



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 109/15

LE SYNDROME DE KABUKI

(A propos de 06 cas et revue de la littérature)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/05/2015

PAR

Mr. ALAMI MARKTANI ABDESLAM

Né le 21 Octobre 1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Syndrome génétique - Dysmorphie faciale - Coussinets pulpaire - Retard mental
Hétérogénéité - Multidisciplinaire

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA..... PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie

Mme. CHAOUKI SANA..... RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie

M. OULDIM KARIM..... } JUGES
Professeur agrégé de Génétique

Mme. ABOURAZZAK SANA..... }
Professeur agrégé de Pédiatrie

SOMMAIRE

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| INTRODUCTION..... | 7 |
| OBSERVATIONS CLINIQUES..... | 9 |
| Observation clinique 1 | 10 |
| Observation clinique 2 | 15 |
| Observation clinique 3 | 20 |
| Observation clinique 4 | 24 |
| Observation clinique 5 | 28 |
| Observation clinique 6 | 32 |
| Tableau récapitulatif | 36 |
| DISCUSSION | 37 |
| I. HISTORIQUE | 38 |
| II. EPIDEMIOLOGIE | 41 |
| III. GENETIQUE..... | 42 |
| IV. ETUDE CLINIQUE | 49 |
| V. ETUDE PARACLINIQUE..... | 68 |
| VI. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS | 71 |
| VII. PRISE EN CHARGE | 73 |
| VIII. CONSEIL GENETIQUE | 84 |
| IX. PRONOSTIC | 85 |
| CONCLUSION | 86 |
| RESUMES..... | 88 |
| BIBLIOGRAPHIE | 92 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|--------------|---|
| KMT2D | : Lysine (K)–Specific Methyltransferase 2D. |
| ADN | : Acide désoxyribonucléique. |
| BOR | : Branchio–oto–rénal. |
| del | : Délétion. |
| DS | : Déviations standards. |
| ETT | : Echocardiographie transthoracique. |
| EEG | : Electroencéphalographie. |
| Hb | : Hémoglobine. |
| Hz | : Hertz. |
| GH | : Hormone de croissance. |
| FSH | : Hormone folliculo–stimulante. |
| LH | : Hormone lutéinisante. |
| CGH | : Hybridation génomique comparative. |
| IRM | : Imagerie par résonance magnétique. |
| IVG | : Interruption volontaire de la grossesse. |
| KDM6A | : Lysine (K)–Specific Demethylase 6A. |
| MLL2 | : Mixed–lineage leukemia protein 2. |
| (M) | : Moyenne. |
| OMC | : Otite moyenne chronique. |
| ORL | : Oto–rhino–laryngologie. |
| PC | : Périmètre crânien. |
| PNB | : Polynucléaires basophiles. |
| PNE | : Polynucléaires éosinophiles. |
| PNN | : Polynucléaires neutrophiles. |
| TDM | : Tomodensitométrie. |

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Conférence japonaise de dysmorphologie.

Figure 2 : Représentation schématique du gène KMT2D, de sa protéine et des différents types de mutations retrouvées au niveau de ce gène.

Figure 3–4 : Sourcils arqués avec élargissement des fentes palpébrales.

Figure 5–6 : Oreilles proéminentes et décollées avec hypoplasie de l'anthélix.

Figure 7–8 : Elargissement de la racine et de la base du nez avec une columelle courte.

Figure 9 : Béance antérieure avec dysplasie des incisives centrales inférieures et absence des incisives latérales inférieures.

Figure 10 : Coussinets pulpaire.

Figure 11–12 : Absence et atténuation des plis de flexion en regard de l'articulation interphalangienne distale du 3^{ème} et 4^{ème} doigts.

Figure 13 : Luxation congénitale de la hanche gauche sur une radiographie du bassin de face.

Figure 14 : Brachydactylie du 5^{ème} doigt sur une radiographie de la main droite de face.

Figure 15 : Clinodactylie du 5^{ème} doigt sur une radiographie de la main droite de face.

Figure 16 : Kyste arachnoïdien de la citerne quadrijumelle avec dérivation kysto-péritonéale sur une coupe transversale de TDM cérébrale.

Figure 17 : Pachygyrie sur une coupe axiale en séquence T2 d'IRM cérébrale.

Figure 18–19 : Dilatation de la veine de Galien sur une coupe axiale (gauche) et une coupe sagittale (droite) en séquence T2 d'IRM cérébrale.

Figure 20 : Hypoplasie vermienne avec élargissement du 4^{ème} ventricule sur une coupe sagittale d'IRM cérébrale.

Figure 21 : Electroencéphalographie du sommeil objectivant des pointes ainsi que des pointes multiples au niveau des régions temporales et occipitales de manière asynchrone avec un rythme de fond modérément ralenti.

Figure 22 : Electroencéphalographie ictale objectivant des pointes biphasiques rythmiques bilatérales suivies par une onde lente au niveau frontal.

Figure 23 : Electroencéphalographie du sommeil objectivant une hypersarythmie.

Figure 24 : Dilatation vestibulaire droite sur une coupe transversale de TDM cérébrale.

Figure 25 : Aplasie cochléaire bilatérale sur une coupe transversale de TDM cérébrale.

Figure 26 : Coarctation aortique objectivée par une TDM avec injection du produit de contraste.

Figure 27 : Atrésie mitrale objectivée par une échocardiographie transthoracique.

Figure 28 : Coupe transversale de TDM abdominale avec injection de produit de contraste, objectivant au niveau de l'espace rétro-péritonéal gauche une masse surrénalienne hétérogène avec prise de contraste, correspondant à un neuroblastome.

Figure 29 : Etude microscopique réalisée au niveau du gyrus dentelé objectivant la présence de jeunes neurones chez les souris normales (gauche) et leur absence chez les souris atteintes (droite).

Figure 30 : Représentation schématique de mécanismes de régulation épigénétique.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Pourcentage de patients porteurs des mutations du gène MLL2.

Tableau 2 : Les différents types de mutation du gène MLL2.

Tableau 3 : Les mutations autosomiques associées au syndrome de Kabuki.

Tableau 4 : Les mutations gonosomiques associées au syndrome de Kabuki.

Tableau 5 : Pourcentage des principaux signes cliniques chez les patients atteints du syndrome de Kabuki.

Tableau 6 : Modalités de suivi des patients atteints du syndrome de Kabuki depuis la naissance jusqu'à l'âge de 5 ans.

Tableau 7 : Modalités de suivi des patients atteints du syndrome de Kabuki depuis l'âge de 6 ans jusqu'à l'âge de 12 ans.

Tableau 8 : Modalités de suivi des patients atteints du syndrome de Kabuki depuis l'âge de 13 ans jusqu'à l'âge de 18 ans.

INTRODUCTION

Le syndrome de Kabuki, également appelé syndrome de Niikawa–kuroki est une affection génétique rare décrite pour la première fois en 1981 par deux médecins japonais du même nom.

Ce syndrome a été baptisé ainsi en raison des caractéristiques faciales des sujets atteints qui sont évocatrices des masques du maquillage kabuki utilisés dans le théâtre antique japonais.

Les gènes en cause sont toujours en cours d'étude d'où le rôle de l'examen clinique dans le diagnostic, ce dernier repose sur la présence de deux critères majeurs qui sont la dysmorphie crânio–faciale et le retard de développement mental.

Le spectre clinique est large et variable ce qui impose la réalisation d'un bilan malformatif et la prise en charge par une équipe multidisciplinaire.

Le pronostic est favorable et dépend surtout des complications cardiaques et immunologiques.

A partir d'une étude rétrospective menée sur six patients atteints du syndrome de Kabuki, colligés aux services de pédiatrie et de génétique médicale du CHU HASSAN II sur une période de 5 ans (2009–2014), et d'une revue de littérature, nous allons décrire les principales caractéristiques de cette pathologie génétique rarissime.

OBSERVATIONS

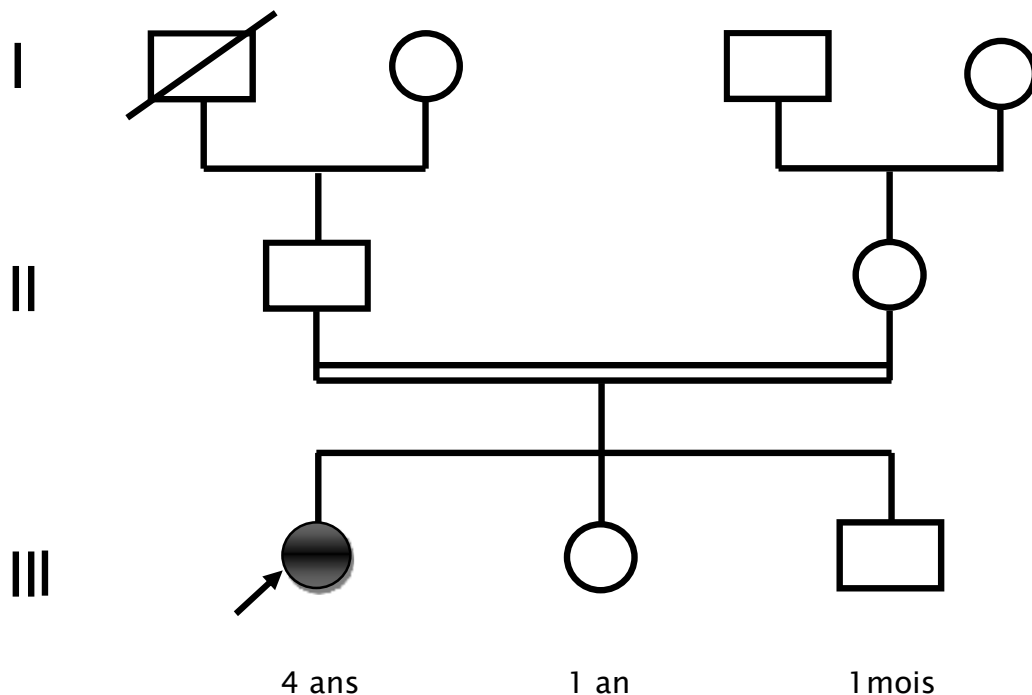
CLINIQUES

OBSERVATION 1 :

Il s'agit d'A.W, patiente âgée de 4 ans, aînée d'une fratrie de 3, non scolarisée, issue d'un mariage consanguin. Le père, âgé de 42 ans, est fonctionnaire et la mère, âgée de 25 ans, est femme au foyer.

Elle consulte pour des crises convulsives myocloniques associées à un syndrome dysmorphique et ayant comme antécédents une souffrance néonatale secondaire à une infection néonatale, un retard des acquisitions psychomotrices du langage ainsi qu'une otite moyenne gauche chronique.

❖ Arbre généalogique :



❖ Examen physique :

Examen général :

- Périmètre crânien : 49cm (M)
- Poids : 17 Kg (M)
- Taille : 100 cm (M)

Signes dysmorphiques :

- implantation frontale basse des cheveux
- sourcils arqués
- grandes fentes palpébrales
- éversion des paupières inférieures
- strabisme convergent de l'œil droit
- lèvre supérieure fine avec lèvre inférieure charnue
- brachydactylie bilatérale
- présence des coussinets pulpaire
- anomalies de la dentition : incisives supérieures espacées, mal implantées avec des canines supérieures de forme conique.

Examen neurologique :

Retard global du développement

Examen ostéo-articulaire :

Hyperlaxité articulaire

Examen Otologique :

Otite moyenne gauche cholestéatomateuse

Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

❖ Examens de biologie moléculaire :

Mutation du gène MLL2 de type délétion : c.16489_16491delATC

❖ Examens biologiques :

Sans particularités.

❖ Examens radiologiques :

- IRM des rochers : otite chronique gauche cholestéatomateuse avec lyse antro-atticale et dislocation de la chaîne ossiculaire sans anomalie de la cochlée et des canaux semi-circulaires.
- Echographie doppler transthoracique : ostium secundum large avec dilatation des cavités droites et hypertension artérielle pulmonaire modérée.

❖ Electroencéphalogramme :

Présence de quelques pointes occipitales bilatérales ainsi que des bouffées de pointes lentes en occipital à 6 Hz.

❖ Traitement :

- Antiépileptique
- Rééducation orthophonique
- Tympanoplastie gauche

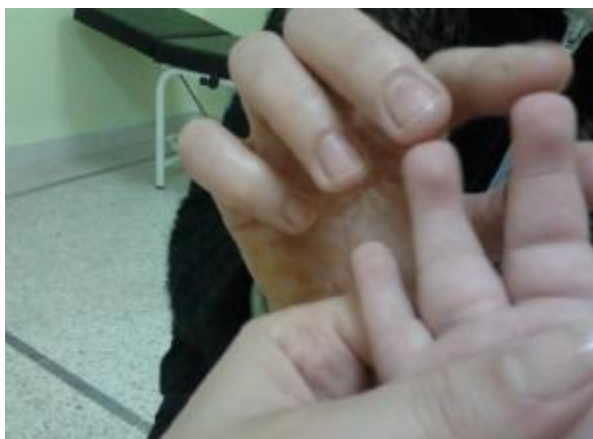
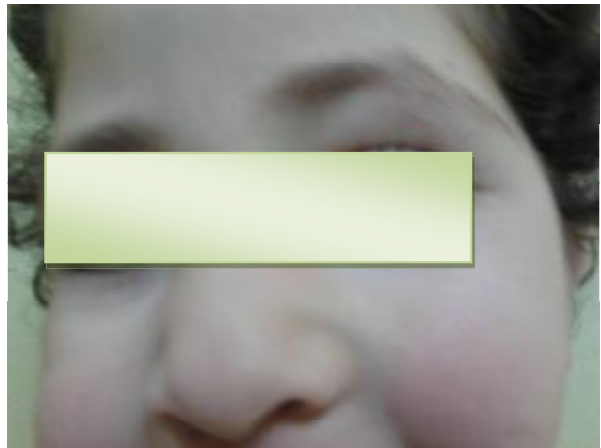
❖ En résumé :

- A.W, âgée de 4 ans, issue d'un mariage consanguin
- Antécédents de souffrance néonatale sur infection néonatale et de retard des acquisitions psychomotrices du langage
- Admise pour crises convulsives myocloniques et syndrome dysmorphique
- Taille : (M) Poids : (M) PC : (M)
- Dysmorphie faciale associée à des coussinets pulpaire
- Retard global de développement
- Mutation de type délétion du gène MLL2
- Communication inter-auriculaire : ostium secundum large
- Otite moyenne gauche chronique cholestéatomateuse
- EEG : quelques pointes occipitales bilatérales ainsi que des bouffées de pointes lentes en occipital à 6 Hz

❖ Evolution :

Retard de croissance : taille égale à 116 cm (-2 DS) à 8,5 ans.

❖ Illustrations :



OBSERVATION 2:

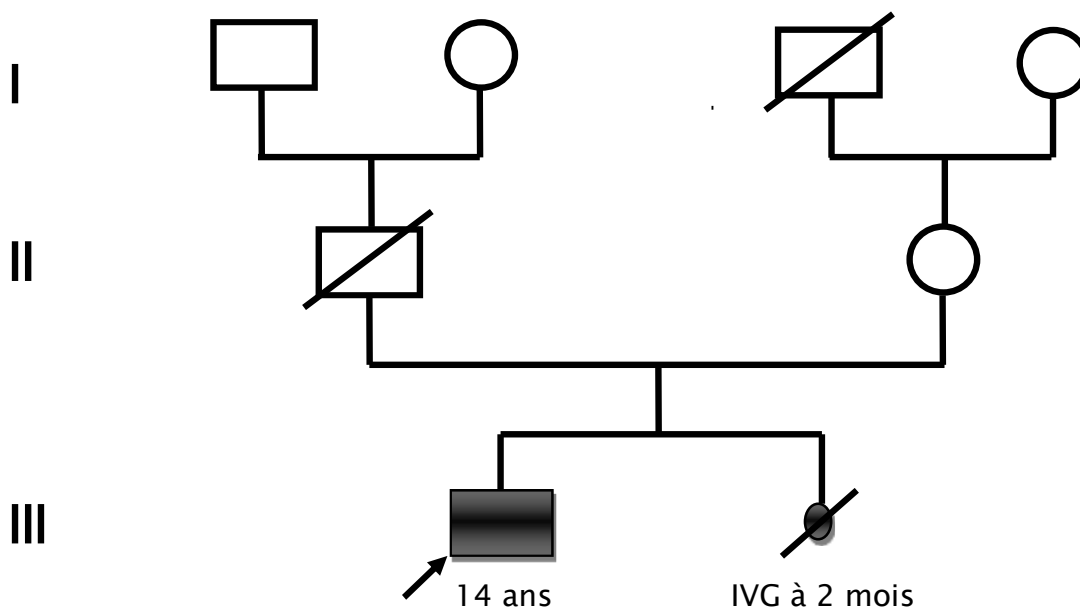
Il s'agit d'A.I.A, patient âgé de 14 ans, enfant unique, issu d'un mariage non consanguin. La mère, âgée de 42 ans, est femme au foyer et le père, décédé à l'âge de 45 ans des suites d'un cancer de la vessie, fut militaire de profession.

Il consulte pour un retard mental avec des difficultés scolaires (4^{ème} année du primaire) et ayant comme antécédents un retard des acquisitions psychomotrices avec un langage réduit à quelques mots à l'âge de 4 ans, des crises convulsives généralisées depuis l'âge de 1 an ayant régressé 4 ans plus tard sous traitement, un retard scolaire, ainsi qu'une avancée staturale en rapport avec une puberté précoce.

❖ Mensurations à la naissance :

- Périmètre crânien : 38 cm
- Poids : 4 kg 500 g
- Taille : 50 cm

❖ Arbre généalogique :



❖ Examen Physique :

Examen général :

- Périmètre crânien : 57 cm (M)
- Poids : 60 Kg (+1 DS)
- Taille : 165 cm (+1 DS)

Signes dysmorphiques :

- grandes fentes palpébrales
- macroglossie
- écartement mamelonnaire
- pli palmaire transverse gauche

Examen neurologique : Retard mental

Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

❖ Examens de biologie moléculaire :

Absence de Mutation du gène MLL2 et KDM6A

❖ Examens biologiques :

➤ Numération de la formule sanguine :

Hb : 12,6g/dl

Plaquettes : 295000/mm³

Leucocytes : 3700/mm³

PNN : 895/mm³

PNE : 137/mm³

PNB : 26/mm³

Lymphocytes : 1721/mm³

Monocytes : 921/mm³

➤ Hormonal :

Cortisol sanguin : 239,1 mmol/l (matin)

Cortisol sanguin : 147 mmol/l (soir)

FSH : 4,21 mUI/ml

LH : 1,41 mUI/ml

Testostérone : > 15ng/ml

❖ **Examens Radiologiques :**

➤ Age osseux : 12 ans 6 mois

(âge chronologique : 12 ans 6mois)

➤ Echographie abdominale : normale

➤ IRM cérébrale : normale

❖ **Examen ophtalmologique :**

Lampe à fente : normal

❖ **Examen otologique :**

➤ Otoscopie : normale

➤ Audiométrie : normale

❖ **Electroencéphalogramme :**

Présence de bouffées de pointes bifrontales prédominantes à gauche.

