



SYNDROME DE BARDET-BIEDL

Référence : **ANPGM_132**Numéro de version : **2.0**Date de 1^{ère} mise en application :Date de révision : ***Août 2017***

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	Jean Muller	CHU Strasbourg	Août 2017
Vérificateur(s)	Hélène Dollfus Bénédicte Gérard Sous-groupe Neurosensoriel		
Approbateur(s)	<u>Membres du Conseil d'administration de l'ANPGM :</u>		05/04/2018
	Benoit Arveiler	CHU Bordeaux	
	Cécile Acquaviva	CHU Lyon	
	Pascale Saugier-Veber	CHU Rouen	
	Anne-Françoise Roux	CHU Montpellier	

SYNDROME DE BARDET-BIEDL

Référence : **ANPGM_132**Numéro de version : **2.0**

1. GENERALITES ET CLINIQUE

Le **syndrome de Bardet-Biedl (BBS)** (MIM 209900) a été décrit en 1920 par Georges Bardet puis en 1922 par Arthur Biedl. Le BBS, classé parmi les ciliopathies, est une maladie à transmission **autosomique récessive** caractérisée par divers signes cliniques dont les plus importants sont : la rétinopathie pigmentaire précoce, l'obésité, la polydactylie, l'hypogonadisme, le déficit cognitif variable et les anomalies rénales. Sa prévalence en Europe et en Amérique du Nord est évaluée à 1 enfant sur 100 000 à 1 enfant sur 160 000, on parle ainsi d'une **affection rare**. Cette prévalence est plus importante dans les familles consanguines et dans des isolats génétiques comme le Koweït (1/13 500) ou le Newfoundland au Canada (1/18 000).

Le **diagnostic clinique** est établi en fonction du nombre de signes cliniques observés chez les patients. Selon Beales *et al* en 1999, le diagnostic clinique est posé si 4 signes majeurs sont présents ou 3 signes majeurs associés à 2 signes mineurs (Tableau 1). Une fiche de renseignements cliniques est disponible en Français et en Anglais (cf Annexe) et doit être remplie pour toute demande diagnostique. Le diagnostic peut être suspecté en anténatal sur des présentations visibles à l'échographie (ex : polydactylie et reins hyperéchogènes) ou à la période du jeune enfant avec une obésité précoce. L'atteinte visuelle quasi constante est progressive d'une altération de la vision nocturne, à une atteinte périphérique puis une atteinte centrale à la cécité complète chez le jeune adulte.

Critères majeurs	Critères mineurs
Rétinite pigmentaire	Myopie sévère, strabisme, cataracte, astigmatisme
Polydactylie postaxiale	Syndactylie/brachydactylie
Obésité	Ataxie/troubles de la coordination
	Spasticité modérée des membres inférieurs
Lenteur d'idéation	Retard psychomoteur
Reins hyperéchogènes ou kystiques	Troubles du langage
Hypogénitalisme masculine	Polyurie-polydipsie (diabète insipide néphrogénique)
Hypertension d'origine inconnue	Anomale de l'émail dentaire/de l'éruption dentaire
	Intolérance glucidique
	Hypertrophie du ventricule gauche/cardiopathie
	Fibrose hépatique

Tableau 1 Liste des signes cliniques associés au syndrome de Bardet-Biedl et classés selon Beales *et al* 1999.

Le BBS associe une hétérogénéité clinique (les signes cliniques ne sont pas systématiquement présents) à une hétérogénéité génétique. En effet à ce jour, **21 gènes** ont pu être identifiés. Ils représentent 339 exons pour environ ~46kb de séquence codante (Tableau 2, Tableau 3). Allant de 2 à 54 exons pour une taille de 103 à 2479 acides aminés et réparties de manière homogène sur les chromosomes humains les gènes et protéines associées ne sont encore que très peu caractérisées. Les protéines sont connues pour être localisées au niveau du cil primaire. Un grand nombre d'entre elles participent à la formation d'un complexe protéique appelé le BBSome impliqués dans le transport à la membrane du cil (Mourao *et al* 2016). Ces éléments rendent l'exploration moléculaire et donc la stratégie diagnostique relativement compliquée avant l'arrivée du séquençage à haut débit.



