier FL, Kennedy D, Jacobson SG, Innes AM, Mitchell GA, Boycott K, Héon E. BBS genotype-phenotype assessment of a multiethnic patient cohort calls for a revision of the disease definition. *Hum Mutat.* 2011 Jun;32(6):610-9. doi:10.1002/humu.21480. Epub 2011 Mar 22. PubMed PMID: 21344540.
2. Putoux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Gubler MC. Phenotypic variability of Bardet-Biedl syndrome: focusing on the kidney. *Pediatr Nephrol.* 2012 Jan;27(1):7-15. doi: 10.1007/s00467-010-1751-3. Epub 2011 Jan 19. Review. PubMed PMID: 21246219.
3. Majumdar U, Arya G, Singh S, Pillai A, Nair PP. Oro-dental findings in Bardet-Biedl syndrome. *BMJ Case Rep.* 2012 Apr 23;2012. pii: bcr1220115320. doi:10.1136/bcr.12.2011.5320. PubMed PMID: 22604765; PubMed Central PMCID: PMC3339191.
4. Büscher AK, Cetiner M, Büscher R, Wingen AM, Hauffa BP, Hoyer PF. Obesity in patients with Bardet-Biedl syndrome: influence of appetite-regulating hormones. *Pediatr Nephrol.* 2012 Nov; 27(11):2065-2071. doi: 10.1007/s00467-012-2220-y. Epub 2012 Jun 5. PubMed PMID: 22669322.
5. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2013 Jan;21(1):8-13. doi: 10.1038/ejhg.2012.115. Epub 2012 Jun 20. PubMed PMID:22713813; PubMed Central PMCID: PMC3522196.
6. Washinsky M, Quinn DK. Delirious mania associated with Bardet-Biedl syndrome, an inherited ciliopathy. *Psychosomatics.* 2013 Sep-Oct;54(5):484-7. doi:10.1016/j.psym.2012.11.002. Epub 2013 Jan 22. PubMed PMID: 23352051.
7. Sherafat-Kazemzadeh R, Ivey L, Kahn SR, Sapp JC, Hicks MD, Kim RC, Krause AJ, Shomaker LB, Biesecker LG, Han JC, Yanovski JA. Hyperphagia among patients with Bardet-Biedl syndrome. *Pediatr Obes.* 2013 Oct;8(5):e64-7. doi:10.1111/j.2047-6310.2013.00182.x. Epub 2013 Jun 18. PubMed PMID: 23776152; PubMed Central PMCID: PMC3901011.
8. Brinckman DD, Keppler-Noreuil KM, Blumhorst C, Biesecker LG, Sapp JC, Johnston JJ, Wiggs EA. Cognitive, sensory, and psychosocial characteristics in patients with Bardet-Biedl syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013 Dec;161A(12):2964-71. doi:10.1002/ajmg.a.36245. Epub 2013 Nov 5. PubMed PMID: 24194441; PubMed Central PMCID: PMC4419571.
9. Bhat MT, Santhosh MC, Hegde HV, Rao RP. Anesthetic management of a child with Bardet-Biedl syndrome undergoing post-auricular dermoid excision. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014 Jan;30(1):117-8. doi:10.4103/0970-9185.125732. PubMed PMID:24574615; PubMed Central PMCID: PMC3927278.
10. Schaefer E, Lauer J, Durand M, Pelletier V, Obringer C, Claussmann A, Braun JJ, Redin C, Mathis C, Muller J, Schmidt-Mutter C, Flori E, Marion V, Stoetzel C, Dollfus H. Mesoaxial polydactyly is a major feature in Bardet-Biedl syndrome patients with LZTFL1 (BBS17) mutations. *Clin Genet.* 2014 May;85(5):476-81. doi:10.1111/cge.12198. Epub 2013 Jun 12. PubMed PMID: 23692385.