❖ Traitement :

- Antiépileptique
- Rééducation orthophonique

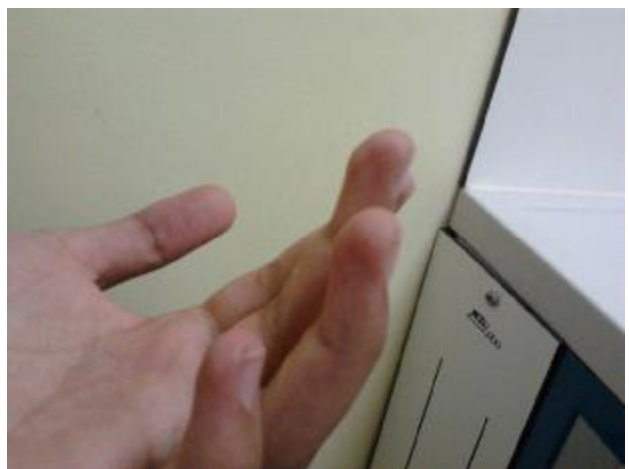
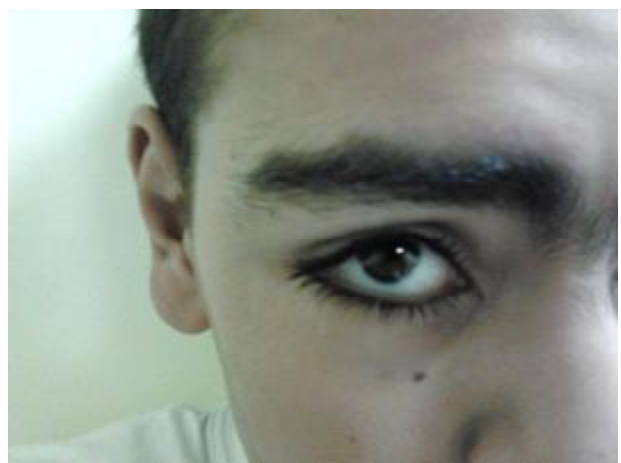
❖ En résumé :

- A.I .A, âgé de 14 ans
- Antécédents de crises convulsives généralisées depuis l'âge de 1 an et d'une puberté précoce
- Admis pour retard mental et syndrome dysmorphique
- Taille : +1 DS
- Poids : +1 DS
- Dysmorphies faciale et palmaire gauche
- Absence de mutation du gène MLL2 et KDM6A
- Neutropénie
- Bilan radiologique, ophtalmologique, otologique : normaux
- Electroencéphalogramme : nombreuses bouffées de pointes bifrontales prédominantes à gauche.

❖ Evolution

- Disparition des crises épileptiques

❖ Illustrations :

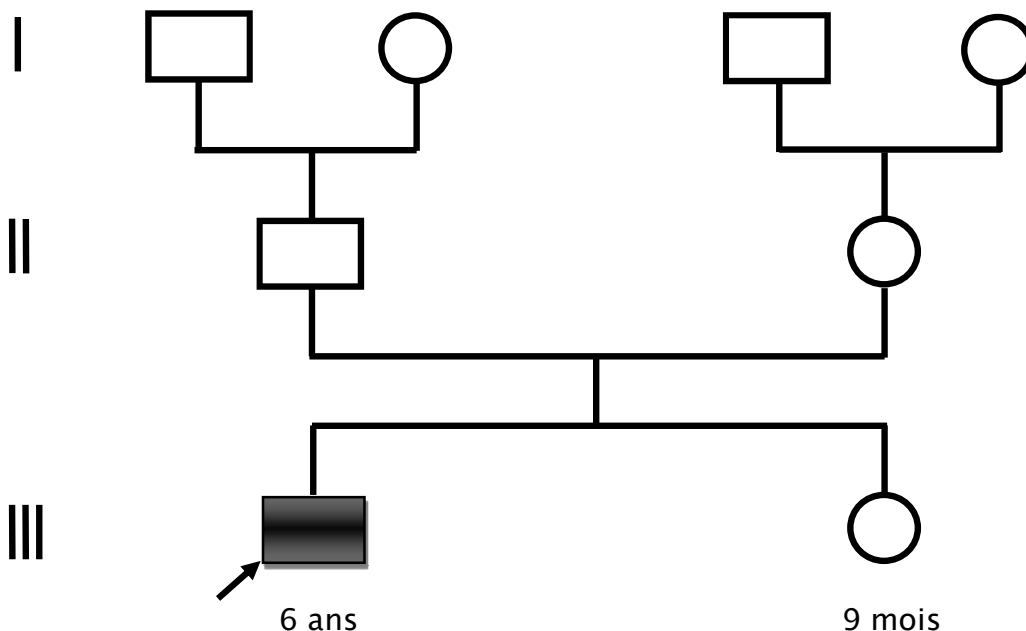


OBSERVATION 3:

Il s'agit de N.Y, patient âgé de 6 ans, aîné d'une fratrie de deux, non scolarisé, issu d'un mariage non consanguin. La mère, âgée de 29 ans, est femme au foyer et le père, âgé de 50 ans, est musicien de profession.

Il consulte pour un retard mental associé à une dysmorphie faciale et ayant comme antécédents une hospitalisation au premier jour de sa vie pour une souffrance néonatale secondaire à une infection materno-fœtale, un retard des acquisitions psychomotrices (premiers pas à 16 mois et acquisition des premiers mots à 18 mois) ainsi qu'une hypertrophie des végétations adénoïdes pour laquelle il a été opéré à l'âge de quatre ans.

❖ Arbre généalogique :



❖ Examen physique :

Examen général :

- Poids : 19 kg (M)
- Taille : 110 cm (M)
- Périmètre crânien : 53cm (M)

Signes dysmorphiques :

- sourcils arqués
- grandes fentes palpébrales
- éversion des paupières inférieures aux extrémités latérales
- élargissement de la base du nez
- oreilles proéminentes
- lèvre supérieure fine et lèvre inférieure charnue
- absence des incisives latérales supérieures
- coussinets pulpaire

Examen neurologique :

- Retard mental léger
- Trouble du comportement de type agressivité avec difficultés de concentration

Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

❖ Etude génétique :

L'étude des gènes MLL2 et KDM6A est en cours.

❖ Examens radiologiques :

TDM cérébrale : plages hypodenses cortico-sous corticales frontales bilatérales et pariétale supérieure gauche d'allure séquelle.

❖ Electroencéphalogramme :

Normal

❖ Examens biologiques :

Sans particularités.

❖ Traitement :

Rééducation orthophonique

❖ En résumé :

- N.Y, âgé de 6 ans
- Antécédents de souffrance néonatale sur infection materno-fœtale, de retard des acquisitions psychomotrices ainsi qu'une adénoïdectomie à l'âge de 4 ans.
- Admis pour retard mental et syndrome dysmorphique
- Taille : (M) Poids : (M) PC : (M)
- Dysmorphie faciale avec coussinets pulpaire et absence des incisives latérales supérieures.
- Etude génétique en cours
- TDM cérébrale : lésions frontales bilatérales et pariétale gauche d'allure séquellaire.
- EEG normal.

❖ Evolution :

- Absence de retard de croissance
- Persistance des difficultés de concentration.

❖ **Illustrations :**

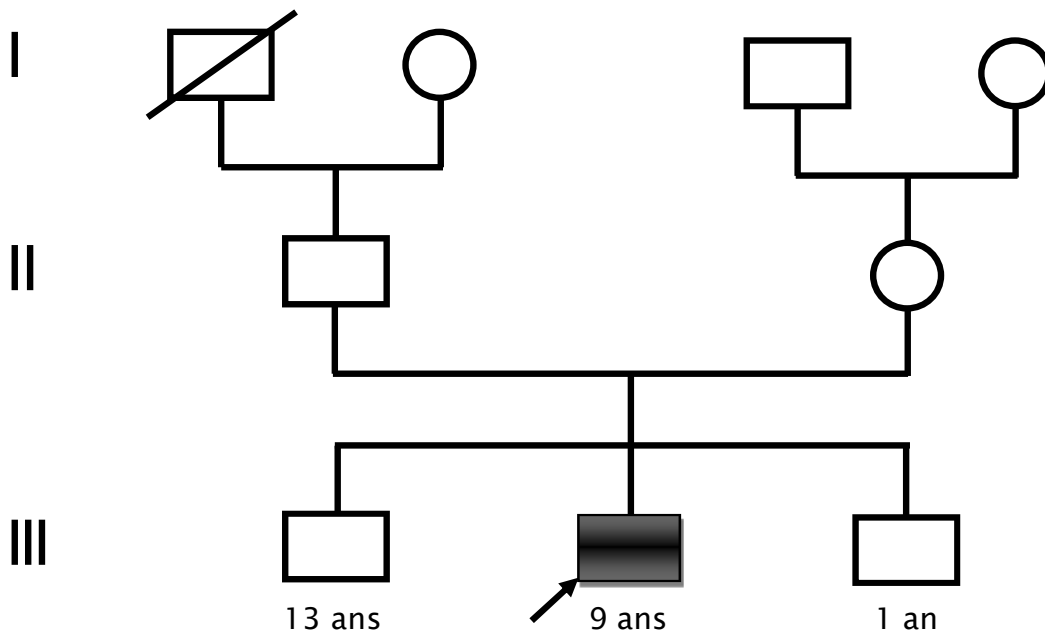


OBSERVATION 4 :

Il s'agit de M.A, patient âgé de 9 ans, deuxième d'une fratrie de 3, scolarisé, issu d'un mariage non consanguin. Le père, âgé de 44 ans, est militaire et la mère, âgée de 35 ans, est femme au foyer.

Il consulte pour des crises épileptiques associées à un syndrome dysmorphique ainsi qu'un retard de développement et ayant comme antécédents des crises convulsives généralisées en période néonatale en plus d'un retard des acquisitions psychomotrices (marche à 2 ans et langage réduit à quelques mots à 3 ans).

❖ Arbre généalogique :



❖ Examen physique :Examen général :

- Périmètre crânien : 54 cm (M)
- Poids : 30 Kg (+0,5DS)
- Taille : 134 cm (+0,5DS)

Signes dysmorphiques :

- sourcils arqués
- grandes fentes palpébrales
- éversion de la paupière inférieure
- oreilles décollées avec implantation basse
- lèvre supérieure fine et lèvre inférieure charnue
- clinodactylie du cinquième doigt de la main droite

Examen neurologique :

- Retard mental
- Trouble du comportement de type agressivité

Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

❖ Examens de biologie moléculaire :

Mutation du gène MLL2 de type délétion : c.2283_2309del27

❖ Examens biologiques :

Sans particularités

❖ Examens radiologiques :

- TDM cérébrale : normale
- Echographie cardiaque : normale

❖ Examen ophtalmologique :

Lampe à fente : normale

❖ Electroencéphalogramme :

Tracé très aigu asymétrique

❖ Traitement :

- Antiépileptique
- Rééducation orthophonique

❖ En résumé :

- M.A, âgé de 9 ans
- Antécédents de crises convulsives en période néonatale et de retard des acquisitions psychomotrices.
- Admis pour syndrome dysmorphique, crises convulsives et retard de développement.
- Taille : (+0,5DS) Poids : (+0,5DS) PC : (M)
- Dysmorphie faciale et clinodactylie du cinquième doigt de la main droite.
- Retard mental
- Mutation de type délétion du gène MLL2
- Bilan radio-biologique normal
- EEG : tracé très aigu asymétrique

❖ Evolution :

- Absence de retard de croissance
- Disparition des crises épileptiques

❖ Illustrations :

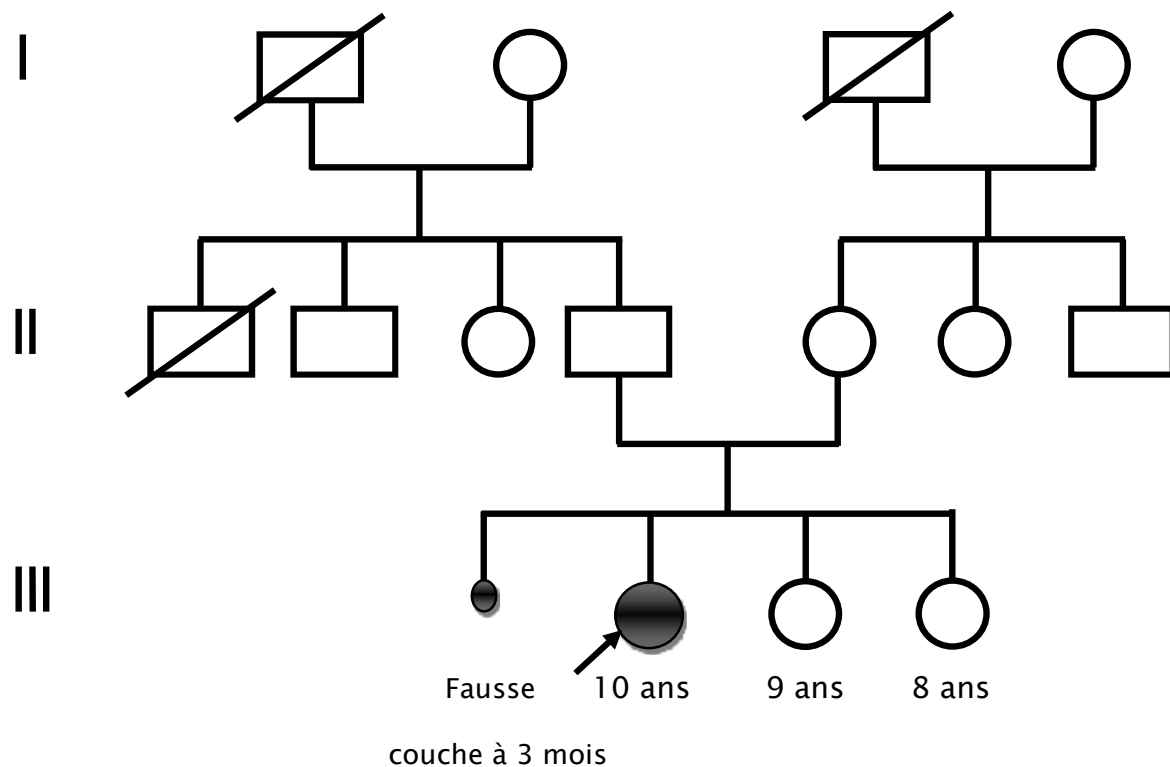


OBSERVATION 5 :

Il s'agit de B.Y, patiente âgée de 10 ans, aînée d'une fratrie de 3, scolarisée en première année du primaire, issue d'un mariage non consanguin. Le père, âgé de 48 ans, est militaire et la mère, âgée de 32 ans, est femme au foyer.

Elle consulte pour un retard mental et n'a aucun antécédent pathologique notable (début de la marche et de la parole à 1 an).

❖ Arbre généalogique :



❖ Examen physique :

Examen général :

- Poids : 29 kg (M)
- Taille : 140 cm (M)
- Périmètre crânien : 49 cm (-2 DS)

Signes dysmorphiques :

- microcéphalie
- hypertélorisme
- éversion de la paupière inférieure
- hypoplasie des lobules des deux oreilles
- nez aplati
- phyltrum court
- macrostomie
- coussinets pulpaire au niveau des deux mains
- clinodactylie bilatérale

Examen neurologique :

- Retard mental
- Troubles du comportement de type agressivité et agitation

Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

❖ Examens de biologie moléculaire :

Mutation du gène MLL2 de type substitution : c.4694-4A>G

❖ Examens biologiques :

Sans particularités

❖ Examens radiologiques :

- IRM cérébrale : normale
- Echographie doppler transthoracique : normale
- Echographie abdominale : normale

❖ Traitement :

Rééducation orthophonique

❖ En résumé :

- B.Y, âgée de 10 ans
- Sans antécédents pathologiques notables
- Admise pour retard mental
- T : (M) P : (M) PC : (-2DS)
- Dysmorphie faciale, coussinets pulpaire et clinodactylie bilatérale
- Mutation du gène MLL2 de type substitution
- Bilan radio-biologique sans particularités.

❖ Evolution :

- Absence de retard de croissance

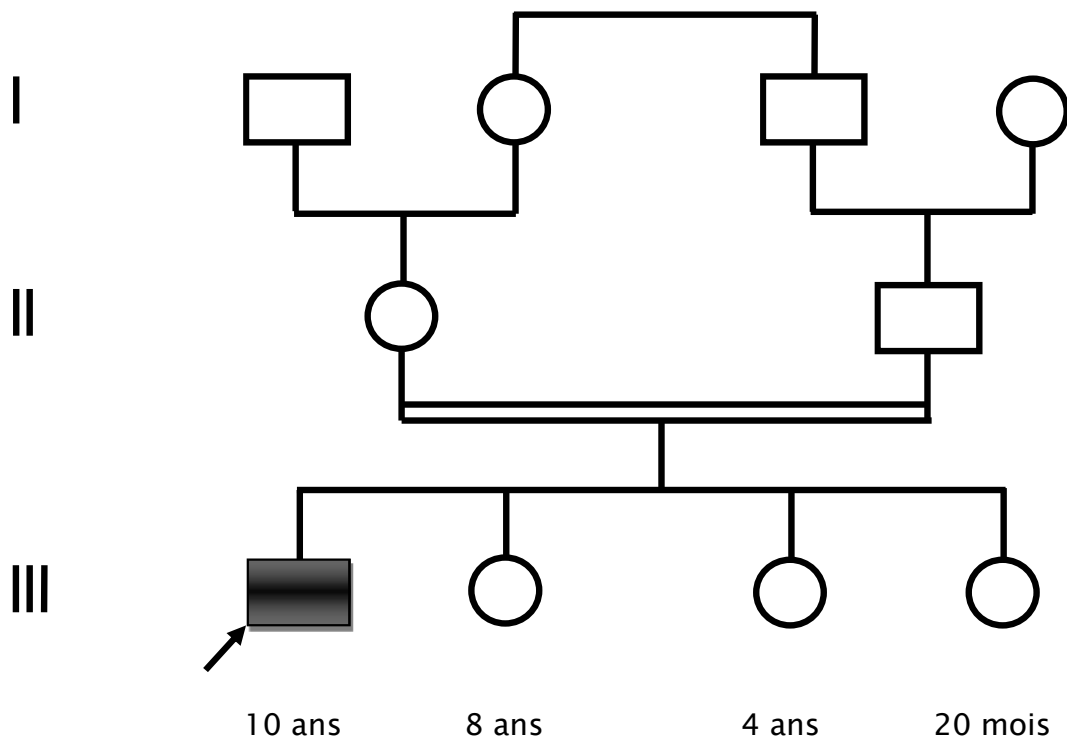
❖ Illustrations :



Observation 6 :

Il s'agit de N.B, patient âgé de 10 ans, aîné d'une fratrie de 4, non scolarisé, issu d'un mariage consanguin du premier degré. La mère, âgée de 30 ans, est femme au foyer et le père, âgé de 40 ans, est commerçant de profession.