SYNDROME DE BARDET-BIEDL

Référence : ANPGM_132

Numéro de version : 2.0

HGNC Gene Symbol	BBS	Synonymes	Séquence de référence	Chromosome	#Exons	Total #exons (toutes isoformes)	Taille du CDS (bp)	Taille de la protéine (aa)
BBS1	<i>BBS1</i>		NM_024649.4	11	17	17	1782	593
BBS2	<i>BBS2</i>	<i>BBS2L1</i>	NM_031885.3	16	17	17	2166	721
ARL6	<i>BBS3</i>	<i>RP55</i>	NM_032146.4	3	8	11	561	186
BBS4	<i>BBS4</i>		NM_033028.4	15	16	18	1560	519
BBS5	<i>BBS5</i>		NM_152384.2	2	12	17	1026	341
MKKS	<i>BBS6</i>		NM_018848.3	20	6	7	1713	570
BBS7	<i>BBS7</i>		NM_176824.2	4	19	20	2148	715
TTC8	<i>BBS8</i>	<i>RP51</i>	NM_144596.2	14	15	16	1518	515
			NM_001288781.1	14	16	16	1596	531
BBS9	<i>BBS9</i>	<i>PTHB1</i>	NM_198428.2	7	23	24	2559	887
BBS10	<i>BBS10</i>		NM_024685.3	12	2	2	2172	723
TRIM32	<i>BBS11</i>	<i>HT2A, TATIP</i>	NM_012210.3	9	2	2	1962	653
BBS12	<i>BBS12</i>		NM_152618.2	4	2	3	2133	710
MKS1	<i>BBS13</i>		NM_017777.3	17	18	20	1680	559
CEP290	<i>BBS14</i>	<i>NPHP6, CEP290, MKS4, JBTS5, SLSN6</i>	NM_025114.3	12	54	55	7440	2479
WDPCP	<i>BBS15</i>	<i>fritz, hFrtz</i>	NM_015910.5	2	18	19	2469	746
SDCCAG8	<i>BBS16</i>	<i>CCCAP, NPHP10, NY-CO-8, SLSN7</i>	NM_006642.3	1	18	21	2141	713
LZTFL1	<i>BBS17</i>		NM_020347.3	3	10	10	2360	299
BBIP1	<i>BBS18</i>	<i>BBIP10</i>	NM_001195304.1	10	5	5	312	103
IFT27	<i>BBS19</i>	<i>RAYL</i>	NM_001177701.1	22	7	7	1104	186
IFT172	<i>BBS20</i>	<i>NPHP17</i>	NM_015662.2	2	48	48	5247	1749
C8Orf37	<i>BBS21</i>		NM_177965.3	8	6	6	624	207
Total					339	361	46273	14705



SYNDROME DE BARDET-BIEDL

Référence : **ANPGM_132**Numéro de version : **2.0**

Tableau 2 Liste des différents gènes impliqués dans le syndrome de Bardet-Biedl. Les noms de gènes sont issus du « HUGO Gene Nomenclature Committee » (<http://www.genenames.org/>). Les séquences de références sont données par rapport à la banque RefSeq (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>). La taille du CDS (CoDing Sequence) correspond au nombre de bases codantes de chaque isoforme.

Gène	Chr	Versions du génome et coordonnées					
		hg18/GRCh36		hg19/GRCh37		hg38/GRCh38	
<i>BBS1</i>	11	66034695	66057660	66278119	66301084	66510648	66533613
<i>BBS2</i>	16	56518673	56553900	57961172	57996399	57927268	57962495
<i>ARL6</i>	3	98966285	99000063	97483595	97517373	97764751	97798529
<i>BBS4</i>	15	70765588	70817869	72978535	73030816	72686194	72738475
<i>BBS5</i>	2	170044252	170071410	170336006	170363164	169479496	169506654
<i>MKKS</i>	20	10333833	10362866	10333833	10362866	10405185	10434218
<i>BBS7</i>	4	122968333	123011092	122748883	122791642	121827728	121870487
<i>TTC8</i>	14	88360671	88414088	89290918	89344335	88824574	88877991
<i>BBS9</i>	7	33040555	33612205	33074030	33645680	33034418	33606068
<i>BBS10</i>	12	75262397	75266353	76738266	76742222	76344486	76348442
<i>TRIM32</i>	9	118489430	118503400	119449609	119463579	116687330	116701300
<i>BBS12</i>	4	123873307	123885548	123653857	123666098	122732702	122744943
<i>MKS1</i>	17	53637797	53651665	56282798	56296666	58205437	58219305
<i>CEP290</i>	12	86966921	87060124	88442790	88535993	88049013	88142216
<i>WDPCP</i>	2	63202039	63669355	63348535	63815851	63121400	63588717
<i>SDCCAG8</i>	1	241485943	241730016	243419320	243663393	243256018	243500091
<i>LZTFL1</i>	3	45840450	45932538	45865446	45957534	45823954	45916042
<i>BBIP1</i>	10	112648478	112669114	112658488	112679124	110898730	110919366
<i>IFT27</i>	22	35484192	35502123	37154246	37172177	36758202	36776133



SYNDROME DE BARDET-BIEDL

Référence : **ANPGM_132**

Numéro de version : **2.0**

<i>IFT172</i>	2	27520744	27566182	27667240	27712678	27444373	27489811
<i>C8ORF37</i>	8	96327411	96350613	96257141	96281462	95244919	95269201

Tableau 3 Liste des positions chromosomiques et les correspondances sur les différentes versions du génome humain pour les gènes BBS.