11. Management of Bardet -Biedl Syndrome A Clinical Guideline
Bardet -Biedl Syndrome Guideline Development Group
Version 14 April 28th 2014
Available from:
<http://www.orpha.net/national/data/IE-EN/www/uploads/BardetBiedl2014.pdf>
12. Chatterjee SS, Guha P, Talukdar A, Dasgupta G. Autism: a rare presentation of Bardet-Biedl syndrome. *BMJ Case Rep.* 2014 Jun 4;2014. pii: bcr2014203882. doi:10.1136/bcr-2014-203882. PubMed PMID: 24899006; PubMed Central PMCID: PMC4054480.
13. Denniston AK, Beales PL, Tomlins PJ, Good P, Langford M, Foggensteiner L, Williams D, Tsaloumas MD. Evaluation of visual function and needs in adult patients with bardet-biedl syndrome. *Retina.* 2014 Nov;34(11):2282-9. doi:10.1097/IAE.0000000000000222. PubMed PMID: 25170860.
14. Praidou A, Hagan R, Nayak H, Chandna A. Multifocal electroretinogram contributes to differentiation of various clinical pictures within a family with Bardet-Biedl syndrome. *Eye (Lond).* 2014 Sep;28(9):1136-42. doi: 10.1038/eye.2014.150. Epub 2014 Jul 4. PubMed PMID: 24993321; PubMed Central PMCID: PMC4166638.
15. Mujahid S, Huda MS, Beales P, Carroll PV, McGowan BM. Adjustable gastric banding and sleeve gastrectomy in Bardet-Biedl syndrome. *Obes Surg.* 2014 Oct;24(10):1746-8. doi: 10.1007/s11695-014-1379-7. Erratum in: *Obes Surg.* 2015 Mar;25(3):585. PubMed PMID: 25070484.
16. Braun JJ, Noblet V, Durand M, Scheidecker S, Zinetti-Bertschy A, Foucher J, Marion V, Muller J, Riehm S, Dollfus H, Kremer S. Olfaction evaluation and correlation with brain atrophy in Bardet-Biedl syndrome. *Clin Genet.* 2014 Dec;86(6):521-9. doi: 10.1111/cge.12391. Epub 2014 Apr 18. PubMed PMID: 24684473.
17. Chiu CS, Mantopoulos D, Lessell S, Cestari DM. A rod-sparing retinopathy in bardet-biedl syndrome. *Case Rep Ophthalmol.* 2015 Jan 27;6(1):30-3. doi:10.1159/000375136. eCollection 2015 Jan-Apr. PubMed PMID: 25759667; PubMed Central PMCID: PMC4327332.
18. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl Syndrome. 2003 Jul 14 [updated 2015 Apr 23]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/> PubMed PMID: 20301537.
19. Forsythe E, Sparks K, Hoskins BE, Bagkeris E, McGowan BM, Carroll PV, Huda MS, Mujahid S, Peters C, Barrett T, Mohammed S, Beales PL. Genetic predictors of cardiovascular morbidity in Bardet-Biedl syndrome. *Clin Genet.* 2015 Apr;87(4):343-9. doi: 10.1111/cge.12373. Epub 2014 Apr 8. Erratum in: *Clin Genet.* 2016 May;89(5):636. PubMed PMID: 24611735; PubMed Central PMCID: PMC4402025.
20. Castro-Sánchez S, Álvarez-Satta M, Cortón M, Guillén E, Ayuso C, Valverde D. Exploring genotype-phenotype relationships in Bardet-Biedl syndrome families. *J*

Med Genet. 2015 Aug;52(8):503-13. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103099. Epub 2015 Jun 16. PubMed PMID: 26082521.

21. Branfield Day L, Quammie C, Héon E, Bhan A, Batmanabane V, Dai T, Kamath BM. Liver anomalies as a phenotype parameter of Bardet-Biedl syndrome. Clin Genet. 2016 Apr;89(4):507-509. doi: 10.1111/cge.12684. Epub 2015 Nov 24. PubMed PMID:26596255.

22. Kerr EN, Bhan A, Héon E. Exploration of the cognitive, adaptive and behavioral functioning of patients affected with Bardet-Biedl syndrome. Clin Genet. 2016 Apr;89(4):426-433. doi: 10.1111/cge.12614. Epub 2015 Jun 16. PubMed PMID:25988237.

23. Smith BB, Barbara DW, Hyder JA, Smith MM. Anesthetic considerations for patients with Bardet-Biedl syndrome: a case series and review of the literature. Paediatr Anaesth. 2016 Apr;26(4):429-37. doi: 10.1111/pan.12848. Epub 2016 Jan 25. PubMed PMID: 26804322

24. Khan SA, Muhammad N, Khan MA, Kamal A, Rehman ZU, Khan S. Genetics of human Bardet-Biedl syndrome, an updates. Clin Genet. 2016 Jul;90(1):3-15. doi:10.1111/cge.12737. Epub 2016 Feb 9. Review. PubMed PMID: 26762677.

25. Braun JJ, Noblet V, Kremer S, Molière S, Dollfus H, Marion V, Goetz N, Muller J, Riehm S. Value of MRI olfactory bulb evaluation in the assessment of olfactory dysfunction in Bardet-Biedl syndrome. Clin Genet. 2016 Jul;90(1):79-83. doi:10.1111/cge.12697. Epub 2016 Jan 8. PubMed PMID: 26586152.

26. Forsythe E, Sparks K, Best S, Borrows S, Hoskins B, Sabir A, Barrett T, Williams D, Mohammed S, Goldsmith D, Milford DV, Bockenbauer D, Foggensteiner L, Beales PL. Risk Factors for Severe Renal Disease in Bardet-Biedl Syndrome. J Am Soc Nephrol. 2017 Mar;28(3):963-970. doi: 10.1681/ASN.2015091029. Epub 2016 Sep 22. PubMed PMID: 27659767; PubMed Central PMCID: PMC5328148.

27. Muller J, Dollfus H, Gérard B, Arbres décisionnels: ANPGM_132_v2-Syndrome de Bardet-Biedl (BBS)
Available from:
<http://www.anpgm.fr/index.php/arbres-decisionnels>

28. Viggiano D, Zacchia M, Simonelli F, Di Iorio V, Anastasio P, Capasso G, De Santo NG. The renal lesions in Bardet-Biedl Syndrome: history before and after the discovery of BBS genes. G Ital Nefrol. 2018 Feb;35(Suppl 70):95-100. PubMed PMID: 29482283.

29. Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, Beales PL. Managing Bardet-Biedl Syndrome-Now and in the Future. Front Pediatr. 2018 Feb 13;6:23. doi:10.3389/fped.2018.00023. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 29487844; PubMed Central PMCID: PMC58167