Il consulte pour un retard mental associé à un syndrome dysmorphique et ayant comme antécédents des crises convulsives fébriles en période néonatale ainsi qu'un retard des acquisitions psychomotrices (langage réduit à quelques mots à l'âge de 10 ans).

❖ Arbre généalogique :

❖ Examen physique :Examen général :

- Poids : 32 kg (M)
- Taille : 138 cm (M)
- Périmètre crânien : 53 cm (M)

Syndrome dysmorphique :

- sourcils arqués
- grandes fentes palpébrales
- éversion de la paupière inférieure
- lèvre supérieure fine et lèvre inférieure charnue
- coussinets pulpaire

Examen neurologique :

Retard mental avec un langage réduit.

Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

❖ Etude génétique :

L'étude des gènes MLL2 et KDM6A est en cours.

❖ Examens biologiques :

Sans particularités.

❖ Examens radiologiques :

Sans particularités

❖ Traitement :

Rééducation orthophonique.

❖ En résumé :

- N.B, âgé de 10 ans
- Antécédents de crises convulsives néonatales et de retard des acquisitions psychomotrices.
- Admis pour retard mental et syndrome dysmorphique
- Taille: (M) Poids: (M) PC : (M)
- Dysmorphie faciale et coussinets pulpaire
- Retard mental
- Etude génétique en cours
- Bilan radio-biologique normal

❖ Evolution :

Absence de retard de croissance

❖ **Illustrations :**



TABLEAU RECAPITULATIF :

| Norm | Age | Motif de consultation | Taille | Poids | Dysmorphie | Signes neurologiques | Signes associés | Examens complémentaires | | | Traitement | |
|---------|--------------|--|-------------------|------------------|------------|--|---|-------------------------|----------|--|--|---|
| | | | | | | | | Génétique | Biologie | Radiologie | | Autres |
| A, I, A | 14ans 1/2 | Retard mental | 165cm (+2DS) | 63kg (-1,5DS) | + | Déficiência mentale | Puberté précoce | Absence de mutations | PNN ↗ | Normale | EEG : bouffées de pointes bifrontales prédominantes à gauche | Rééducation orthophonique |
| A, W | 4ans | Crises convulsives + Syndrome dysmorphique | 99cm (M) | 16kg (M) | ++ | -Déficiência mentale -Crises myocloniques | -Hyperlaxité articulaire -Otorrhée gauche -Retard de croissance | Mutation du gène MLL2 | Normale | -ETT : CIA de type ostium secundum -IRM rochers : OMC gauche cholestéatoma- -teuse TDM cérébrale: plaques hypodenses cortico-sous corticales frontales d'allure séquellaire | EEG : Quelques pointes occipitales bilatérales | -Antiépileptique -Rééducation orthophonique -Tympaanoplastie gauche |
| N, Y | 6 ans | Retard mental + Syndrome dysmorphique | 110cm (M) | 19kg (M) | ++ | Déficiência mentale | -Végétations adénoïdes -Agressivité | en cours | Normale | | EEG : normal | Rééducation orthophonique Adénoïdectomie |
| M, A | 9ans | Crises convulsives + Syndrome dysmorphique | 134cm (+0,5DS) | 30kg (+0,5DS) | ++ | -Déficiência mentale -Crises convulsives généralisées | Agressivité | Mutation du gène MLL2 | Normale | Normale | EEG : tracé très pointu asymétrique | -Antiépileptique -Rééducation orthophonique |
| B, Y | 10ans | Retard mental | 136cm (M) | 28kg (M) | + | Déficiência mentale | Agressivité | Mutation du gène MLL2 | Normale | Normale | - | Rééducation orthophonique |
| N, B | 10ans 1/2 | Retard mental +Syndrome dysmorphique | 138cm (M) | 32kg (M) | ++ | Déficiência mentale | - | en cours | Normale | Normale | - | Rééducation orthophonique |

NB : les signes dysmorphiques retrouvés : microcéphalie, sourcils arqués, hypertériorisme, grandes fentes palpébrales, éversion de la paupière inférieure, strabisme convergent, oreilles décollées proéminentes, dépression de la pointe du nez, phyltrum court, macrostomie, macroglossie, palais ogival, dentition anormale, brachydactylie, clinodactylie, pli palmaire transverse unique et coussinets pulpaire.

DISCUSSION

I. Historique :



Figure 1: Conférence japonaise de dysmorphologie. [1]

Le syndrome de Kabuki a été décrit pour la première fois en 1981 par deux groupes de médecins japonais indépendants dirigés par Yoshikazu Kuroki et Norio Niikawa.

La première étude, publiée par Niikawa et dont le résultat fut présenté en 1979 à la première conférence japonaise de dysmorphologie à laquelle assistait Kuroki, débuta en 1967 et s'étendit sur une période de 12 ans. Elle a été menée sur un groupe de 5 enfants aux traits physiques similaires.

Dans le but d'affirmer sa découverte d'un nouveau syndrome et à cause des variations phénotypiques chez les patients inclus dans l'étude, Niikawa s'appliqua à éliminer les diagnostics différentiels dont le syndrome de Robinow qui compte parmi ses attributs : éversion de la paupière inférieure, petite taille ainsi que scoliose mais qui fut rejeté vu l'absence de macrocéphalie et de retard mental chez les patients suspectés [2].

Ayant déjà fait face au même syndrome, Kuroki reconnut cette pathologie et présenta l'année suivante à la conférence annuelle de dysmorphologie une étude menée sur deux patients présentant un tableau clinique particulier qui n'était compatible avec aucun syndrome connu. Ce tableau incluait un retard de croissance postnatal, une déficience intellectuelle modérée, une tendance aux infections, des troubles auditifs ainsi qu'une morphologie crânio-faciale distincte [3].

Quant à la cause de cette pathologie, l'absence d'exposition à un agent mutagène ou tératogène commun pendant la grossesse permit à Kuroki d'écartier l'origine environnementale en faveur de l'origine génétique tout en suggérant un mode de transmission autosomique dominant ou lié à l'X, le mode récessif étant exclu en raison de l'absence d'occurrence familiale et de notion de consanguinité.

En se basant sur les résultats de cette étude clinique, Kuroki conclut que ses patients présentaient le même syndrome et par conséquent il identifia une nouvelle affection congénitale.

Un an après, les deux médecins publièrent séparément un article sur cette pathologie dans « the Journal of Pediatrics ».

Les études cliniques ultérieures révélèrent un chevauchement phénotypique entre le syndrome de Kabuki et d'autres pathologies génétiques. En 2008, Utine mena une étude clinique comparative entre des patients atteints de ce syndrome et d'autres porteurs de différentes anomalies chromosomiques. Il souligna d'importants chevauchements cliniques avec la trisomie 10p [4].

En s'appuyant sur cette étude, l'auteur conclut à l'importance de l'analyse chromosomique dans l'élimination des diagnostics différentiels et par conséquent l'identification du syndrome de Kabuki.

Dans la quête de l'étiologie génétique de ce syndrome, Ng mit en évidence en 2010 le rôle du gène MLL2 après avoir procédé au séquençage de l'exome de 10 individus atteints dont 9 étaient porteurs de mutations au niveau de ce gène. Il élargit ensuite le dépistage à 53 patients parmi lesquels 35 portaient cette altération génétique [5].

Cette hypothèse fut confirmée par plusieurs études ultérieures dont celles d'Hannibal ainsi que Paulussen, publiées en 2011 et qui retrouvèrent ces mutations chez plus de 70% des cas étudiés [6,7].

Cependant des études génétiques recherchant d'autres gènes impliqués dans ce syndrome ont été menées en raison des proportions significatives de patients atteints ne présentant pas de mutation détectable du gène MLL2.

Ainsi, des mutations du gène KDM6A furent identifiées par Lederer en 2012 chez 3 patients atteints de ce syndrome qui présentaient des délétions au niveau de ce gène situé dans le chromosome X [8].

A ce jour et malgré ces découvertes, l'étiologie génétique de cette pathologie n'est pas complètement éclaircie vu le nombre croissant de patients n'ayant aucune mutation au niveau de ces deux gènes.

II. Epidémiologie :

Le syndrome de Kabuki a une prévalence estimée à 1/32000 au Japon [9] et à 1/86000 en Australie et Nouvelle Zélande [10]. Et contrairement aux suggestions initiales, il n'est pas cantonné à la population japonaise puisqu'il a été décrit dans divers groupes ethniques incluant américains, européens, arabes, africains et asiatiques avec une prévalence supposée similaire [11]. Au Maroc ce taux est indéterminé vu qu'aucune étude reflétant le profil épidémiologique de cette pathologie n'a été réalisée.

Le nombre global de cas rapportés dans la littérature est d'environ 400 [5]. Il est considéré comme une sous-estimation du nombre réel d'individus atteints en raison des difficultés diagnostic dues à la méconnaissance de cette pathologie [12].

Ce nombre est réparti de manière presque égale entre chaque sexe d'où un sex-ratio égale à peu près à 1 [13].

Les cas observés se présentent sous forme de cas sporadiques ainsi que des cas intrafamiliaux suggérant une transmission autosomique dominante [14].

Quant aux facteurs de risque, les études concernant l'âge paternel sont controversées. Pour certains auteurs le syndrome est associé à un âge paternel avancé (avec une moyenne de 34 ans) alors que d'autres rejettent cette association [5, 15]. La consanguinité est pour sa part exclue puisque son taux n'est pas élevé [13].

Dans notre étude, la moyenne d'âge paternel lors de la naissance des patients est de 36 ans et le taux de consanguinité est de 33 %.

III. Génétique :

Le syndrome de Kabuki se caractérise par une hétérogénéité génétique [8]. Les études menées sur les patients atteints de cette pathologie ont mis en évidence différentes anomalies génétiques intéressant aussi bien les autosomes que les gonosomes et incluant des mutations chromosomiques ainsi que des mutations géniques.

1- Mutations géniques :

1-1 Le gène KMT2D :

La mutation du gène KMT2D (Histone-lysine N methyltransferase 2D) connu aussi sous le nom MLL2 (myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia protein 2) est la cause majeure du syndrome de Kabuki [5].

Ce gène est localisé au niveau de la deuxième sous-sous-bande de la première sous-bande de la troisième bande de la première région du bras long du chromosome 12 : 12q13.12 [16]. Sa taille est de 36,3 kilobases, il comprend 54 exons codant pour une enzyme de type méthyltransférase d'histone qui régule la transcription de divers gènes impliqués dans l'embryogénèse (neurogénèse) ainsi que le développement et qui appartient à la famille de protéines Trithorax dont la fonction est de moduler l'expression de nombreux gènes du développement [17].

La mutation au niveau de ce gène entraîne une perte de fonction de la protéine MLL2 qui serait à l'origine de la maladie. Cette association a été mise en évidence initialement par Ng et al en 2010 grâce à la technique de séquençage des exons et confirmée par les études ultérieures suivantes : [5, 6, 7, 18, 19].

Tableau 1: Pourcentage de patients porteurs des mutations du gène MLL2.

| Etude génétique | Ng et al 2010 | Paulussen et al 2010 | Micale et al 2011 | Li et al 2011 | Hannibal et al 2011 | Notre étude 2015 |
|---|---------------|----------------------|-------------------|---------------|---------------------|------------------|
| Nombre de patients étudiés | 53 | 45 | 62 | 34 | 110 | 4 |
| Nombre de patients ayant une mutation du gène MLL2 | 35 (66%) | 34 (75,6%) | 45 (72,6%) | 19 (55,9%) | 81 (73,6%) | 3 (75%) |

A ce jour, plus de 300 mutations distinctes du gène MLL2 ont été rapportées dans la littérature. Dans la majorité des cas, ces mutations sont de novo et tronquantes [20]. Elles sont de différents types : non sens, faux sens, duplication, délétion, insertion d'une seule base, décalant le cadre de lecture (Frameshift) en plus des mutations du site d'épissage.

Tableau 2: Les différents types de mutations du gène MLL2.

| Etude génétique | Ng et al 2010 | Paulussen et al 2010 | Micale et al 2011 | Li et al 2011 | Hannibal et al 2011 | Notre étude 2015 |
|--|---------------|----------------------|-------------------|---------------|---------------------|------------------|
| Mutations distinctes du gène MLL2 | 32 | 34 | 45 | 19 | 81 | 3 |
| Mutations non sens | 20 | 11 | 18 | 3 | 37 | - |
| Mutations faux sens | - | 2 | 7 | 8 | 16 | - |
| Mutations Frameshift | - | 17 | 14 | - | 22 | - |
| Délétions / Insertions | 7 | - | 3 | 6 | 3 | 2 |
| Substitutions | 5 | - | - | - | - | 1 |
| Mutations du site d'épissage | - | 4 | 3 | 2 | 3 | - |

Dans notre étude, trois mutations sont retrouvées dont deux de type délétion : **c.16489_16491delATC** au niveau de l'exon 53 et **c.2283_2309del27** au niveau de l'exon 10, ainsi qu'une de type substitution : **c.4694-4A>G** localisée dans l'intron 17/18. Seule la première mutation est de novo, les deux dernières sont héritées.

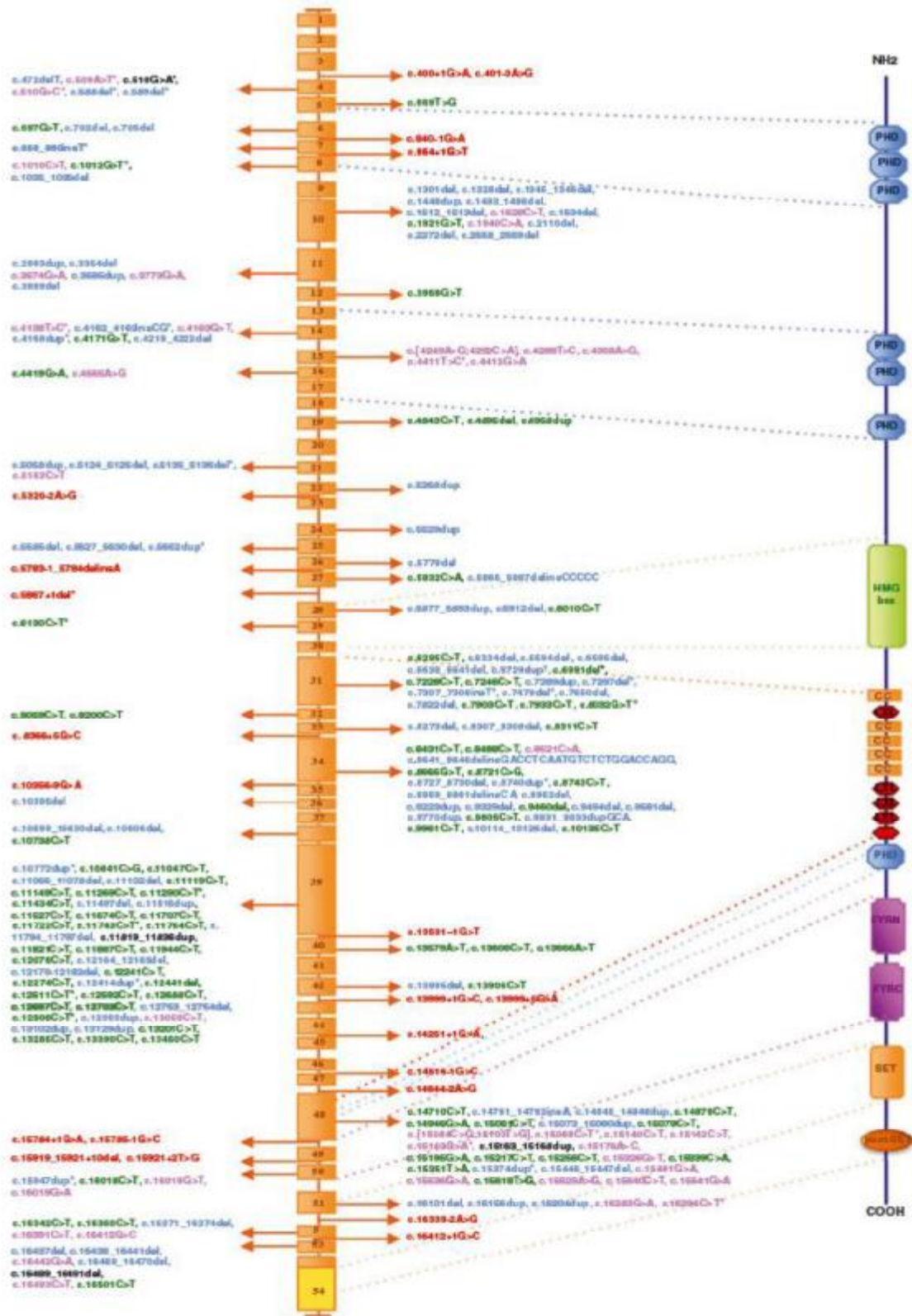


Figure 2 : Représentation schématique du gène KMT2D (gauche) et de sa protéine (droite). Les mutations représentées en vert (non sens), en bleu (frameshift), en rouge (site d'épissage), en fuchsia (faux sens) et en noir (petite duplication). [21]

1-2 Le gène KDM6A :

A l'instar du gène KMT2D, il intervient dans la régulation de nombreux gènes impliqués dans l'embryogénèse ainsi que le développement. Cette régulation s'effectue de manière indépendante ou en combinaison avec le gène sus-cité [22].

Il est localisé au niveau de la deuxième sous bande de la première bande de la première région du bras court du gonosome X : Xp11.2. Il inclut 239,4 kilobases et comprend 29 exons codant pour une protéine du groupe Trithorax de type histone déméthylase [23].

L'implication du gène KDM6A dans le syndrome de Kabuki a été mise en évidence par Lederer et al en 2012 grâce à la technique d'hybridation génomique comparative (CGH array) qui a objectivé chez trois patients des mutations de novo correspondant à des délétions complètes ou partielles du gène étudié. Ces dernières intéressaient deux segments intragéniques étendues entre le 5^{ème} et le 9^{ème} exon et entre le 21^{ème} et le 29^{ème} exon [8].