SYNDROME DE BARDET-BIEDL

Référence : ANPGM_132

Numéro de version : 2.0

Le syndrome de Bardet-Biedl fait partie d'un groupe de pathologies appelées les **ciliopathies**. Les ciliopathies partagent des anomalies (de formation, de structure ou de fonction) d'une structure cellulaire : le cil. On notera en particulier les syndromes d'Alström, de Meckel, de Joubert et les néphronophtises avec lesquelles BBS partage des signes cliniques (Figure 1) et/ou des gènes (Figure 2). Cette particularité s'ajoute à la variabilité clinique et rend ainsi le diagnostic clinique et moléculaire particulièrement complexe.

The Ciliopathies' Abacus

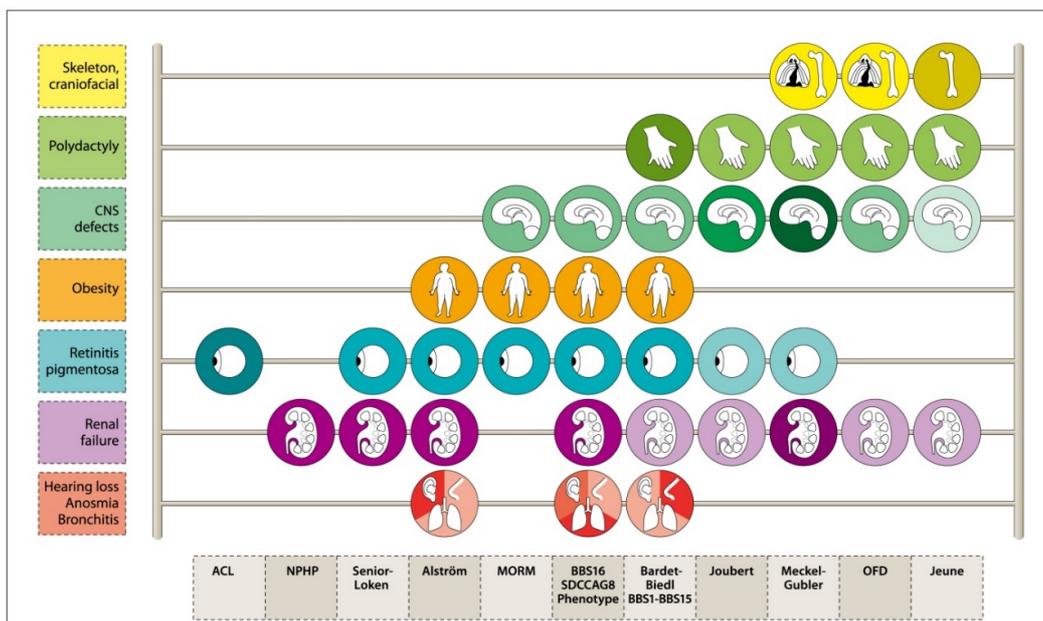
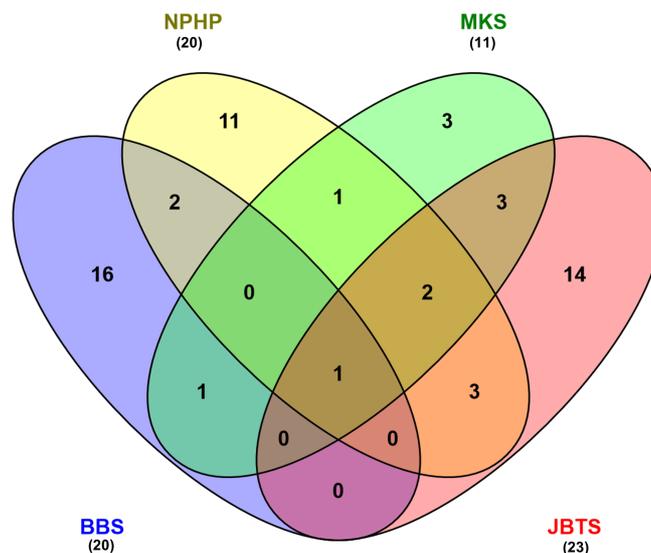


Figure 1 Liste des organes affectés dans différentes ciliopathies (H. Dollfus communication personnelle).