Dans notre étude, aucun patient ne présente des mutations de ce gène.

2- Anomalies chromosomiques:

De multiples anomalies chromosomiques ont été rapportées dans la littérature. Elles sont retrouvées chez un pourcentage infime des patients atteints.

2-1 Anomalies autosomiques:

Tableau 3: Mutations autosomiques associées au syndrome de Kabuki.

| Anomalies autosomiques | Références |
|---|-------------------------|
| Monosomie partielle 6q et trisomie partielle 12q : der(6)t(6;12)(q25.3;q24.31) | Jardine et al. [24] |
| Inversion paracentrique : inv(4)(p12pter) | Fryns et al. [25] |
| Translocation équilibrée : t(15q;17q) | Galan-Gomez et al. [26] |
| Chromosome 13 pseudodicentrique : psu dic(13) | Lynch et al. [27] |
| Duplication interstitielle 1p : dup(1)(p13.1p22.1) | Lo et al. [28] |
| Translocation équilibrée : t(3;10)(p25;p15) | Digilio et al. [29] |

2-2 Anomalies gonosomiques:

Tableau 4: Mutations gonosomiques associées au syndrome de Kabuki.

| Anomalies gonosomiques | Références |
|--|---------------------------|
| 46X,r(X)(p11.2q13) r(Y)(p11.2q11.2) 46,X,inv(Y)(p11.2q11.23) | Niikawa et al. [9] |
| 45,X | Wellesley et Slaney. [30] |
| 45,X/46,X,t(X;Y)(p11;p11) | Moncla et al. [31] |
| 45,X/46,X,r(X) | Abd et al. [32] |
| 45,X/46,X,r(X)(p11.2q13) | McGinniss et al. [33] |
| 46,X/46,XX chez la mère | Van Hagen et al. [34] |

Le chevauchement clinique entre le syndrome de Kabuki et le syndrome de Turner mis en évidence dans plusieurs études [30, 35, 36] permet de suggérer une étiologie commune aux deux pathologies et par conséquent l'association du syndrome de Niikawa Kuroki avec des anomalies du chromosome X.

Cette association trouva son explication après l'identification du gène MLL2 et ses interactions avec le chromosome X. [8]

En dépit de ces découvertes, la connaissance de l'origine génétique du syndrome de Kabuki reste incomplète et l'absence de mutations au niveau des gènes cités en amont chez des patients atteints confirme l'hétérogénéité génétique de cette pathologie et impose la poursuite des recherches génétiques.

IV. Etude clinique :

L'examen clinique constitue la clé du diagnostic. Ce dernier n'est pas toujours aisé en raison de l'expression phénotypique variable de cette pathologie qui inclut un large éventail de signes cliniques et tout un cortège de malformations. [37]

1- Signes cardinaux:

Les signes cliniques majeurs retenus dans la définition du syndrome de Kabuki sont : [2, 3]

- la dysmorphie faciale
- les anomalies dermatoglyphiques
- les anomalies squelettiques
- le retard de croissance
- le retard mental

1-1 La dysmorphie faciale:

La dysmorphie faciale est présente dans 100 % des cas [38] et confère au patient un aspect hautement évocateur. Présente dès la naissance, elle est surtout reconnaissable vers l'âge de 1 an et s'estompe en fin de puberté avec le remodelage du haut de la face [39]. Elle inclut plusieurs signes dysmorphiques dont la présence varie d'un patient à un autre.

Les fentes palpébrales sont largement ouvertes et obliques en haut et en dehors, puis éversées vers le bas. Un repli épicanthique est fréquemment noté. Les sourcils sont bien dessinés, arqués ou en accent circonflexe, éparpillés au niveau de leur tiers moyen. La pointe du nez est habituellement large, déprimée en son centre et l'arête nasale souvent courte. Les oreilles sont grandes et décollées, les pavillons volontiers malformés. Au niveau du tiers inférieur de la face, le menton est en retrait. La bouche, souvent entrouverte, est petite, avec des coins tombants. La lèvre supérieure est mince, et la lèvre inférieure, encochée à son bord inférieur dans sa partie médiane, présente parfois un aspect bilobé. Au niveau de la cavité buccale, le palais est creux, ogival, souvent ouvert par une fente palatine ou vélaire. Les dents sont dysplasiques, mal implantées, espacées, surnuméraires ou absentes (incisives latérales supérieures et centrales inférieures le plus fréquemment) et les incisives supérieures souvent coniques [40]. Les cheveux sont bas implantés sur la nuque, ils sont parfois fins et épars.



Figures 3-4: Sourcils arqués avec élargissement des fentes palpébrales. [41]



Figures 5-6 : Oreilles proéminentes et décollées avec hypoplasie de l'anthélix. [41]



Figures 7-8 : Elargissement de la racine et de la base du nez avec une columelle courte. [41]

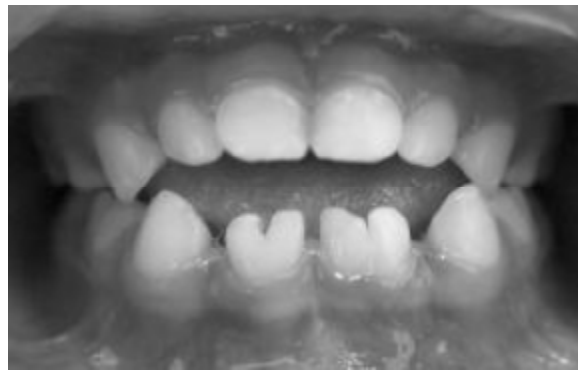


Figure 9: Béance antérieure avec dysplasie des incisives centrales inférieures et absence des incisives latérales inférieures. [42]

En période néonatale, les signes dysmorphiques classiques sont certes présents mais peu prononcés. Ils s'associent à un épaissement de la nuque dans 65% des cas.

1-2 Les anomalies dermatoglyphiques:

a) Coussinets pulpaire:

Les anomalies des dermatoglyphes sont classiquement rapportées. La plus fréquente de ces anomalies est la présence au niveau des doigts de coussinets pulpaire (aspect foetal des pulpes des doigts). Ils sont présents chez 93% des cas [38] et ils sont fortement évocateurs du syndrome de Kabuki lorsqu'ils sont associés à la dysmorphie faciale [37, 42].



Figure 10 : Coussinets pulpaire. [1]

b) Plis de flexion des articulations interphalangiennes: [44]

L'absence ou l'atténuation congénitale du pli de flexion en regard de l'articulation interphalangienne distale est aussi rapportée dans la littérature. Elle concerne le 3^{ème} et/ou le 4^{ème} doigt. Ce dernier est plus fréquemment touché.

Cette anomalie dermatoglyphique est généralement bilatérale. Elle peut être asymétrique avec une atteinte préférentielle de la main droite.

Elle s'accompagne d'une limitation de mobilité au niveau de l'articulation sous-jacente ainsi qu'une modification de forme de la deuxième et la troisième phalange qui s'amincissent à partir de l'articulation interphalangienne proximale.



Figures 11-12 : Absence et atténuation des plis de flexion en regard de l'articulation interphalangienne distale du 3^{ème} et 4^{ème} doigt. [44]

c) Autres:

D'autres anomalies peuvent être présentes comme l'augmentation des tourbillons dermatoglyphiques du côté cubital ou hypothénar, l'absence de triradius digital « c » ou « d » et la présence d'un triradius interdigital « bc » ou « cd »...

1-3 Les anomalies squelettiques:

Les anomalies squelettiques, présentes dans 92 % des cas [38], sont variées. Elles concernent le crâne, les clavicules, le rachis, les hanches, les rotules et les extrémités.

Les anomalies retrouvées sont : la microcéphalie, la brachycéphalie au niveau crânien [45], l'agénésie claviculaire [46], la luxation de la hanche ainsi que la rotule [47]. Au niveau du rachis, les malformations rapportées dans la littérature sont : vertèbre en papillon, héli-vertèbre, bloc vertébral, agénésie lombo-sacrée et spina bifida occulta en plus des déformations secondaires qui sont de type : cyphose et scoliose.



Figure 13 :

**Luxation congénitale de la hanche gauche
sur radiographie du bassin de face. [48]**

Au niveau des extrémités, les malformations retrouvées sont la brachydactylie et la clinodactylie du 5^{ème} doigt ainsi que le raccourcissement de sa phalange moyenne [37]. Ce raccourcissement se voit aussi aux 4^{èmes} et 5^{èmes} métatarsiens. Il peut intéresser les phalanges médianes.



Figure 14:

**Brachydactylie du 5^{ème} doigt sur
une radiographie de la
main droite de face [1]**



Figure 15 :

**Clinodactylie du 5^{ème} doigt sur
une radiographie de la
main droite de face [1]**

L'hyperlaxité ligamentaire est aussi rapportée dans la littérature [49], elle est à l'origine d'une accentuation de l'extensibilité articulaire constituant un facteur de risque des luxations de la rotule [47].

En période néonatale, les anomalies squelettiques les plus fréquentes sont la brachydactylie et l'hypoplasie unguéale au niveau des mains [37].

1-4 Le retard mental:

Le retard mental est présent dans 92% des cas [38]. Il est de sévérité variable, le plus souvent léger ou modéré. La valeur du quotient intellectuel des patients atteints s'étend de 15 à 90.

Parmi les signes de ce retard, on retrouve les difficultés linguistiques d'expression et de compréhension qui atteignent 33% des patients [50]. Ils se manifestent initialement par un retard des acquisitions psychomotrices du langage, l'âge moyen de prononciation des premiers mots étant 21 mois et pouvant atteindre 30 mois [51] puis ultérieurement par une expression linguistique incohérente avec des erreurs syntaxiques.

Ces difficultés seraient dues à la perte auditive secondaire aux infections otiques récurrentes qui sont fréquemment retrouvées chez les patients. L'altération de l'ouïe entraverait les acquisitions linguistiques, à l'origine des difficultés d'expression et de la compréhension [52].

1-5 Le retard de croissance:

Le retard de croissance, présent dans 83% des cas [38] est le plus souvent postnatal. Il s'installe dès la première année de vie et s'accroît avec l'âge, aggravé par les difficultés alimentaires qui sont fréquentes et de sévérité variable.

L'origine endocrinienne de ce retard est possible car l'association entre le syndrome de Kabuki et le déficit en hormone de croissance a été rapportée dans la littérature [53, 54].

2- Affections et malformations associées:

Le syndrome de Kabuki expose à de multiples affections et malformations viscérales qui n'épargnent presque aucun organe [38, 55] et qui conditionnent le pronostic.

2-1 Neurologiques:

Les atteintes neurologiques sont très fréquentes dans le syndrome de Kabuki. Outre le retard mental qui est un signe majeur de ce syndrome, d'autres dysfonctionnements neurologiques sont présents chez 2/3 des patients [56].

Ces atteintes neurologiques sont, selon des études récentes, moins fréquentes chez les patients asiatiques [57].

a) Malformations cérébrales:

Les malformations cérébrales rapportées sont multiples : agénésie ou dysgénésie du corps calleux, atrophie cérébrale, hippocampique, vermienne, du nerf optique, hydrocéphalie, malformation de Dandy-Walker, malformation d'Arnold-Chiari I, syringohydromyélie, pachygyrie, polymicrogyrie, kystes sous arachnoïdiens, hétérotopie périventriculaire, dysplasie corticale péricarotidienne, dilatation de la veine de Galien, dilatation des ventricules latéraux et hypoplasie de l'adénohypophyse [45, 58, 59].

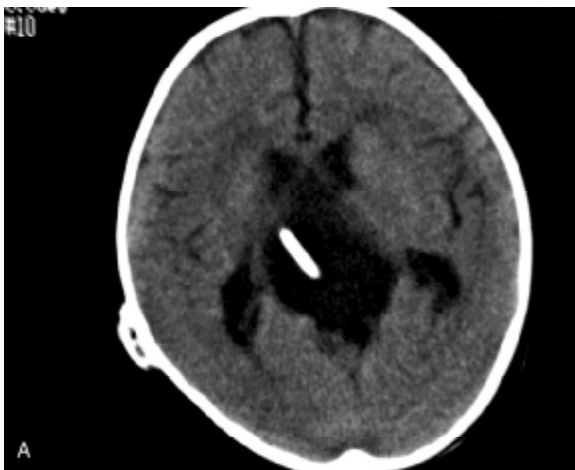


Figure 16 :

Kyste arachnoïdien de la citerne quadrijumelle avec dérivation kysto-péritonéale sur une coupe transversale de TDM cérébrale. [60]

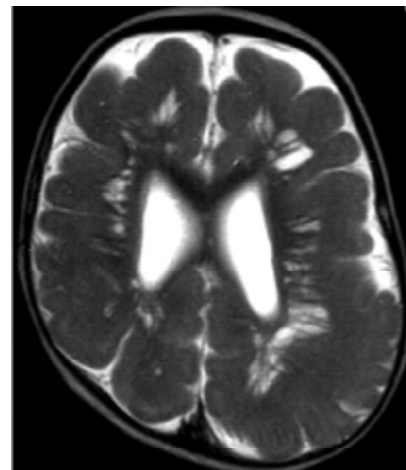
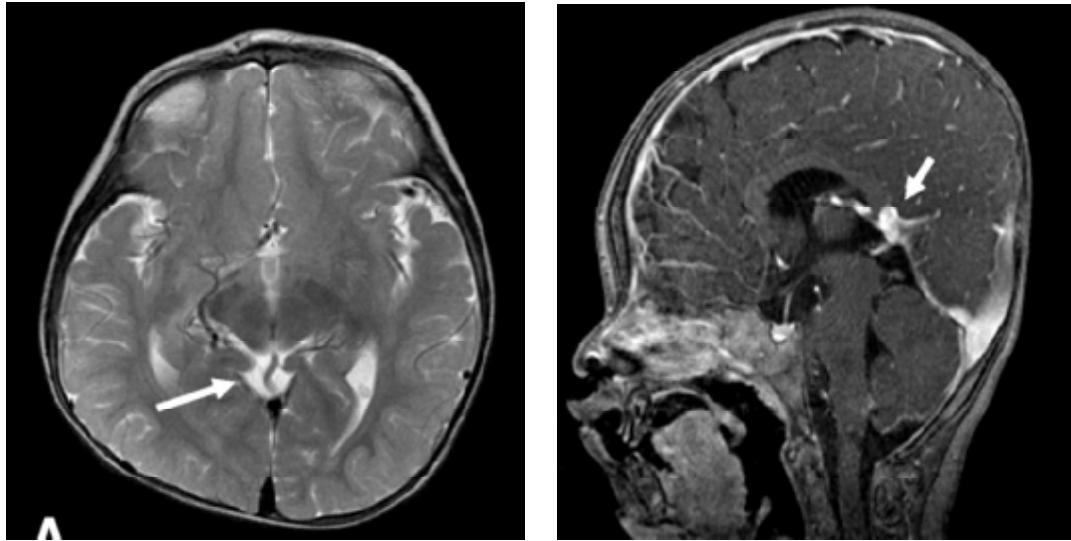


Figure 17 :

Pachygyrie sur une coupe axiale en séquence T2 d'IRM cérébrale. [61]



Figures 18–19 : Dilatation de la veine de Galien objectivée sur une coupe axiale (gauche) et une coupe sagittale (droite) en séquence T2 d’IRM. [62]

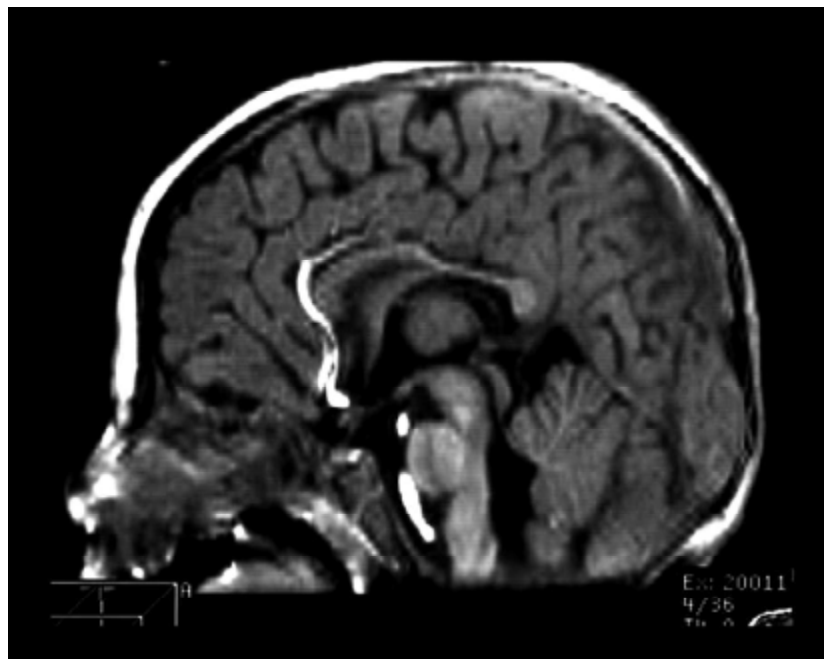


Figure 20 : Hypoplasie vermienne avec élargissement du quatrième ventricule sur une coupe sagittale d’IRM chez une patiente âgée de 6mois, présentant un syndrome de Kabuki associé au syndrome de West. [63]

b) Affections neurologiques:

Les affections neurologiques associées au syndrome de Kabuki sont nombreuses : hypotonie précoce, surdité neurosensorielle, dysarthrie, chorée, autisme [64,65] ainsi que l'épilepsie qui est la complication neurologique la plus fréquente [61].

➤ Epilepsie:

Elle concernerait 10 à 40 % des patients. Il peut s'agir de crises généralisées ou partielles, le plus souvent temporo-occipitales, voire même d'un authentique syndrome de West [57, 63, 66].

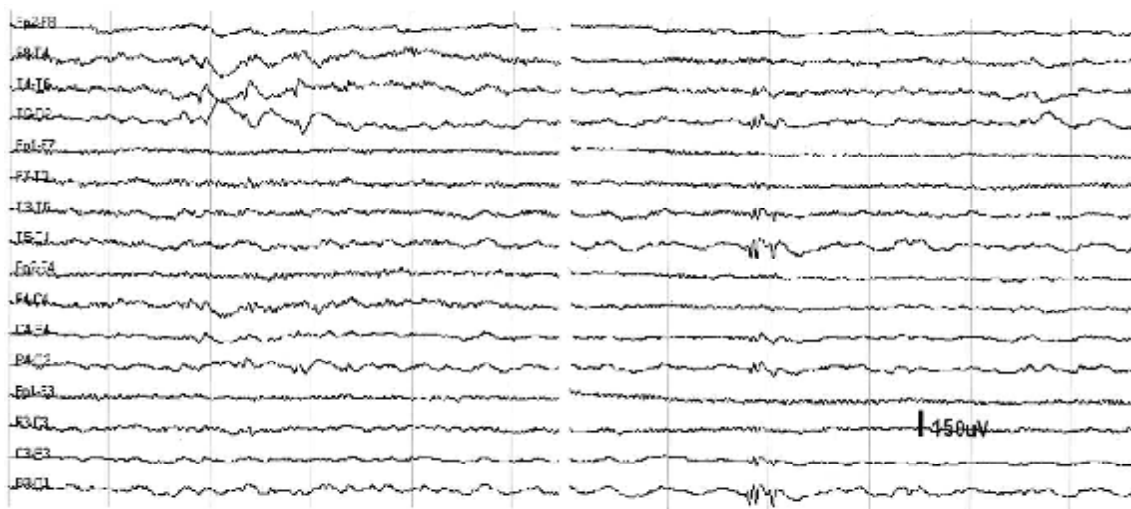


Figure 21 : Electroencéphalographie du sommeil chez un patient atteint du syndrome de Kabuki, objectivant des pointes ainsi que des pointes multiples au niveau des régions temporales et occipitales de manière asynchrone avec un rythme de fond modérément ralenti. [67]

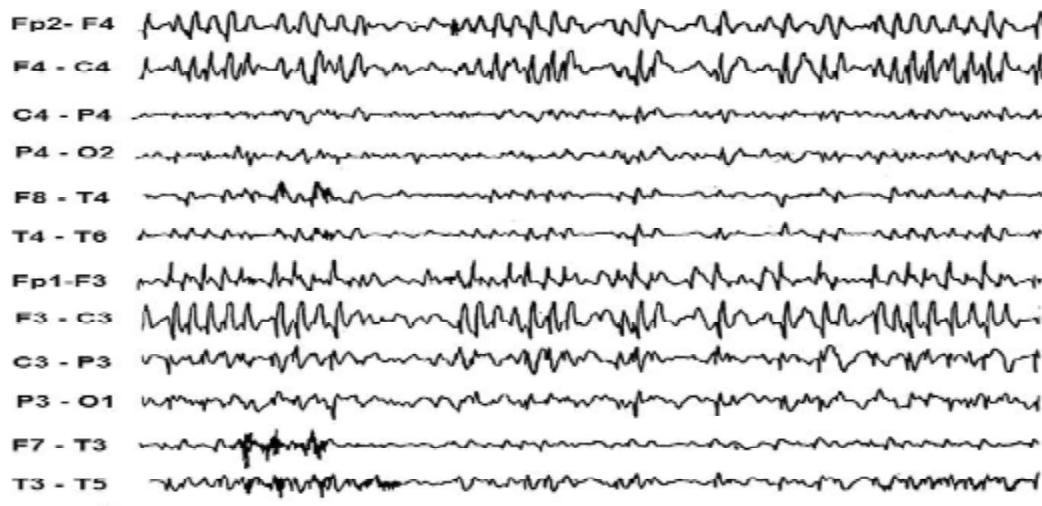


Figure 22 : Electroencéphalographie ictale objectivant des pointes biphasiques rythmiques bilatérales suivies par une onde lente au niveau frontal chez un patient atteint du syndrome de Kabuki. [61]

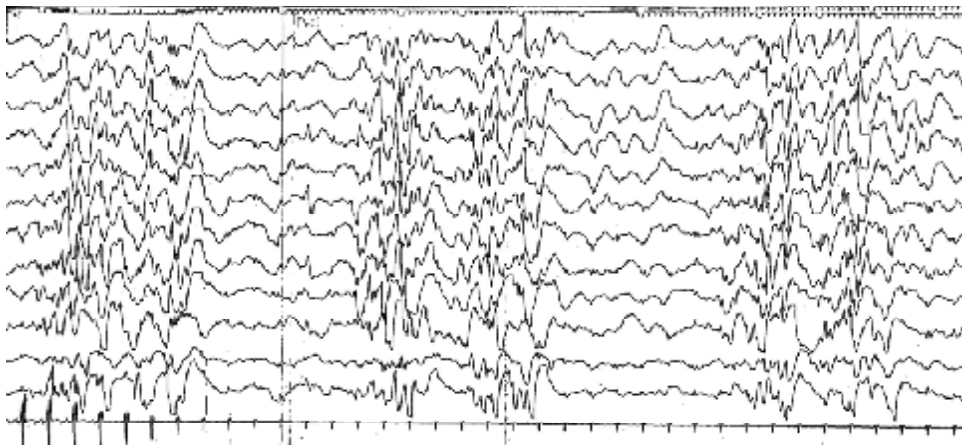


Figure 23 : Electroencéphalographie du sommeil objectivant une hypsarythmie chez une patiente présentant un syndrome de West associé au syndrome de Kabuki. [63]

L'apparition des crises épileptiques, en cas de trouble du développement corticale, peut être tardive. Ces crises ne se manifesteront que plusieurs années après la naissance [68].

A ce jour, aucun syndrome épileptique spécifique ni anomalie typique d'électroencéphalographie n'ont été rapportés dans la littérature [69].

➤ Surdité neurosensorielle:

La surdité est présente chez 40% des patients [70, 71] . L'origine neurosensorielle est rare [72, 73, 74]. Elle est associée aux anomalies cong nitaes suivantes : dysplasie cochléaire (dysplasie de Mondini) avec élargissement v stibulaire, dilatation bilatérale de l'aqueduc v stibulaire, absence de la cochlée et des canaux semi-circulaires ainsi qu'un élargissement v stibulaire unilatéral.

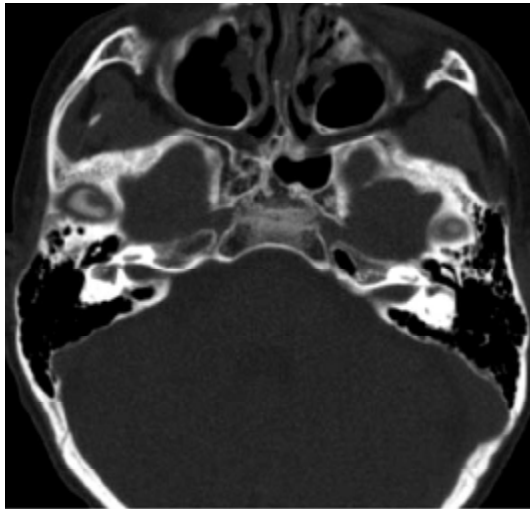


Figure 24: Dilatation v stibulaire droite. [75]

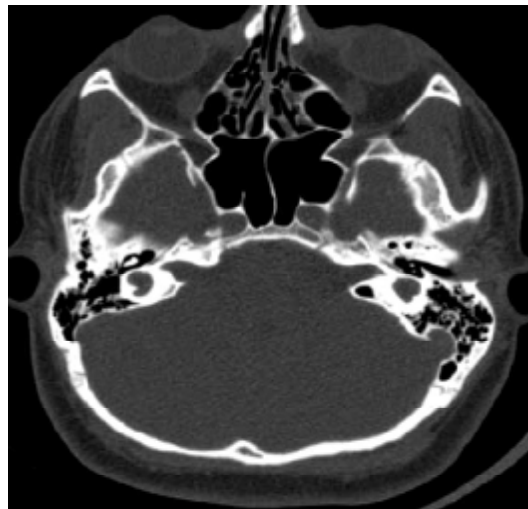


Figure 25: Aplasie cochléaire bilatérale. [75]

➤ Dysarthrie:

Les troubles de l'articulation et de la voix peuvent être retrouvées chez les patients atteints par le syndrome de Kabuki [76]. La diminution des compétences d'articulation serait due à l'hypotonie, la forme ogivale du palais ainsi que la malocclusion dentaire qui est elle-même secondaire à l'hypoplasie médio-faciale et à la récession maxillaire [77]. Quant aux anomalies de résonance orale, elles sont secondaires au manque de coordination oro-motrice et à l'hypotonie [76].

Les tests de profil linguistique, réalisés chez les patients souffrant de dysarthrie, révèlent des déficits sémantiques et morphosyntaxiques [78].

2-2 Cardiaques:

Les malformations cardiaques sont présentes dans 50% des cas [37, 42] avec prédominance des cardiopathies gauches. Leur incidence est moindre chez les patients japonais [9]. Il s'agit le plus souvent de défauts septaux, mais le spectre malformatif est large et aucune anomalie n'est exclusive du syndrome. Les coarctations de l'aorte sont retrouvées dans 25 % des cas. Il peut aussi s'agir de sténose mitrale, aortique ou pulmonaire, d'une tétralogie de Fallot ou de retour veineux pulmonaire anormal [79, 80].



Figure 26 : Coarctation aortique sur TDM [81]



Figure 27 : Atrésie mitrale sur ETT [81]

Ces malformations sont le plus souvent isolées cependant de rares cas de cardiopathies congénitales combinées ont été rapportées dans la littérature [82]. En 1994, Hughes et al rapportèrent une malformation cardiaque combinant une coarctation de l'aorte avec une communication inter-ventriculaire et une persistance du canal artériel ainsi qu'une valve aortique bicuspide [83].

2-3 Auriculaires:

La surdit e intéresse 40% des patients. Sa principale étiologie est l'otite moyenne r currenente [70, 71]. Celle-ci est favorisée par un terrain immunitaire souvent déficient et par un dysfonctionnement tubaire lorsqu'il existe des anomalies du voile du palais [56].

La surdit e peut aussi être due à des anomalies de la chaine ossiculaire.

2-4 Ophthalmologiques:

Les atteintes ophtalmologiques sont rapportées dans 30 % des cas. Elles incluent les pathologies suivantes : sclérotiques bleues, strabisme, ptosis, colobome, cataracte, rétinopathie pigmentaire, hypoplasie du nerf optique, troubles de la réfraction, apraxie visuospatiale ainsi que l'abrasion cornéenne qui est secondaire à la lagophtalmie nocturne [84, 85].

Le trouble ophtalmologique le plus simple reste le larmoieement excessif qui est secondaire à l'éversion de la paupiere inférieure.

Ces deux atteintes, visuelles et auditives, participent à l'installation du retard psychomoteur déjà mentionné.

2-5 Cr nio-faciales:

La fente labiale et/ou palatine affecte environ un tiers des patients. Cette malformation entraîne des difficultés alimentaires et linguistiques ainsi que des infections auriculaires r currenentes [86].

2-6 Abdomino-pelviennes:

a) Uro-génitales:

Les anomalies de l'appareil urinaire affectent plus de 25% des patients [12]. Les atteintes rénales les plus fréquentes sont la malformation rénale en fer à cheval et la dysplasie. Au niveau des voies urinaires, les anomalies rapportées dans la littérature sont : hydronéphrose, duplicité urétérale, méga-uretère, double système avec duplicité urétérale avec ou sans urétérocèle [37, 42, 56].

Au niveau de l'appareil génital, les anomalies rapportées sont : l'hypospadias, la cryptorchidie et plus rarement le micropénis chez le garçon ainsi que l'hypoplasie des lèvres chez la fille [87].

b) Digestives:

Au niveau hépatique, l'association d'une atrésie des voies biliaires extra-hépatiques a été rapportée de façon sporadique, de même que l'éventualité d'une cholangite sclérosante néonatale ou d'une fibrose hépatique congénitale [37, 42, 88, 89].

Plusieurs publications mentionnent aussi la présence de troubles digestifs ayant un retentissement sur la croissance dont le reflux gastro-œsophagien (fréquent en période néonatale), la diarrhée chronique et la maladie cœliaque [86]. D'autres soulignent des anomalies ano-rectales de type : imperforation ou fistule [90, 91].

2-7 Immunitaires:

Les dysfonctionnements immunitaires sont également courants [37]. Le plus souvent, ce sont des manifestations auto-immunes variées [92, 93, 94, 95] : hématologiques (thrombopénie, anémie, neutropénie), maladie cœliaque, diabète insulino-prive, vitiligo, et, plus rarement, dysthyroïdie immune. Les déficits de l'immunité humorale avec hypogammaglobulinémie sont aussi rapportés dans ce cadre [96]. Ils favorisent divers types d'infections (otites, bronchites).

2-8 Endocriniennes:

Les atteintes endocriniennes sont multiples. Le déficit en hormone de croissance [97], fréquent, est à rechercher de principe devant une petite taille inférieure à -3 DS et des hypoglycémies à répétition. Celles-ci, surtout si elles sont associées à une obésité, peuvent relever d'un hyperinsulinisme [98]. La survenue d'une puberté précoce [99] est retrouvée dans 25 à 43 % des cas. Les dysthyroïdies (hypo- ou hyperthyroïdie) sont possibles, mais peu courantes ; de même, le déficit en LH.

2-9 Néoplasies:

Dans la littérature, le nombre de patients atteints du syndrome de Kabuki et qui ont développé une néoplasie est très restreint [100].

Les néoplasies retrouvées chez ces patients sont de type : hépatoblastome, neuroblastome, leucémie lymphoblastique, lymphome de Burkitt, et sarcome fibromyxoïde [101, 102, 103, 104].

L'étiopathogénie de ces processus malins dans le cadre du syndrome de Kabuki n'est pas encore élucidée [100].



Figure 28 : Coupe transversale de TDM abdominale avec injection du produit de contraste chez un patient atteint du syndrome de Kabuki, objectivant au niveau de l'espace rétro-péritonéal gauche une masse surrénalienne hétérogène avec prise de contraste correspondant à un neuroblastome [100].

2-10 Autres:

D'autres affections rares sont retrouvées chez les patients atteints du syndrome de Kabuki, parmi lesquelles les anomalies de l'architecture pulmonaire, l'hernie diaphragmatique ainsi que certaines pathologies cutanées de type acanthosis nigricans et vitiligo trichrome.

3- Expression phénotypique:

Le syndrome de Kabuki est un syndrome hétérogène sur le plan clinique. La présence des signes et des complications précédemment cités ainsi que leurs sévérités, varie d'un patient à un autre [105].

Le tableau suivant illustre l'expression phénotypique variable du syndrome de Kabuki qui est à l'origine de la rudesse du diagnostic [8, 12, 106].

Tableau 5 : Pourcentage des principaux signes cliniques chez les patients atteints du syndrome de Kabuki.

| Manifestations Cliniques \ Etude | Niikawa 1988 [9] | Schrander 1994 [106] | Matsumoto 2003 [12] | Notre étude 2015 |
|--|------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|
| Dysmorphie faciale | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Sourcils arqués | 88% | 80% | 83% | 66% |
| Fentes palpébrales larges | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Eversion de la paupière inf. | 98% | 82% | 100% | 83% |
| Strabisme | 49% | - | 27% | 16% |
| Septum nasal court | 92% | - | 92% | - |
| Oreilles larges proéminentes | 85% | 85% | 77% | 33% |
| Fente labiale/palatine | 78% | 69% | 10% | 0% |
| Anomalies de la dentition | 77% | 70% | 68% | 33% |
| Coussinets pulpaire (pads) | 77% | 100% | 87% | 66% |
| Brachydactylie du 5 ^{ème} doigt | 88% | 73% | 80% | 16% |
| Retard mental | 92% | 86% | 67% | 100% |
| Retard de croissance | 83% | 62% | 42% | 16% |
| Cardiopathies congénitales | 31% | 27% | 58% | 16% |
| Surdité | - | 50% | 19% | 0% |
| Malformations rénales | - | 33% | 13% | 0% |
| Infections récurrentes | 60% | 50% | 63% | 16% |

4- Synthèse:

Le diagnostic du syndrome de Kabuki est un **diagnostic clinique d'expertise**. Il est ardu en raison de **l'hétérogénéité clinique** de cette pathologie. Pour le retenir, il faut au minimum avoir l'association de la dysmorphie faciale caractéristique avec un retard de développement ou un retard mental [56, 107].

5- Corrélation génotype-phénotype:

5-1 Comparaison des patients MLL2+ avec les patients MLL2- :

Bien que certains auteurs aient constaté que les signes dysmorphiques faciaux et le retard de croissance étaient plus fréquents chez les patients porteurs de la mutation du gène MLL2, plusieurs autres études en revanche ne retrouvèrent aucune différence significative au niveau des caractéristiques phénotypiques entre les deux groupes de patients excepté les anomalies rénales et la petite taille. Ces dernières étaient moins fréquentes chez les patients qui ne portaient pas de mutation du gène MLL2 [108].

5-2 Comparaison des patients MLL2+ avec les patients KDM6A+ :

L'étude menée par Noriko Miyake en 2013 sur 81 patients avait mis en évidence une fréquence supérieure des sourcils arqués, de la brachydactylie du 5^{ème} doigt ainsi que l'hypotonie chez les patients porteurs de mutations du gène MLL2 [109].

Cette comparaison phénotypique objectiva aussi une fréquence élevée de la petite taille chez les patients porteurs de mutations au niveau du gène KDM6A [108].

5-3 Dans notre étude:

Nous remarquons la présence préférentielle des complications cardiaques, infectieuses (auriculaires), des troubles de comportement (agressivité) et du retard de croissance chez les patients porteurs de mutations du gène MLL2, alors que les complications immunitaires (neutropénie) et endocriniennes (puberté précoce) sont retrouvées chez le patient qui ne présente pas la mutation sus-citée.

V. Etude paraclinique:

L'intérêt des examens paracliniques dans le syndrome de Kabuki est multiple.

Ces examens seront classés en fonction de leur apport en :

- Examens d'orientation
- Examens de confirmation
- Examens dans le cadre du bilan des affections et malformations associées

1- Examens d'orientation:

L'échographie anténatale permet d'orienter vers le diagnostic en objectivant les signes suivants [43] :

- Une clarté nucale augmentée correspondant à un épaissement nucale, lors de l'échographie du premier trimestre, entre la 10^{ème} et la 14^{ème} semaine d'aménorrhée
- Une artère ombilicale unique
- Une polyhydramnios
- Une anasarque fœtale
- Une ascite
- Des anomalies congénitales associées au syndrome de Kabuki

Cependant la spécificité des signes radiologiques sus-cités est médiocre car d'autres pathologies peuvent se manifester par ces mêmes signes comme la trisomie 21 dont le signe d'appel le plus fréquent est un épaissement de la clarté nucale [110].

2- Examens de confirmation:

2-1 Séquençage direct:

Le diagnostic clinique du syndrome de Kabuki peut être réconforté par un examen cytogénétique de type séquençage à la recherche de mutations des gènes MLL2 et KDM6A. Cependant la sensibilité de cet examen est incomplète, la mutation du gène MLL2 étant présente chez 56% à 76% des cas [86].