SYNDROME DE BARDET-BIEDL

Référence : ANPGM_132

Numéro de version : 2.0

Figure 2 Diagramme illustrant la variabilité allélique pour certaines ciliopathies (BBS : syndrome de Bardet-Biedl, MKS : syndrome de Meckel-Gruber, JBTS : syndrome de Joubert, NPHP : Néphronophtises).

D'un point de vue **moléculaire**, les mutations observées dans les gènes BBS sont de plusieurs types, faux-sens, non-sens, mutations d'épissage, délétion complète de un ou plusieurs exons, insertion/délétion d'une ou plusieurs bases. La répartition des mutations dans les gènes BBS est variable et on retiendra deux gènes majeurs *BBS1* et *BBS10* mutés dans ~25% des cas chacun (Figure 3A). Deux mutations récurrentes dans ces deux gènes permettent de couvrir ~31% des cas testés (Figure 3B).

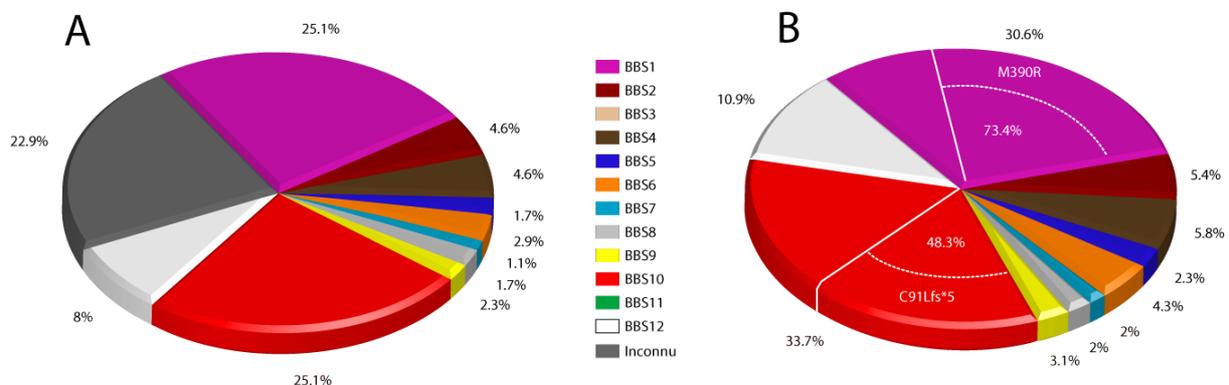


Figure 3 Distribution des mutations dans les gènes BBS (adapté de Muller *et al* 2010). Les gènes *BBS13* à *BBS20* sont retrouvés mutés dans une ou deux familles uniquement. (A) Sur une cohorte de 174 familles. (B) Pour les 134/174 familles positives ainsi que le détail des mutations récurrentes pour les gènes *BBS1* et *BBS10*.

Corrélation génotype phénotype

Hormis le gène *SDCCAG8/BBS16* qui associe une absence de polydactylie et une atteinte rénale systématique (Schaefer *et al* 2011) et le gène *LZTFL1/BBS17* qui associe une polydactylie mésoaxiale (Schaefer *et al* 2013), il n'existe aucune corrélation génotype-phénotype claire.

Physiopathologie

Le mécanisme physiopathologique de cette affection a été décrit en 2003, par une équipe anglo-saxonne, comme lié à des anomalies du fonctionnement ciliaire ou à la ciliogénèse de la cellule (Ansley *et al*, 2003). Cette hypothèse a été validée par des approches sur modèles animaux (notamment sur des souris transgéniques, Kim *et al*, 2004; Mykytyn *et al*, 2004) et par des approches bioinformatiques telles que la génomique comparative (Li *et al*. 2004 et Chiang *et al*. 2004). Ainsi, il existe une corrélation entre la présence de cellules ciliées dans les organes chez l'Homme et les signes cliniques observés chez des patients atteints du BBS (

Figure 4).