2-2 Hybridation génomique comparative sur puces d'ADN:

L'hybridation génomique comparative sur puces d'ADN (CGH array) permet aussi de confirmer le diagnostic en éliminant les différents diagnostics différentiels par la mise en évidence des délétions ou des duplications génétiques qui sont à l'origine de pathologies pouvant avoir un chevauchement phénotypique avec le syndrome de Kabuki et qui échappent au séquençage [86].

3- Bilan malformatif :

Une fois le diagnostic retenu (sur les critères cliniques même si aucune preuve moléculaire n'est retrouvée), la réalisation d'un bilan paraclinique s'impose afin d'évaluer la présence des différentes complications associées au syndrome de Kabuki. Ce bilan comprend des examens obligatoires et d'autres facultatifs.

3-1 Obligatoire :

La réalisation des examens suivants est une astreinte qui se justifie par la fréquence élevée des complications recherchées par ces explorations et qui ont été précédemment citées dans l'étude clinique du syndrome de Kabuki [86].

- Echocardiographie à la recherche des défauts septaux, valvulaires ainsi que les anomalies vasculaires intéressant l'aorte et les vaisseaux pulmonaires en plus des anomalies congénitales de type persistance du canal artériel.

- Echographie abdominale permettant une double exploration : urogénitale et digestive; à la recherche d'anomalies malformatives des voies biliaires, urinaires, reins ainsi qu'une éventuelle ectopie testiculaire.
- Radiographie du rachis à la recherche d'anomalies rachidiennes et vertébrales malformatives, dysplasiques ou agénésiques en plus des déformations de type : cyphose et scoliose.
- Examen ophtalmologique complet, explorant les différentes structures oculaires relevant des segments antérieur et postérieur de l'œil.
- Bilan immunitaire: une numération de la formule sanguine ainsi qu'un dosage sérique des immunoglobulines à la recherche d'un déficit immunitaire humoral ou cellulaire. Ce bilan n'est pas obligatoire mais fortement recommandé.

3-2 Facultatif :

D'autres examens ne sont pas réalisés de manière systématique [86]. Ils seront indiqués en fonction de l'orientation clinique. Parmi lesquels :

- Imagerie cérébrale: réalisée en cas de présence de signes neurologiques comme l'épilepsie, l'ataxie cérébelleuse, les troubles visuels ou oto-neurologiques, les céphalées...
- Tomodensitométrie du rocher en cas de surdité, à la recherche d'anomalies congénitales de la chaîne ossiculaire ou de l'oreille interne.
- Electroencéphalographie en cas de crises épileptiques.
- Bilan endocrinien: à la recherche d'un déficit en hormone de croissance ou une hypothyroïdie. Ce bilan peut être réalisé chez les patients accusant un retard de croissance.
- pH-métrie œsophagienne: en cas de difficultés d'allaitement ou/et un retard de croissance, avec suspicion d'un reflux gastro-œsophagien.

VI. Diagnostics Différentiels :

Les pathologies suivantes intègrent le diagnostic différentiel en raison de leur chevauchement phénotypique avec le syndrome de Kabuki [50, 86] :

- Le syndrome de CHARGE qui partage avec le syndrome étudié les signes suivants : fente palatine, malformations cardiaques, colobome et retard de croissance. La dysmorphie faciale ainsi que les coussinets pulpaire permettent de faire la distinction entre les deux affections.
- Le syndrome de délétion 22q11 qui a en commun avec le syndrome de Kabuki, les signes suivants : fente palatine, cardiopathies congénitales et anomalies de l'appareil urinaire. La différence au niveau de la dysmorphie faciale entre les deux pathologies permet de les distinguer.
- Le syndrome de Van der Woude qui se confond avec le syndrome étudié par les signes suivants : fente labiale et/ou fente palatine mais se différencie par l'absence de troubles de croissance ou du développement, de malformations cardiaques et du syndrome dysmorphique typique.
- Le syndrome BOR ou branchio-oto-rénal qui rejoint le syndrome de Kabuki au niveau des signes suivants : dysmorphie auriculaire, surdités et anomalies rénales mais il diffère par l'absence d'anomalies crânio-faciales, de croissance et du développement.
- Le syndrome d'Ehlers-Danlos type hypermobile qui se chevauche avec le syndrome étudié au niveau de l'hyperlaxité articulaire, la luxation congénitale de la hanche ou de la rotule et les sclérotiques bleues mais il ne s'associe pas aux malformations viscérales classiquement retrouvées dans le syndrome de Kabuki.

- Le syndrome d'Hardikar associant une fente labiale et palatine avec une hyperbilirubinémie. Cependant il est discerné par la présence d'une rétinopathie pigmentaire ou d'une cholangite sclérosante.
- Le syndrome de Turner qui se manifeste aussi par des cardiopathies malformatives, une petite taille, une scoliose et des traits faciaux similaires.
- Le syndrome de Noonan dont le tableau clinique inclut des cardiopathies congénitales, une petite taille, des difficultés dans l'allaitement, un retard de développement moteur et des traits faciaux distincts.
- Le syndrome d'alcoolisation fœtale qui partage avec le syndrome de Kabuki les signes suivants : fente labiale ou palatine, retard mental, retard de croissance, crises épileptiques, hyperactivité et comportement social inapproprié. La mise en évidence par l'interrogatoire ou l'examen sanguin d'une consommation maternelle d'alcool pendant la grossesse permet la distinction de cette pathologie.

VII. Prise en charge :

A l'instar des autres pathologies génétiques, le syndrome de Kabuki ne cède à aucune thérapeutique étiologique. Le traitement reste symptomatique.

La prise en charge doit être, du fait de l'hétérogénéité clinique de cette affection et de l'atteinte des différents appareils, multidisciplinaire et adaptée aux manifestations pathologiques présentes chez chaque patient.

L'intervention thérapeutique sera plus efficace si un partenariat entre les parents, les différents professionnels médicaux, paramédicaux, les psychologues et les professionnels scolaires est effectif.

La prise en charge du syndrome de Kabuki s'articule autour de trois principaux axes qui sont [86] :

- L'évaluation initiale des manifestations pathologiques associées
- Le traitement des manifestations pathologiques
- Le suivi

1- Evaluation initiale:

Elle a pour but de déterminer la présence éventuelle des différentes manifestations pathologiques associées au syndrome de Kabuki afin de guider l'intervention thérapeutique.

Elle s'aidera des différents examens radiologiques et biologiques. Certains seront réalisés de manière systématique en raison de la fréquence élevée des complications, objectivées par ces explorations, dans le cadre du syndrome de Kabuki. D'autres en revanche, seront réalisés en fonction des résultats de l'examen clinique.

Cette évaluation intéressera:

- La croissance (par les paramètres: poids, taille et périmètre crânien) afin de déceler un éventuel retard qui justifierait un dosage des hormones de croissance et thyroïdiens ainsi que la recherche de difficultés d'allaitement. La présence de ces difficultés impose l'appréciation des réflexes moteurs de succion et de déglutition en plus de la réalisation d'une pH-métrie œsophagienne.
- Le développement mental à travers les acquisitions psychomotrices puis ultérieurement les fonctions cognitives et intellectuelles dans le but de définir les besoins du patient qui guideront l'intervention thérapeutique. Une évaluation psychiatrique peut s'avérer nécessaire en cas de présence de signes autistiques.
- Les déficits sensoriels (visuels et/ou auditifs), les signes neurologiques basilaires, l'ataxie cérébelleuse, la spasticité ainsi que l'investigation de troubles neurologiques incluant les crises épileptiques et les céphalées. La présence de ces anomalies justifie la réalisation d'une imagerie cérébrale à la recherche de malformations cérébrales en plus de l'électroencéphalographie qui permet de confirmer la pathologie épileptique.
- L'appareil oculaire dont l'examen est recommandé chez tous les patients en raison de la fréquence significative des anomalies ophtalmologiques dans le syndrome de Kabuki.
- L'appareil ORL; à la recherche d'une fente palatine, d'une insuffisance vélo-pharyngée et d'une altération de l'acuité auditive. Cette altération justifie l'examen otoscopique, audiométrique ainsi que l'exploration radiologique du rocher en cas de suspicion d'une malformation congénitale de la chaîne ossiculaire.

- Le système cardio-vasculaire dont la fréquence élevée des malformations légitime la réalisation d'une échocardiographie chez tous les patients atteints de ce syndrome.
- L'appareil digestif, à la recherche de signes de cholestase (en période néonatale), de troubles du transit (diarrhée de malabsorption ou constipation) ainsi que des anomalies ano-rectales.
- L'appareil urinaire dont l'exploration échographique doit être effectuée chez tous les patients à cause du taux élevé de malformations rénales ou urinaires retrouvées.
- L'appareil locomoteur, à la recherche d'une hypotonie, d'une hyperlaxité articulaire ainsi que des luxations secondaires (touchant le plus souvent la hanche et la rotule). L'examen de cet appareil porte un grand intérêt à la colonne vertébrale dont la radiographie est systématique. Elle permet de déceler des anomalies agénésiques, et dysgénésique vertébrales ainsi que les déformations rachidiennes de type scoliose.
- Le système immunitaire qui est exploré par un examen biologique sanguin visant la numération des lymphocytes et le dosage sérique des immunoglobulines. Cet examen est recommandé pour tous les patients au moment du diagnostic ou à la fin de la première année de vie. Il permettra par la même occasion de dépister une éventuelle prolifération lymphoblastique tumorale.
- Le système endocrinien; à la recherche de signes de puberté précoce, d'hypoglycémies témoignant d'un hyperinsulinisme ainsi qu'une petite taille qui serait secondaire à un déficit en hormones de croissance ou thyroïdiens.
- Les organes génitaux externes notamment les bourses, à la recherche d'une cryptorchidie.

- La peau, visant des pathologies de type vitiligo trichrome et acanthosis nigricans.
- La dentition, à la recherche d'anomalies agénésiques ou dysgénésiques des incisives supérieures et inférieures.

2- Traitement :

Le traitement du syndrome étudié est purement symptomatique. Nous passerons en revue les thérapeutiques des principales manifestations pathologiques du syndrome de Kabuki.

2-1 Retard de croissance :

Si le recours au traitement par l'hormone de croissance (GH) est clairement indiqué chez les patients présentant un déficit de cette hormone, son usage reste controversé chez les autres.

Le choix de cette thérapie hormonale substitutive, à base d'injections quotidiennes, doit prendre en compte les bénéfices (gain de croissance) d'une part et les risques ainsi que le coût d'autre part.

L'efficacité de cette thérapie est cependant variable, oscillant entre une réponse positive, rapportée par Gabrielli en 2002 chez un garçon âgé de 9 ans, traité pendant 4 ans [111] et l'échec en passant par une réponse limitée, rapportés par Kawame en 1999 chez un garçon âgé de 11 ans, traité pendant 18 mois et une fille âgée de 3 ans, traitée pendant 6 mois [56].

2-2 Retard mental :

La prise en charge de l'enfant arriéré doit être précoce, personnalisée (adaptée aux faiblesses de chaque patient), multidisciplinaire et coordonnée. Son but n'est pas d'accroître les performances intellectuelles qui resteront faibles mais plutôt de développer l'autonomie et les capacités sociales.

Elle fait appel à des disciplines médicales et paramédicales dont la kinésithérapie, la psychothérapie, la psychomotricité, l'ergothérapie, l'orthophonie en plus des solutions pédagogiques qui s'adressent aux enfants débiles légers.

La kinésithérapie permet d'améliorer le développement psychomoteur du patient en prenant en charge l'hypotonie du tronc et des membres.

L'intervention psychomotrice permettra d'améliorer la motricité globale et fine et de mieux construire le schéma corporel.

La psychothérapie est un élément important du traitement. Elle permet à l'enfant arriéré de surmonter son inadaptation familiale ainsi que son anxiété.

Les séances d'orthophonie permettent de lutter contre l'hypotonie bucco-linguale et de préparer l'apprentissage du langage. Elles doivent débuter précocement dès le repérage du retard de langage et des difficultés orthophoniques et phonatoires.

2-3 Autres aspects de la prise en charge thérapeutique :

Chacune des manifestations pathologiques associées au syndrome de Kabuki nécessite une prise en charge appropriée :

- Les difficultés d'allaitement associées à un défaut de coordination motrice entre la succion et la déglutition sont traitées par la mise en place d'une sonde de gastrostomie.
- Le reflux gastro-œsophagien dont la prise en charge fait appel aux mesures hygiéno-diététiques et médicamenteuses.
- La pathologie épileptique dont le traitement rejoint celui de la population générale.
- Les otites moyennes dont la récurrence justifie un traitement agressif afin d'éviter les complications auditives secondaires.
- Les différentes anomalies congénitales (cardiaques, urinaires, locomotrices...) dont la prise en charge est chirurgicale.

- L'anesthésie des patients atteints du syndrome de Kabuki impose certaines précautions. Elles sont en rapport avec les cardiopathies congénitales (qui doivent être explorées dans le cadre du bilan préopératoire) et les anomalies innées des voies aériennes (qui peuvent être à l'origine de difficultés d'intubation) ainsi que l'hyperlaxité articulaire qui impose des précautions de positionnement du rachis cervical.

3- Suivi : [112]

3-1 Jusqu'à l'âge de cinq ans:

Tableau 6: Modalités de suivi des patients atteints du syndrome de Kabuki de la naissance jusqu'à l'âge de 5 ans.

| Jusqu'à l'âge de 5 ans | Suivi pédiatrique | Evaluation | Suivi spécialiste |
|------------------------|---------------------------|--|---|
| Naissance à 1 an | Consultation de pédiatrie | Bilan initial, malformatif (échographies cardiaque, abdominale, radiographie du rachis) et biologique (hématologique, endocrinien) | Examens ORL, ophtalmologique, Cardiaque et génétique |
| 1 an | Consultation de pédiatrie | Evaluation du développement général (poids et taille), crises convulsives, difficultés alimentaires, tension artérielle | Consultations ORL et ophtalmologiques |
| 2 ans | Consultation de pédiatrie | Evaluation du développement général (poids et taille), crises convulsives, difficultés alimentaires, tension artérielle | Consultations ORL Et ophtalmologiques |
| 3 ans | Consultation de pédiatrie | Evaluation du développement général et la tension artérielle | Consultations ORL, ophtalmologique et examen dentaire |
| 4 ans | Consultation de pédiatrie | Evaluation du développement général et la tension artérielle | Consultations ORL, ophtalmologique et examen dentaire |
| 5 ans | Consultation de pédiatrie | Evaluation du développement général et la tension artérielle | Consultation ORL, examen ophtalmologique, examen dentaire et consultation neuropédiatrique si épilepsie |

3-2 Jusqu'à l'âge de douze ans:**Tableau 7 : Modalités de suivi des patients atteints du syndrome de Kabuki depuis l'âge de 6 ans jusqu'à l'âge de 12 ans.**

| De 6 ans à 12 ans | Suivi pédiatrique | Evaluation | Suivi spécialiste |
|-------------------|---------------------------|--|--|
| 6 ans | Consultation de pédiatrie | Evaluation du développement général, de la croissance staturale et pondérale ainsi que la tension artérielle | Examens ORL, ophtalmologique, dentaire et neuropédiatrique si épilepsie |
| 7 ans | Consultation de pédiatrie | Evaluation du développement général, de la croissance staturale et pondérale ainsi que la tension artérielle | Examens ORL, ophtalmologique, dentaire et neuropédiatrique si épilepsie |
| 8 ans | Consultation de pédiatrie | Evaluation du développement général, de la croissance staturale et pondérale ainsi que la tension artérielle | Examens ORL, ophtalmologique, dentaire et neuropédiatrique si épilepsie |
| 9 ans | Consultation de pédiatrie | Evaluation du développement général, de la croissance staturale et pondérale ainsi que la tension artérielle. Evaluation pubertaire chez la fille | Examens ORL, ophtalmologique, dentaire et neuropédiatrique si épilepsie |
| 10 ans | Consultation de pédiatrie | Evaluation du développement général, de la croissance staturale et pondérale ainsi que la tension artérielle. Evaluation pubertaire chez la fille | Examens ORL, ophtalmologique, cardiaque et neuropédiatrique si épilepsie |
| 11 ans | Consultation de pédiatrie | Evaluation du développement général, de la croissance staturale et pondérale ainsi que la tension artérielle. Evaluation pubertaire chez la fille | Examens ORL, ophtalmologique, dentaire, et neuropédiatrique si épilepsie |
| 12 ans | Consultation de pédiatrie | Evaluation du développement général, de la croissance staturale et pondérale ainsi que la tension artérielle. Evaluation pubertaire chez la fille | Examens ORL, ophtalmologique, dentaire, et neuropédiatrique si épilepsie |

3-3 Jusqu'à l'âge de dix-huit ans:**Tableau 8 : Modalités de suivi des patients atteints du syndrome de Kabuki depuis l'âge de 13 ans jusqu'à l'âge de 18 ans.**

| De 13 ans à 18 ans | Suivi pédiatrique | Evaluation | Suivi spécialiste |
|--------------------|---------------------------|--|---|
| 13 ans | Consultation de pédiatrie | Evaluation du développement général, de la puberté et de la tension artérielle | Examens ORL, Ophtalmologique et dentaire |
| 14 ans | Consultation de pédiatrie | Evaluation du développement général, de la puberté et de la tension artérielle | Examens ORL, Ophtalmologique et dentaire |
| 15 ans | Consultation de pédiatrie | Evaluation du développement général, de la puberté et de la tension artérielle | Examens ORL, Ophtalmologique et dentaire |
| 16 ans | Consultation Médicale | Evaluation du développement général, de la puberté et de la tension artérielle | Examens ORL, ophtalmologique, dentaire. Consultation avec un professionnel spécialisé dans l'adolescence |
| 17 ans | Consultation Médicale | Evaluation du développement général et de la tension artérielle | Examens ORL, ophtalmologique, dentaire. Consultation avec un professionnel spécialisé dans l'adolescence |
| 18 ans | Consultation Médicale | Evaluation du développement général et de la tension artérielle | Examens ORL, ophtalmologique, dentaire. Consultation avec un professionnel spécialisé dans l'adolescence |

4- Perspectives thérapeutiques : [113]

La principale perspective thérapeutique du syndrome de Kabuki est l'étude publiée en 2014 par le professeur Hans Bjornsson de l'université Johns Hopkins qui a mis en évidence le rôle de la molécule AR-42 (anticancéreux utilisé lors du traitement des hémopathies malignes) dans l'atténuation des signes du retard mental, lui permettant de renier le caractère irréversible de la déficience intellectuelle accompagnant ce type d'affections génétiques.

Cette expérience qui fut menée sur des souris présentant une mutation du gène MLL2 ainsi que des signes de déficience mentale similaires à ceux retrouvés dans le syndrome de Kabuki, objectiva une réduction de la neurogénèse au niveau du gyrus dentelé grâce à l'étude microscopique.

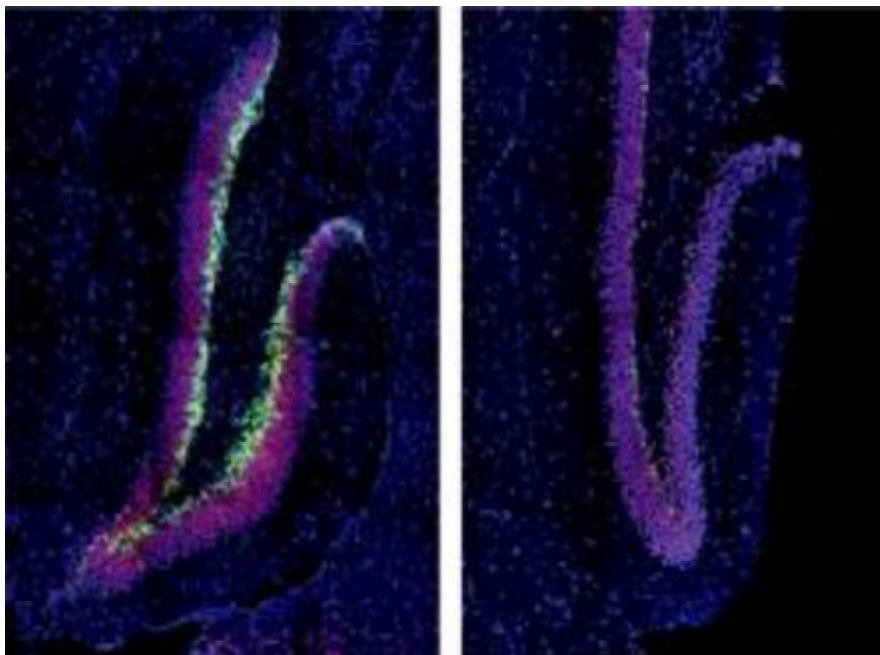


Figure 29 : étude microscopique réalisée au niveau du gyrus dentelé objectivant la présence de jeunes neurones chez les souris normales (gauche) et leur absence chez les souris atteintes (droite). [113]

En se basant sur la physiopathologie du syndrome de Kabuki, impliquant un défaut de l'expression génétique secondaire à une mutation au niveau des gènes assurant un contrôle épigénétique par la régulation de la condensation chromatinienne et par conséquent son accessibilité au processus transcriptionnel, les chercheurs relient la déficience mentale à un défaut de la neurogénèse subséquent à ce déséquilibre du contrôle épigénétique.

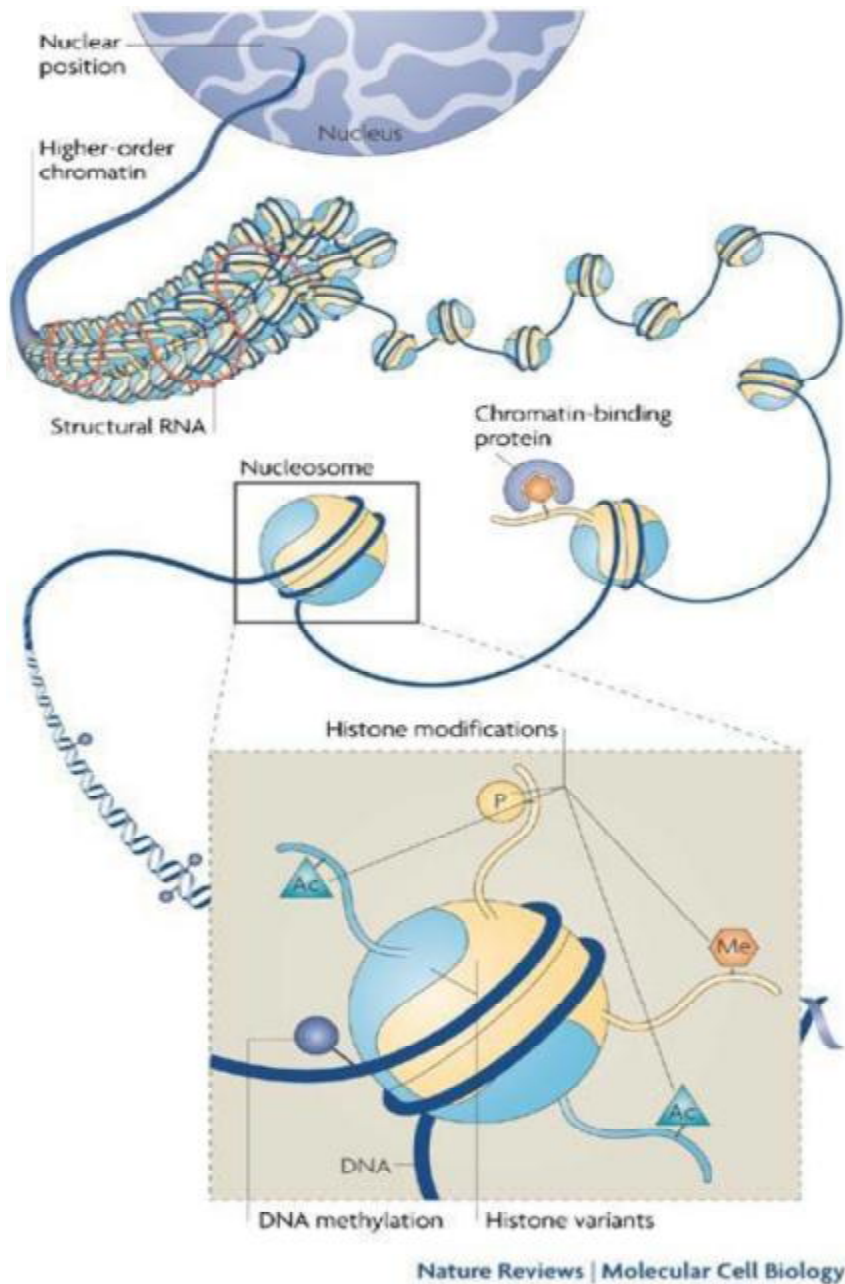


Figure 30 : Représentation schématique d'un mécanisme de régulation épigénétique. [114]

Dans le but de confirmer cette relation causale et afin de démontrer le caractère réversible de la déficience mentale dans le cadre du syndrome de Kabuki, les chercheurs procédèrent au traitement des souris atteintes par un agent médicamenteux (AR-42) qui permet la décondensation chromatinienne grâce à son action inhibitrice sur les histones désacétylases.

Après deux semaines de traitement, l'équipe scientifique testa les capacités mnésiques de ces souris dans un parcours aquatique labyrinthique. Ils remarquèrent l'amélioration des performances des souris traitées par rapport à celles qui ne l'étaient pas, devenant presque égales à celles des souris normales.

Ce test fut complété par une étude microscopique du gyrus dentelé qui objectiva la présence de neurones nouvellement formés, en réponse au traitement administré qui restitua l'activité des enzymes intervenant dans la régulation de l'expression génétique et par conséquent dans la neurogénèse.

Le résultat de cette expérience scientifique permit à l'équipe du professeur Hans Bjornsson de contester le caractère irréversible de la déficience mentale associée au syndrome de Kabuki et de proposer la stimulation médicale de la croissance neuronale comme une future stratégie thérapeutique efficace.

VIII. Conseil génétique :

Le conseil génétique est un processus de communication qui a pour but d'aider les patients à assimiler les données médicales, l'hérédité, les risques de récurrence, à choisir le plan d'action qui leur permet de gérer du mieux possible la présence de cette pathologie et/ou le risque de récurrence. Les informations transmises par le biais de ce processus concernent : [86]

- L'origine qui peut être une mutation héritée ou une néomutation. Cette dernière est plus fréquente.
- Le mode de transmission qui est autosomique dominant pour la mutation du gène MLL2. La majorité des cas sont cependant sporadiques.
- Le risque de récurrence, en cas de mutation du gène MLL2 pour un couple ayant un enfant atteint, est proche de celui de la population générale. En revanche, le risque pour un patient porteur d'une mutation du gène MLL2 d'avoir un enfant atteint du syndrome de Kabuki est de 50%. Cette dernière règle semble être valable pour les porteurs de mutations du gène KDM6A.
- Le diagnostic prénatal est possible pour les familles qui ont déjà eu un enfant atteint et quand la mutation à l'origine de la pathologie est connue. Ce diagnostic est confirmé grâce à l'étude cytogénétique de l'ADN fœtal, obtenu par une amniocentèse réalisée entre 15 et 18 semaines d'aménorrhée ou par une choriocentèse effectuée entre 10 et 12 semaines d'aménorrhée. Il est suspecté devant la présence de signes échographiques de type : augmentation de la clarté nucale, hydrops fœtal, ascite, polyhydramnios, artère ombilicale unique et malformations congénitales associées au syndrome de Kabuki. Cependant leur présence n'est pas spécifique.

IX. Pronostic :

Il y a un tel éventail de possibilités pour les patients atteints du syndrome de Kabuki qu'il est difficile de faire un pronostic général. Ce dernier varie en fonction des atteintes de chaque enfant. Il dépendra d'avantage des complications cardiaques, rénales et immunologiques ainsi que le risque de survenue d'une obésité ultérieure [11, 12, 115].

A l'heure actuelle, les publications concernant cette pathologie ne mentionnent guère une espérance de vie abrégée; le suivi à long terme des patients n'ayant pas été réalisé en raison de l'identification récente du syndrome étudié.

La fertilité semble quant à elle préservée car plusieurs cas de transmission verticale ont été rapportés dans la littérature.

CONCLUSION

A travers l'étude que nous avons menée aux services de pédiatrie et de génétique médicale du CHU HASSAN II et dont les résultats s'accordent avec la revue de la littérature réalisée dans notre travail; on peut affirmer que :

- le syndrome de kabuki est une pathologie rare.
- la forme sporadique est la plus fréquente.
- l'âge paternel avancé est le principal facteur de risque.
- la mutation du gène MLL2 est la cause majeure du syndrome.
- l'expression phénotypique est variable d'où la rudesse du diagnostic et l'abondance des diagnostics différentiels.
- les malformations associées à ce syndrome sont multiples et fréquentes, imposant la réalisation d'un bilan malformatif chez tous les patients.
- la prise en charge de ce syndrome est symptomatique et multidisciplinaire, nécessitant une coordination étroite entre les différents intervenants.
- le pronostic est variable, il dépend plus des complications cardiaques et immunitaires.

Enfin, signalons qu'il existe de nombreux espoirs suscités par les perspectives thérapeutiques, grâce auxquelles l'irréversibilité du retard mental basculera en désuétude.

RESUME

RESUME :

Le syndrome de Kabuki, également appelé syndrome de Niikawa–Kuroki, est une affection génétique rare décrite pour la première fois en 1981 et baptisée ainsi en raison des caractéristiques faciales des sujets atteints qui sont évocatrices des masques du maquillage Kabuki utilisé dans le théâtre antique japonais.

Cette pathologie est retrouvée dans tous les groupes ethniques sous forme de cas sporadiques le plus souvent et de cas intrafamiliaux suggérant une transmission autosomique dominante.

Le principal facteur de risque de cette affection qui touche équitablement les deux sexes, est l'âge paternel avancé.

L'étude génétique révèle divers mutations géniques et chromosomiques dont la plus fréquente est la mutation du gène MLL2. Cependant l'origine génétique n'est pas complètement éclaircie, les recherches se poursuivent donc dans le but d'identifier l'ensemble des gènes impliqués dans ce syndrome.

L'examen clinique est la base du diagnostic, ce dernier repose sur la présence de deux critères majeurs qui sont la dysmorphie crânio–faciale et le retard du développement mental.

Le diagnostic du syndrome de Kabuki est ardu en raison de son hétérogénéité clinique et de la multiplicité des diagnostics différentiels.

Les complications ainsi que les malformations associées sont multiples et fréquentes justifiant la réalisation d'un bilan malformatif. Ils conditionnent le pronostic.

La prise en charge est multidisciplinaire et purement symptomatique. Des perspectives prometteuses concernant le traitement médical du retard mental constituent la base de la future stratégie thérapeutique.

SUMMARY :

Kabuki syndrome, also known as Niikawa–Kuroki syndrome, is a rare genetic disorder which was first described in 1981.

The condition was named Kabuki syndrome, referring to the resemblance of the patients' characteristic facial expression with that of the makeup used in Kabuki, a traditional Japanese theater.

This syndrome has been reported in almost all ethnic groups. Most cases have been reported sporadically, however familial cases are described showing evidence that Kabuki syndrome is inherited as a dominant trait.

Advanced paternal age is the main risk factor for this pathology which affects males and females equally.

Numerous mutations have been identified in patients with Kabuki syndrome. Even though the major causative gene (MLL2) has been found, the research is not yet over. Other gene mutations are still being looked for.

The diagnosis is established by clinical findings which are mental retardation and craniofacial dysmorphic features.

Kabuki syndrome is difficult to diagnose for two main reasons: clinical heterogeneity and several differential diagnosis.

There is a wide range of malformations and complications associated with this syndrome, justifying diagnostic tests. The prognosis depends on it.

Management is multidisciplinary and symptomatic only. New treatment perspectives of mental retardation could be a basis of future therapeutic strategy.

ملخص:

إن متلازمة كابوكي المسماة أيضا متلازمة "نيكاوا و كوروكي" مرض وراثي نادر تمَّ اكتشافه سنة 1981 و قد سُمِّي كذلك بسبب التشابه الموجود بين ملامح وجه الأطفال المصابين بهذا المرض و ماكياج كابوكي المستعمل في المسرح الياباني العتيق.

يظهر هذا المرض، الذي يصيب كل الجماعات العرقية، على شكل حالات متفرقة بالإضافة إلى حالات عائلية توحي بأنه مرض وراثي صبغي جسدي سائد.

يُعتبر العمر المتقدم للأب أهم عامل للإصابة بهذا المرض الذي يمسُّ كلا الجنسين بشكل متساوٍ. أظهرت الدراسات التي أُجريت على المصابين بهذه المتلازمة أنواعا متعددة من الطفرات الجينية والصبغية أبرزها طفرة الجين MLL2. هذه الدراسات مستمرة بهدف الكشف عن كافة الجينات المتورطة في هذا المرض. يستلزم تشخيص هذه المتلازمة، المعتمد على الفحص السريري، وجود معيارين جوهريين هما ملامح الوجه الخاصة بهذا المرض بالإضافة إلى التأخر الذهني.

تكمن صعوبة التشخيص في اختلاف أعراض هذا المرض بين المصابين و تعدد التشخيصات التفريقية. يرتبط تكهن هذا المرض بالمضاعفات و التشوهات المرافقة له مما يستلزم القيام بفحوصات للكشف عنها. يهدف التدخل الطبي المتعدد الاختصاصات إلى مواجهة الأعراض فقط و يجب الإشارة إلى وجود علاج طبي للتأخر الذهني في طور الاختبار قد يشكل جوهر التكفل المستقبلي بهذا المرض.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Niikawa** Norio.
Kabuki syndrome (Niikawa–Kuroki Syndrome) syndrome [en ligne].
istituti.unicatt.it/genetica_medica_Niikawa_Kabuki.pdf
Consulté le 18-04-2015.
- [2] **Niikawa** N, Matsuura N, Fukushima Y et al.
Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency.
J. Pediatr. 99, 565–569 (1981).
- [3] **Kuroki** Y, Suzuki Y, Chyo H et al.
A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation.
J. Pediatr. 99, 570–573 (1981).
- [4] **Utine** GE, Alanay Y, Atkas D et al.
Kabuki syndrome and trisomy 10p.
Genet. Couns. 19, 291–300 (2008).
- [5] **Ng** SB, Bigham AW, Buckingham KJ et al.
Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome.
Nat. Genet. 42, 790–793 (2010).
- [6] **Hannibal** MC, Buckingham KJ, Ng SB et al.
Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome.
Am. J. Med. Genet. Part A 155, 1511–1516 (2011).
- [7] **Paulussen** AD, Stegmann AP, Blok MJ et al.
MLL2 mutation spectrum in 45 patients with Kabuki syndrome.
Hum. Mut. 32, E2018–E2025 (2011).

- [8] **Lederer D**, Grisart B, Digilio MC et al.
Deletion of KDM6A, a histone demethylase interacting with MLL2, in three patients with Kabuki syndrome.
Am. J. Hum. Genet. 90, 119–124 (2012).
- [9] **Niikawa N**, Kuroki Y, Kajii T et al.
Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients.
Am. J. Med Genet, Vol. 31, pp. 565–589 (1988).
- [10] **White SM**, Thompson EM, Kidd A et al.
Growth, behavior, and clinical findings in 27 patients with Kabuki syndrome.
Am J Med Genet A; 127A:118–27 (2004).
- [11] **Adam MP**, Hudgins L.
Kabuki syndrome: a review.
Clin Genet, Vol. 67, pp. 209–219 (2004).
- [12] **Matsumoto N**, Niikawa N.
Kabuki make-up syndrome: a review.
American Journal of Medical Genetics; 117:57–65 (2003).
- [13] **Lerone M**, Priolo M, Naselli A et al.
Ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome.
Am J Med Genet, Vol. 73, pp. 263–6 (1997).
- [14] **Courtens W**, Rassart A, Stene J.J et al.
Further evidence for autosomal dominant inheritance and ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome.
Am J Med Genet, Vol. 93, pp. 244–249 (2000).
- [15] **Armstrong L**, Abd El Moneim A, Aleck K et al.
Further delineation of Kabuki syndrome in 48 well-defined new individuals.
Am J Med Genet A, Vol. 132, pp. 265–72 (2005).

- [16] **FitzGerald** KT, Diaz MO.
MLL2: a new mammalian member of the trx/MLL family of genes.
Genomics 59,187–92 (1999).
- [17] **Issaeva** I, Zonis Y, Rozovskaia T et al.
Knockdown of ALR reveals target genes and leads to alterations in cell adhesion and growth.
Mol Cell Biol, 27:1889–903 (2007).
- [18] **Micale** L, Augello B, Fusco C et al.
Mutation spectrum of MLL2 in a cohort of Kabuki syndrome patients.
Orphanet J. Rare Dis. 6, 38 (2011).
- [19] **Li** Y, Bogershausen N, Alanay Y et al.
A mutation screen in patients with Kabuki syndrome.
Hum. Genet. 130,715–724 (2011).
- [20] **Ratbi** I, Feggal N, Micale L et al.
Report of the First Clinical Case of a Moroccan Kabuki Patient with a Novel MLL2 mutation.
Mol Syndromol ; 4:152–156 (2013).
- [21] **Makrythanasis** P, van Bon BW, Steehouwer M et al.
MLL2 mutation detection in 86 patients with Kabuki syndrome: a genotype–phenotype study.
Clin Genet: 84: 539–545 (2013).
- [22] **Seenundun** S, Rampalli S, Liu QC et al.
UTX mediates demethylation of H3K27me3 at muscle–specific genes during myogenesis.
EMBO J. 29, 1401–1411 (2010).