SYNDROME DE BARDET-BIEDL

Référence : ANPGM_132

Numéro de version : 2.0

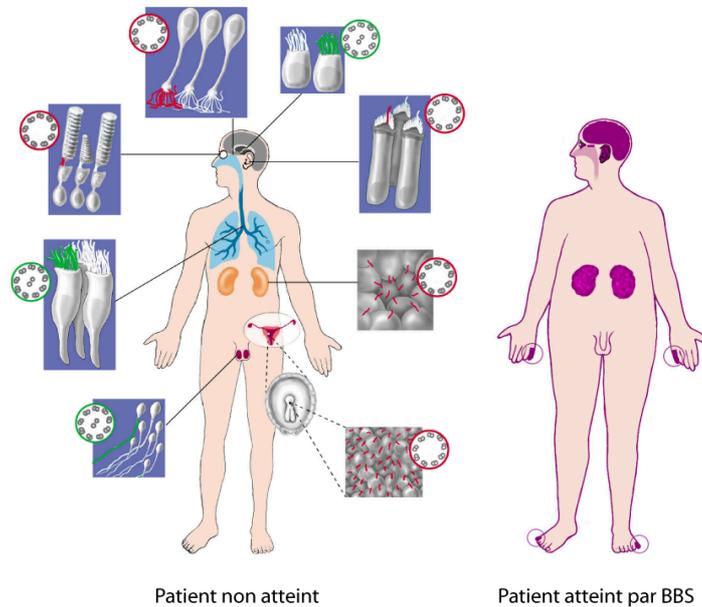


Figure 4 Comparaison de la distribution des cellules ciliées et des phénotypes associés aux patients atteints du BBS. Les phénotypes sont indiqués en violet foncé. (Pr H. Dollfus communication personnelle).

Pour mémoire, il existe deux catégories de cils dans le règne végétal et animal (Figure 5A et B), les cils dits mobiles (structure microtubulaire 9+2; trouvés par exemple au niveau de l'épithélium bronchique ou des des flagelles des spermatozoïdes) et les cils dits immobiles ou cils primaires (structure microtubulaire 9+0) (Figure 5C). Chaque cil prend naissance dans le cytoplasme au niveau du corpuscule basal dérivé du centriole. L'appareil ciliaire comprend un nombre considérable d'autres protéines (estimé >3500 protéines CilDB 3.0, <http://cildb.cgm.cnrs-gif.fr>).

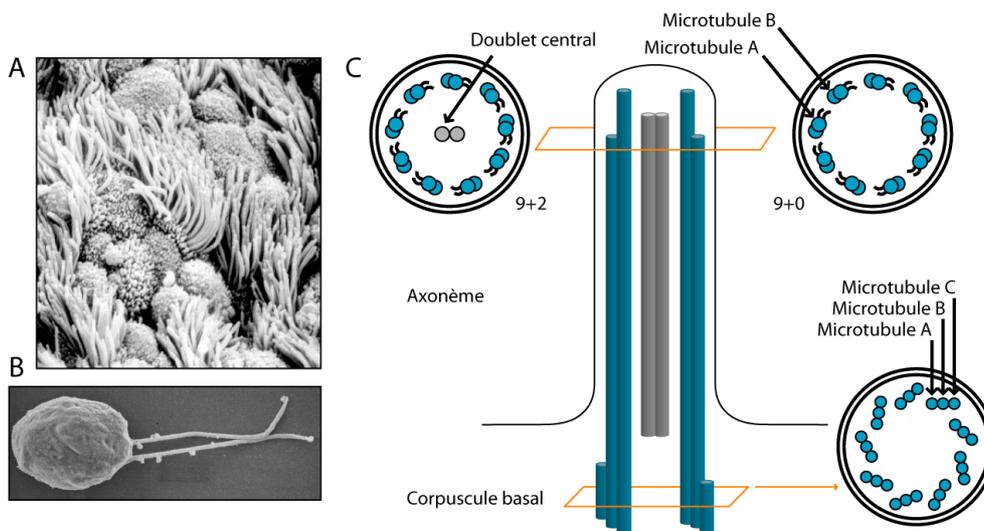


Figure 5 Exemples de cellules ciliées en microscopie électronique. (A) Cellules de la trachée d'une souris (Rosenbaum *et al.* 2002). (B) *Chlamydomonas reinhardtii* un organisme unicellulaire possédant 2 flagelles (Silflow

SYNDROME DE BARDET-BIEDL

Référence : ANPGM_132

Numéro de version : 2.0

et al. 2001). (C) Représentation schématique de la structure d'un cil, constitué de 9 doublets externes de microtubules et selon le cas d'un doublet central. Des coupes transversales des types « 9+2 » et « 9+0 » ainsi que du corpuscule sont représentées. Les bras de dynéine sont des protéines responsables de la force de mouvement générée entre les doublets de microtubules (inspirée de Inglis *et al.* 2006).

2. STRATEGIE GENERALE DE DIAGNOSTIC

a. INDICATIONS POUR LE DIAGNOSTIC

Les indications du diagnostic moléculaire sont les suivantes :

- **Suspicion clinique** de syndrome de Bardet-Biedl (fiche de renseignement clinique)

- **Diagnostic prénatal**

-sur signe d'appel échographique comprenant : anomalie des extrémités (polydactylie), anomalie rénale (reins hyperéchogènes, polykystiques), anomalie cardiaque et l'hydrométhrocolpos.

-sur antécédent familial. La mutation doit avoir été mise en évidence dans la famille.

La recherche de contamination maternelle du prélèvement fœtal doit systématiquement être réalisée

- **Etude des apparentés (porteurs sains BBS) :**

Dans le cas d'une mutation ou d'un variant possiblement pathogène, la ségrégation du variant est évalué chez les parents du cas index afin de déterminer le statut en *cis* ou en *trans* du variant. Le cas échéant le variant est testé chez les apparentés afin de valider le statut pathogène ou non du variant. Les apparentés majeurs peuvent être testés afin de préciser leur statut après identification des mutations causales chez le cas index.

L'analyse des conjoints n'est pas systématique ; elle est discutée en amont de la demande.

b. DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

En raison de l'existence de mutations récurrentes pour les 2 gènes majeurs (*BBS1* et *BBS10*) du syndrome et en dépit de l'efficacité du séquençage à haut débit, il est plus intéressant de tester ces mutations en première intention (~31% de résultats positifs). Cette stratégie est ainsi nommée « **stratégie initiale** » (Figure 6) et appliquée en postnatal.

Dans le cas des dossiers prénataux sans mutations connues (signes d'appel échographiques), une stratégie initiale étendue est appliquée afin d'élargir la capacité du test à détecter rapidement des mutations chez le patient (Figure 6) portant ainsi le test à ~39% de résultats positifs. Cette stratégie est ainsi nommée « **stratégie initiale prénatale** » et appliquée pour les cas prénataux.

L'application du séquençage de nouvelle génération permet d'obtenir un rendement diagnostic important situé entre 50% et 75% des patients selon que le phénotype soit typique ou non. En raison d'un chevauchement avec d'autres ciliopathies, la liste des gènes BBS devrait être complétée par les gènes de ces autres pathologies.

SYNDROME DE BARDET-BIEDL

Référence : ANPGM_132

Numéro de version : 2.0

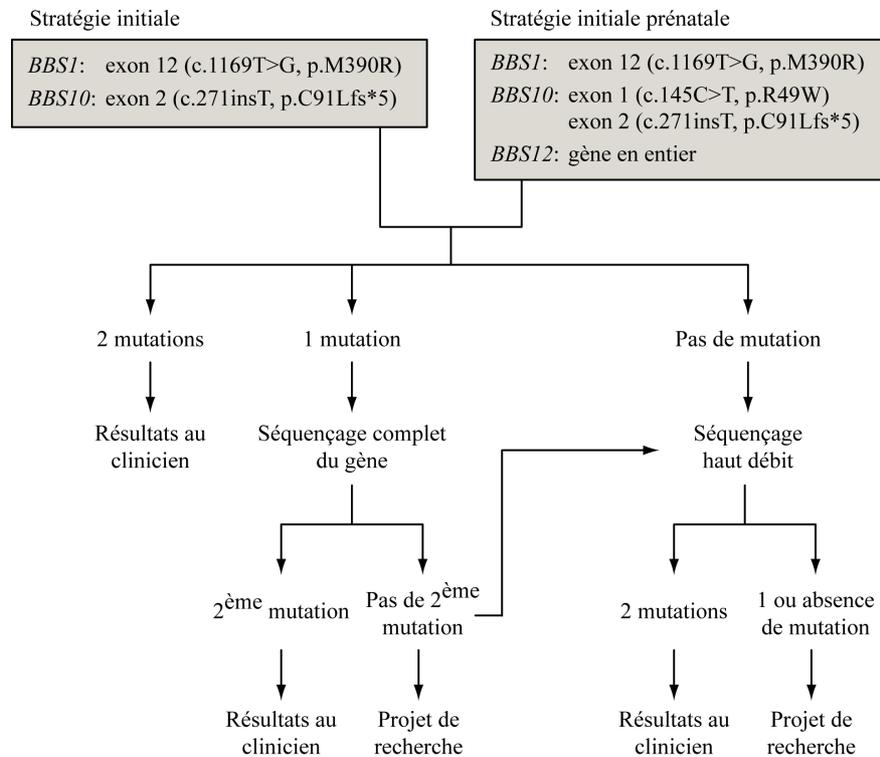


Figure 6 Arbre décisionnel pour le diagnostic moléculaire du syndrome de Bardet-Biedl (modifié à partir de Muller *et al* 2010).

Il est intéressant de noter que pour une part non négligeable des patients (12%) de larges délétions d'un ou plusieurs exons (à l'état hétérozygote ou homozygote) sont à l'origine du phénotype observé. De tels événements à l'état hétérozygote n'étaient auparavant pas détectables par les méthodes de séquençage Sanger, et étaient donc largement sous-estimés.

L'analyse extensive (mutations ponctuelles, et réarrangements génomiques à haute résolution) des gènes connus pour être impliqués dans le BBS ne permet pas de répondre à un diagnostic moléculaire chez tous les patients. Plusieurs raisons peuvent expliquer cela, d'un part notre incapacité à détecter et/ou interpréter certains variants (mutation introniques profondes, mutations du promoteur...) ou alors encore l'existence de gènes non identifiés comme impliqués dans la pathologie.

3. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ansley, S. J., J. L. Badano, *et al.* **Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome.** *Nature* 2003

Arnaiz O, Cohen J, Tassin AM, Koll F. **Remodeling Cildb, a popular database for cilia and links for ciliopathies.** *Cilia.* 2014

Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flintner FA. **New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey.** *J. Med. Genet.* 1999.

SYNDROME DE BARDET-BIEDL

Référence : **ANPGM_132**Numéro de version : **2.0**

Chiang, A. P., D. Nishimura, *et al.* **Comparative genomic analysis identifies an ADPribosylation factor-like gene as the cause of Bardet-Biedl syndrome (BBS3).** *Am J Hum Genet* 2004.

Forsythe E and Beales PL. **Bardet-Biedl syndrome.** *Eur. J. Hum. Genet.* 2013.

Inglis, P. N., K. A. Boroevich, *et al.* **Piecing together a cilium.** *Trends Genet* 2006.

Kim, J. C., J. L. Badano, *et al.* **The Bardet-Biedl protein BBS4 targets cargo to the pericentriolar region and is required for microtubule anchoring and cell cycle progression.** *Nature Genetics* 2004.

Li, J. B., J. M. Gerdes, *et al.* **Comparative genomics identifies a flagellar and basal body proteome that includes the BBS5 human disease gene.** *Cell* 2004.

Mykytyn, K., R. F. Mullins, *et al.* **Bardet-Biedl syndrome type 4 (BBS4)-null mice implicate Bbs4 in flagella formation but not global cilia assembly.** *Proc Natl Acad Sci* 2004

Muller J.*, Stoetzel C.*, *et al.* **Identification of 28 novel mutations in the Bardet-Biedl syndrome (BBS) genes: the burden of private mutations in an extensively heterogeneous disease.** *Human Genetics* 2010.

K Mykytyn, *et al.* **Identification of the gene (BBS1) most commonly involved in Bardet-Biedl syndrome, a complex human obesity syndrome.** *Nature Genetics* 2002.

Redin C., *et al.* **Targeted high-throughput sequencing for diagnosis of genetically heterogeneous diseases: efficient mutation detection in Bardet-Biedl and Alstrom Syndromes.** *Journal of Medical Genetics* 2012.

Rosenbaum, J. L. and G. B. Witman. **Intraflagellar transport.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002.

Schaefer E. *et al.* **Mutations in SDCCAG8/NPHP10 Cause Bardet-Biedl Syndrome and Are Associated with Penetrant Renal Disease and Absent Polydactyly.** *Mol. Syndromology* 2011.

Schaefer E.*, Lauer J.*, *et al.* **Mesoaxial Polydactyly is a Major Feature in Bardet-Biedl Syndrome (BBS) patients with LZTFL1 (BBS17) Mutations.** *Clinical Genetics* 2013.

Silflow, C. D. and P. A. Lefebvre. **Assembly and motility of eukaryotic cilia and flagella. Lessons from Chlamydomonas reinhardtii.** *Plant Physiol* 2001

Slavotinek A. and Beales P. **Clinical utility gene card for: Bardet-Biedl syndrome.** *Eur J Hum Genet.* 2011.

Stoetzel C*, Laurier V*, Davis EE*, Muller J*, *et al.* **BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus.** *Nature Genetics* 2006.

4. NOMBRE DE PATIENTS ANALYSES PAR AN ET COTATION DE L'ANALYSE

Le nombre moyen de patients avec BBS étudiés par an au niveau national est de ~100.

Les cotations pour les stratégies diagnostiques proposées sont les suivantes :

- Stratégie initiale BHN1140
- Stratégie initiale prénatale B700
- Forfait séquençage haut débit (NGS) >20 kb et <100 kb (cas index) soit la cotation N351 dans le cas du séquençage uniquement des 21 gènes BBS
- Forfait séquençage haut débit (NGS) >100 kb et <500 kb (cas index) soit la cotation N352 dans le cas du séquençage des 21 gènes BBS et des gènes de pathologies chevauchantes telles que les syndromes d'Alström, de Meckel, de Joubert, de Senior Loken et les néphronophtises (>40 gènes)