- [23] **Lan F**, Bayliss PE, Rinn JL et al.
A histone H3 lysine 27 demethylase regulates animal posterior development.
Nature 449, 689–694 (2007).
- [24] **Jardine PE**, Burvill–Holmes LC, Schutt WH et al.
Partial 6q monosomy/partial 12q trisomy in a child with features of Kabuki syndrome.
Clin Dysmorphol; 2:269–73 (1993).
- [25] **Fryns JP**, Van den Berghe H, Schrandt–Stumpel C.
Kabuki syndrome and paracentric inversion of short arm of chromosome 4.
Am J Med Genet; 53:204–5 (1994).
- [26] **Galan–Gomez E**, Cardesa–Garcia JJ, Campo–Sampedro FM et al.
Kabuki make–up (Niikawa–Kuroki) syndrome in five Spanish children.
Am J Med Genet; 59:276–82 (1995).
- [27] **Lynch SA**, Ashcroft KA, Zwolinski S et al.
Kabuki sd–like features in monozygotic twin boys with a pseudodicentric chromosome 13.
J Med Genet; 32:227–30 (1995).
- [28] **Lo IF**, Cheung LY, Ng AY et al.
Interstitial dup(1p) with findings of Kabuki make–up syndrome.
Am J Med Genet; 78:55–7 (1998).
- [29] **Digilio MC**, Marino B, Toscano A et al.
Congenital heart defects in Kabuki syndrome.
Am J Med Genet; 100:269–74 (2001).
- [30] **Wellesley DG**, Slaney S.
Kabuki make–up and Turner syndromes in the same patient.
Clin. Dysmorphol. 3, 297–300 (1994).

- [31] **Moncla A**, Siguady S, Mattei MG et al.
Features of Kabuki syndrome in a patient with a X–Y translocation.
Eur J Hum Genet; 4(Suppl):144 (1996).
- [32] **Abd SE**, Wilson L, Howlin P et al.
Agenesis of the corpus callosum in Turner syndrome with ring X.
Dev Med Child Neurol; 39:119–24 (1997).
- [33] **McGinniss MJ**, Brown DH, Burke LW et al.
Ring chromosome X in a child with manifestations of Kabuki syndrome.
Am J Med Genet; 70:37–42 (1997).
- [34] **Van Hagen JM**, Kwee ML, Madan K et al.
Kabuki syndrome in son and low grade mosaic 45,X/46,XX in mother.
Genet Couns; 7(3): 201–6 (1996).
- [35] **Chen CP**, Lin SP, Tsai FJ et al.
Kabuki syndrome in a girl with mosaic 45,X/47,XXX and aortic coarctation.
Fertil. Steril. 89, 1826 e5–e7 (2008).
- [36] **Rodriguez L**, Diego–Alvarez D, Lorda–Sanchez I et al.
A small and active ring X chromosome in a female with features of Kabuki syndrome.
Am. J. Med. Genet. A. 146A, 2816–2821 (2008).
- [37] **Wessels MW**, Brooks AS, Hoogeboom J et al.
Kabuki syndrome: A review study of three hundred patients.
Clin Dysmorphol; 11:95–102 (2002).
- [38] **Adam MP**, Hudgins L.
Kabuki syndrome: a review.
Clin Genet; 67:209–19 (2005).

- [39] **Shalev SA**, Clarke LA, Koehn D et al.
Long-term follow-up of three individuals with Kabuki syndrome.
Am J Med Genet A; 125A:191–200 (2004).
- [40] **Spano G**, Campus G, Bortone A et al.
Oral features in Kabuki make-up syndrome.
Eur J Paediatr Dent; 9:149–52 (2008).
- [41] **Allanson Judith**.
Kabuki syndrome [en ligne].
Second European Course in Clinical Dysmorphology (Roma 2008)
Istituti.uncatt.it/genetica_medica_JudithAllanson.pdf
Consulté le: 18-03-2015.
- [42] **Santos BM**, Ribeiro RR, Stuani AS et al.
Kabuki Make-up (Niikawa-Kuroki) Syndrome: Dental and Craniofacial Findings in a Brazilian Child.
Braz Dent J 17(3): 249–254 (2006).
- [43] **Kenneth LJ**.
Kabuki syndrome in Smith's recognizable patterns of human malformation.
San Diego: Elsevier; p. 118–9 (1994).
- [44] **Michot C**, Corsini C, Sanlaville D et al.
Finger creases lend a hand in kabuki syndrome.
European Journal of Medical Genetics; 56:556–560 (2013).
- [45] **Yoshioka S**, Takano T, Matsuwake K et al.
A Japanese patient with Kabuki syndrome and unilateral perisylvian cortical dysplasia.
Brain Dev; 33:174–6 (2011).

- [46] **Hinnichs B**, Gramss B, Meineche P.
Defective clavicles in Kabuki syndrome.
Genet Couns; 13:477–9 (2002).
- [47] **Kurosawa K**, Kawame H, Ochiai Y et al.
Patellar dislocation in Kabuki syndrome.
Am J Med Genet; 108:160–3 (2002).
- [48] **Lu Y**, Cao K.
A case report: Hearing disorder in Kabuki make-up (Niikawa–Kuroki) syndrome in China.
Journal of Otology 1–5 (2015).
- [49] **Wilson GN**.
Thirteen cases of Niikawa–Kuroki syndrome: report and review with emphasis on medical complications and preventive management.
Am J Med Genet; 79:112–20 (1998).
- [50] **Bethany D** Kasdon, Judith E Fox.
Kabuki syndrome: diagnostic and treatment considerations.
Mental Health in Family Medicine; 9:171–9 (2012).
- [51] **Vaux KK**, Jones KL, Jones MC et al.
Developmental outcome in Kabuki syndrome.
Am J Med Genet A; 132A:263–4 (2005).
- [52] **Defloor T**, van Borsel J, Schrande–Stumpel C et al.
Expressive language in children with Kabuki syndrome.
American Journal of Medical Genetics A; 132: 256–9 (2004).
- [53] **Bereket A**, Turan S, Alper G et al.
Two patients with Kabuki syndrome presenting with endocrine problems.
J Pediatr Endocrinol Metab; 14:215–20 (2001).

- [54] **Devriendt K, Lemli L, Craen M et al.**
Growth hormone deficiency and premature thelarche in a female infant with Kabuki syndrome.
Horm Res; 43:303–6 (1995).
- [55] **Genevieve D, Amiel J, Viot G et al.**
Atypical findings in Kabuki sd: report of 8 patients in a series of 20 and review of the literature.
Am J Med Genet A; 129A:64–8 (2004).
- [56] **Kawame H, Hannibal C, Hudgins L et al.**
Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome.
J Pediatr; 134:480–5 (1999).
- [57] **Powell HWR, Hart PE, Sisodiya SM.**
Epilepsy and perisylvian polymicrogyria in a patient with Kabuki syndrome.
Dev Med Child Neurol; 45:841–3 (2003).
- [58] **Ben-Omran T, Teebi AS,**
Structural central nervous system (CNS) anomalies in Kabuki syndrome.
Am J Med Genet A; 137:100–3 (2005).
- [59] **Verotti Alberto, Sergio Agostinelli, Chiara Cirillo et al.**
Long-term outcome of epilepsy in Kabuki syndrome.
Seizure 20, 650–654 (2011).
- [60] **Kara B, Hülya Kayserili, Murat Imer et al.**
Quadrigeminal cistern arachnoid cyst in a patient with kabuki syndrome.
Pediatr Neurol; 34:478–480 (2006).
- [61] **Lodi M, Rosanna Chifari, Cecilia Parazzini et al.**
Seizures and EEG pattern in Kabuki Syndrome.
Brain & Development 32; 829–834 (2010).

- [62] **Sanchez–Carpintero R**, Ana Herranz, César Reynoso et al.
Dilated vein of Galen in Kabuki syndrome.
Brain & Development; 34 76–79 (2012).
- [63] **Ito H**, Mori K, Inoue N et al.
A case of Kabuki syndrome presenting West syndrome.
Brain Dev; 29:380–2 (2007).
- [64] **Gidwani P**, Segal E, Shanske A et al.
Chorea associated with antiphospholipid antibodies in a patient with Kabuki syndrome.
Am J Med Genet [A]; 143A:1338–41 (2007).
- [65] **Defloor T**, Borsel J, Schrandt–Stumpel CT et al.
Expressive language in children with Kabuki syndrome.
Am J Med Genet [A]; 132A:256–9 (2005).
- [66] **Ogawa A**, Yasumoto S, Tomoda Y et al.
Favourable seizure outcome in Kabuki make–up syndrome associated with epilepsy.
J Child Neurol; 18:549–51 (2003).
- [67] **Oksanen VE**, Arvio MA, Peippo MM et al.
Temporo–occipital spikes: A typical EEG finding in Kabuki syndrome.
Pediatr Neurol; 30:67–70 (2004).
- [68] **Porter BE**, Brooks–Kayal A, Golden JA.
Disorders of cortical development and epilepsy.
Arch Neurol; 59:361–5 (2002).
- [69] **Di Gennaro G**, Condoluci C, Casali C et al.
Epilepsy and polymicrogyria in Kabuki make–up (Niikawa–Kuroki) syndrome.
Pediatr Neurol; 566–8 (1999).

- [70] **Schrander–Stumpel** CT, Spruyt L, Curfs LM et al.
Kabuki syndrome: clinical data in 20 patients, literature review, and further guidelines for preventive management.
Am. J. Med. Genet. A 132, 234—243 (2005).
- [71] **Peterson–Falzone** SJ, Golabi M, Lalwani AK.
Otolaryngologic manifestations of Kabuki syndrome.
Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 38, 227—236 (1997).
- [72] **Toutain** A, Plée Y, Ployet MJ et al.
Deafness and Mondini dysplasia in Kabuki (Niikawa—Kuroki) syndrome.
Report of a case and review of the literature.
Genet. Couns. 8, 99—105 (1997).
- [73] **Igawa** HH, Nishizawa N, Sugihara T et al.
Inner ear abnormalities in Kabuki make-up syndrome: report of three cases.
Am. J. Med. Genet. 92, 87—89 (2000).
- [74] **Hempel** JM, Jager L, Naumann A et al.
Niikawa—Kuroki syndrome. Which characteristics must the HNO doctor consider in its diagnosis.
HNO 53, 253—256 (2005).
- [75] **Tekin** M, Fitoz S, Arici S et al.
Niikawa—Kuroki (Kabuki) syndrome with congenital sensorineural deafness: Evidence for a wide spectrum of inner ear abnormalities.
International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology: 70, 885—889 (2006).
- [76] **Upton** S, C.S. Stadter, P. Landis et al.
Speech characteristics in the Kabuki syndrome.
Am J Med. Genet. A 116, 338–341 (2003).

- [77] **Matsune K**, Shimizu T, Tohama T et al.
Craniofacial and dental characteristics of Kabuki Syndrome.
Am J Med Genet; 98:185–90 (2001).
- [78] **Parul M**, Sharma A, Sakhuja S et al.
Speech and Language Characteristics in Kabuki Syndrome–A Case Report.
The internet journal of allied health sciences and practice,
Vol. 8, number 2 (2010).
- [79] **Mc Mahon CJ**, Reardon W.
The spectrum of congenital cardiac malformations encountered in 6 children
with Kabuki syndrome.
Cardiol Young; 16:30–3 (2006).
- [80] **Moral S**, Zuccarino F, Loma–Osorio P.
Double aortic arch: An unreported anomaly with Kabuki syndrome.
Pediatr Cardiol; 30:82–4 (2009).
- [81] **Eun Jung Bae**, Ja Kyoung Yoon, Kyung Jin Ahn et al.
The strong association of left–side heart anomalies with Kabuki syndrome.
Korean J Pediatr (2014).
- [82] **Vijayakanthi Nandini**, Dinesh Kumar Yadav, Pankaj Gupta et al.
Kabuki Make–up syndrome with multiple congenital heart defects.
Pediatrics Research International Journal, Article ID 511851 (2014).
- [83] **Hughes HE**, Davies SJ.
Coarctation of the aorta in Kabuki syndrome.
Archives Dis Child; 70: 512–514 (1994).
- [84] **Ming JE**, Russel KL, Bason L et al.
Coloboma and other ophthalmologic anomalies in Kabuki syndrome
distinction from charge association.
Am J Med Genet A; 123A:249–52 (2003).

- [85] **Toriello** HV, Droste P.
Nocturnal lagophthalmos in Kabuki syndrome: Results of a parent group survey.
Proc Greenwood Genet Cent; 22:110 (2003).
- [86] **Adam** MP, Hudgins L, Hannibal M.
Kabuki Syndrome.
Gene Reviews (2011).
- [87] **Armstrong** L, Abd El Moneim A, Aleck K et al.
Further delineation of Kabuki syndrome in 48 well-defined new individuals.
Am J Med Genet A; 132A:265-72 (2005).
- [88] **Mac Gaughran** JM, Donnai D, Clayton-Smith J.
Biliary atresia in Kabuki syndrome.
Am J Med Genet; 91:157-8 (2000).
- [89] **Nobili** V, Marcellini M, Devito R et al.
Hepatic fibrosis in Kabuki syndrome.
Am J Med Genet A; 124A:209-12 (2004).
- [90] **Kokitsu-Nakata** NM, Vendramini S, Guion-Almeida ML.
Lower lip pits and anorectal anomalies in Kabuki syndrome.
Am J Med Genet; 86:282-4 (1999).
- [91] **Matsumura** M, Yamada R, Kitani Y et al.
Anorectal anomalies associated with Kabuki make-up syndrome.
J Pediatr Surg; 227:1600-2 (1992).
- [92] **Fujishiro** M, Ogihara T, Tsukuda K et al.
A case showing an association between type 1 diabetes mellitus and Kabuki syndrome.
Diabetes Res Clin Pract; 60:25-31 (2003).

- [93] **Ming** JE, Russel KL, Mc Donald–Mc Ginn DM et al.
Autoimmune disorders in Kabuki syndrome.
Am J Med Genet A; 132A:260–2 (2005).
- [94] **Watanabe** T, Miyakawa M, Satoh M et al.
Kabuki make-up syndrome associated with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.
Acta Pediatr Jpn; 36:727–9 (1994).
- [95] **Hoffman** JD, Ciprero KL, Sullivan KE et al.
Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome.
Am J Med Genet A; 135:278–81 (2005).
- [96] **Zannolli** R, Buoni S, Macucci F et al.
Kabuki syndrome with trichrome vitiligo, ectodermal defect and hypogammaglobulinemia A and G.
Brain Dev; 29:373–6 (2007).
- [97] **Mazzanti** L, Tamburrino F, Bergamaschi R et al.
Developmental syndromes: growth hormone deficiency and treatment.
Endocr Dev; 14:114–34 (2009).
- [98] **Kapoor** RR, James C, Hussain K.
Hyperinsulinism in developmental syndromes.
Endocr Dev; 14:95–113 (2009).
- [99] **Francesschini** P, Vardeu MP, Guala A et al.
Lower lip plits and complete idiopathic precocious puberty in a patient with Kabuki make-up syndrome.
Am J Med Genet; 47:423–5 (1993).
- [100] **Tumino** M, Licciardello M, Sorge G et al.
Kabuki syndrome and cancer in two patients.
Am J Med Genet Part A 9999:1–4 (2010).

- [101] **Scherer S**, Theile U, Beyer V et al.
Patient with Kabuki syndrome and acute leukemia.
Am J Med Genet Part A 122A:76–79 (2003).
- [102] **Ijichi O**, Kawakami K, Matsuda Y et al.
A case of Kabuki make-up syndrome with EBV+Burkitt's lymphoma.
Acta Paediatr Jpn 38:66–68 (1996).
- [103] **Shahdadpuri R**, O'Meara A, O'Sullivan M et al.
Low-grade fibromyxoid sarcoma: Yet another malignancy associated with Kabuki syndrome.
Clin Dysmorphol 17:199–202 (2008).
- [104] **Merks JHM**, Caron HN, Hennekam RCM.
High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer.
Am J Med Genet 134A:132–143 (2005).
- [105] **Serbati N**, Nassereddine S, Dehbi H et al.
Clinical Heterogeneity of Kabuki Syndrome: Study of Moroccan Patients.
ISSN 2250–3137, Vol.1, Issue.1 (2012).
- [106] **Schrander-Stumpel C**, Meinecke P, Wilson G et al.
The Kabuki syndrome: further delineation of the phenotype in 29 non Japanese patients.
European Journal of Pediatrics 153: 438–445 (1994).
- [107] **Santiago J**, Muszlak M, Goulois E et al.
Syndrome de Kabuki en milieu tropical chez un nourrisson hospitalisé pour diarrhée et stagnation pondérale.
Arch Pediatr; 17:588–93 (2010).

- [108] **Kim SJ, Cho SY, Maeng SH et al.**
A novel MLL2 gene mutation in a Korean patient with Kabuki syndrome.
Korean J Pediatr, 56(8):355–358 (2013).
- [109] **Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N et al.**
MLL2 and KDM6A Mutations in Patients With Kabuki Syndrome.
Am J Med Genet Part A 161A:2234–2243 (2013).
- [110] **Senat MV, Rozenberg P, Bernard JP et al.**
Trisomy 21 screening: value of ultrasound and serum markers in a combined approach.
Journal de gynécologie et de biologie de la reproduction; 30: 11–27 (2001).
- [111] **Gabrielli O, Bruni S, Bruschi B et al.**
Kabuki syndrome and growth hormone deficiency: description of a case treated by long-term hormone replacement.
Clin Dysmorphol; 11(1):71–2 (2002).
- [112] **Guide pratique Syndrome Kabuki–Réseau VADLR.**
Suivi annuel [en ligne]
www.anomalies-developpement-lr.net/Syndrome-Kabuki.
Consulté le 02-05-2015.
- [113] **Bjornsson HT, Benjamin JS, Zhang L et al.**
Histone deacetylase inhibition rescues structural and functional brain deficits in a mouse model of Kabuki syndrome.
Science Translational Medicine 6, 256ra135 (2014)
- [114] **Cancer drug eases mental illness in mice.**
Welcome to The Visible Embryo. [en ligne]
www.visembryo.com/story4040.html
Consulté le 03-05-2015.

- [115] **Vaccaro** M, Salpietro DC, Briuglia S et al.
Cutis laxa in Kabuki make-up syndrome.
J Am Acad Dermatol; 53(5 Suppl 1):S247—51(2005).