SYNDROME DE BARDET-BIEDL

Référence : **ANPGM_132**

Numéro de version : **2.0**

5. LABORATOIRES EFFECTUANT LE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

Dr Jean MULLER
Laboratoire de Diagnostic Génétique
Hôpital Universitaire de Strasbourg
1 Place de l'hôpital
67000 STRASBOURG Cedex
jean.muller@chru-strasbourg.fr



www.chru-strasbourg.fr

LES HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
 Laboratoires de Diagnostic Génétique, UF de Génétique Moléculaire (UF1421)
 NOUVEL HOPITAL CIVIL
 1, place de l'Hôpital 67091 STRASBOURG Cedex
 ☎ : 03 69 55 07 77/ 03 69 55 07 78/ 03 69 77 55 07 79 - Fax : 03 69 55 18 94

Responsable de service : Prof. J. CHELLY

Identité du sujet prélevé (étiquette) Nom : Prénom : Date de naissance: Sexe <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Nom du médecin :	Hôpital :	Préleveur :
	Signature :	Service :	Téléphone :
		Téléphone :	Date :
		Date d'envoi :	Heure

ETUDE MOLECULAIRE DU SYNDROME DE BARDET BIEDL/ALSTRÖM
 Formulaire à faire remplir par le médecin prescripteur et à joindre à tout prélèvement sanguin/ADN

Sujet prélevé : <input type="checkbox"/> atteint <input type="checkbox"/> non atteint SUSPICION : BBS <input type="checkbox"/> ALMS <input type="checkbox"/> AGE (CONSULTATION) : FAMILLE/INDIVIDU CONNU ? : <input type="checkbox"/> OUI, dans notre laboratoire Nom Famille de référence : <input type="checkbox"/> OUI, dans un autre laboratoire (lequel ?) <input type="checkbox"/> NON	Arbre généalogique Origine géographique : Mère : Père : Consanguinité : <input type="checkbox"/> OUI (préciser sur l'arbre) <input type="checkbox"/> NON
--	--

ANTENATAL					
Polydactylie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Hydroméetrocolpos :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Hyperéchogénicité rénale:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Cardiopathie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
<i>Situs inversus</i> :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Autres :		

ANOMALIES OPHTALMOLOGIQUES					
Rétinopathie pigmentaire :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Nystagmus:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Atteinte maculaire :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Photophobie:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
ERG :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Autres :		
Si oui, résultats :			Age de la baisse de l'acuité visuelle :		

EVALUATION STATURO PONDERAL					
Obésité:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Poids:(DS), Taille :(DS)		
Indice de Masse Corporelle :			Retard de croissance :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Age de début :			Avance staturale:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
			Déficit GH:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

ANOMALIES DES EXTREMITES					
Polydactylies :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Brachydactylie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Mains : <input type="checkbox"/>		Pieds : <input type="checkbox"/>	Syndactylie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Postaxiale : <input type="checkbox"/>		Mésosaxiale : <input type="checkbox"/>	Préaxiale : <input type="checkbox"/>	Autres :	

DEVELOPEMENT psycho moteur		Retard de langage :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
Troubles cognitifs :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Lenteur d'idéation :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Légers :	<input type="checkbox"/> Modérés :	<input type="checkbox"/> Sévères :	Retard de développement moteur :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Difficultés d'apprentissages :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Ataxie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
FONCTION RENALE		Echographie rénale :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
Atteinte rénale :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Dysplasie rénale :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Défaut [C] urine:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Reins polykystiques :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Insuffisance rénale :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Polyurie-polydypsie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Atteinte tubulaire: <input type="checkbox"/>	Atteinte glomérulaire: <input type="checkbox"/>	Autres :			
ANOMALIES UROGENITALES		Cryptorchidie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
Hypogonadisme :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Hydroméocolops :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
micropenis : <input type="checkbox"/>	microtestis : <input type="checkbox"/>	Aménorrhée :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
Hyperandrogénie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Anomalies des voies urinaires :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Retard pubertaire :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Préciser :		
		Autres :			
ANOMALIES ORL		Asthme :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
Surdité :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Insuffisance respiratoire:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
perception : <input type="checkbox"/>	transmission : <input type="checkbox"/>	Fibrose pulmonaire:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
Infection à répétitions :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Précisez :		
ANOMALIES CARDIAQUES		Anomalie cardiaque congénitale :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
Cardiomyopathie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	préciser :		
dilatée : <input type="checkbox"/>	hypertrophique : <input type="checkbox"/>	restrictive : <input type="checkbox"/>	<i>Situs inversus</i> :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Age au diagnostic :		Autre :			
TROUBLES METABOLIQUES/ENDOCRINIENS:		Hypothyroïdie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
Intolérance au glucose :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Dyslipidémie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Diabète :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	préciser :		
Type I : <input type="checkbox"/>	Type II : <input type="checkbox"/>	HTA:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
Age de début :					
Atteinte hépatique:		Atteinte digestive:			
Fibrose hépatique :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Maladie de Hirschprung :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Insuffisance hépato cellulaire :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON			
Autres :					