Quand une dysmorphie faciale révèle un spectre auto-immun complexe : Le Syndrome de Kabuki associé à un Lupus Érythémateux Systémique floride : À propos d'une observation et revue de la littérature

Tewfik BOUNZIRA, Salim GHARBI, Fatma Zohra BELBACHIR, Sarah BAKRETI, Nadia CHOUGRANI, Amel BELABBAS, Nadia BOUZIANI

Service de Médecine Interne, CHU de Mostaganem. Faculté de médecine de l'université Abdelhamid Ibn Badis, Mostaganem.

tewfik.bounzira@univ-mosta.dz

Reçu : 02 septembre 2026 *Accepté : 26 octobre 2026* *Publié : 15 novembre 2026*

Citation : Tewfik BOUNZIRA, S GHARBI, F/Z BELBACHIR, S BAKRETI, N CHOUGRANI, A BELABBAS, N BOUZIANI. Quand une dysmorphie faciale révèle un spectre auto-immun complexe : le syndrome de Kabuki associé à un lupus érythémateux systémique floride : à propos d'une observation et revue de la littérature. ***JMSP Vol. 2, Numéro 2, 2026****, p. 96–100.*

Résumé

Introduction : Le syndrome de Kabuki (SK), ou syndrome de Niikawa-Kuroki, est une chromatinopathie rare liée à des mutations épigénétiques des gènes *KMT2D* ou *KDM6A*. Outre le dysmorphisme facial caractéristique et le retard staturo-pondéral, le SK s'associe fréquemment à des anomalies immunitaires. Toutefois, la survenue d'un Lupus Érythémateux Systémique (LES) floride reste exceptionnellement décrite. L'objectif de ce travail est d'analyser l'association complexe entre le phénotype du syndrome de Kabuki et l'émergence d'une connectivite systémique sévère à travers une observation clinique originale et une revue de la littérature. Observation : Nous rapportons le cas d'une patiente de 26 ans, présentant un déficit intellectuel avec retard staturo-pondéral, connue et suivie pour une maladie cœliaque et une insuffisance surrénalienne chronique, avec des antécédents d'anémie hémolytique auto-immune et de pneumopathies interstitielles récurrentes. La patiente a été hospitalisée pour l'exploration d'une polysérite. L'examen clinique a mis en évidence un dysmorphisme facial typique (sourcils arqués avec raréfaction du tiers externe, grandes oreilles décollées, racine du nez courte avec pointe large, philtrum long, hypertélorisme) associé à une brachydactylie podale. La présentation associait une dyspnée au repos (NYHA IV), une alopécie non cicatricielle, une photosensibilité, des myalgies des membres inférieurs (déficit moteur 4/5) et un épanchement péricardique avec hypertension artérielle pulmonaire modérée (PAPS à 35 mmHg). Le bilan biologique a objectivé une hyperleucocytose à neutrophiles (29000/mm^3), une thrombocytose (718000/mm^3), un syndrome inflammatoire (CRP à 36 mg/L, VS à 36 mm à la 1ère heure) et un déficit sélectif en IgA (< 0,35 g/L). L'immunologie a confirmé une auto-immunité sévère : anticorps antinucléaires (ANA) positifs au 1/640, avec présence d'anticorps anti-ADN natifs, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm/RNP, anti-nucléosomes et anti-thyroglobuline. L'angioscanner thoracique et l'échographie abdominopelvienne ont objectivé un syndrome interstitiel basal avec atélectasie subtotale du lobe moyen, ainsi qu'un épanchement péricardique et péritonéal. Le diagnostic de syndrome de Kabuki phénotypique a été retenu selon les critères de consensus internationaux, associé à un LES répondant aux critères ACR/EULAR 2019. Discussion : Cette observation illustre le continuum physiopathologique entre déficit immunitaire primitif et auto-immunité sévère au cours du SK. Le rôle central des gènes

KMT2D/KDM6A dans la régulation de la chromatine, la tolérance immunitaire et la différenciation des lymphocytes B explique la prévalence élevée des cytopénies, de l'hypogammaglobulinémie et des manifestations auto-immunes. L'émergence d'un LES complet souligne la nécessité d'un suivi immunologique strict devant tout dysmorphisme évocateur. La prise en charge multidisciplinaire repose sur la surveillance, la prévention des complications et un traitement immunologique adapté. Conclusion : Devant tout dysmorphisme évocateur de SK, l'identification d'un déficit immunitaire doit inciter à un suivi immunologique régulier afin de dépister précocement une connectivite systémique grave telle que le LES et d'adapter une prise en charge multidisciplinaire.

Mots-clés : Syndrome de Kabuki; Lupus érythémateux systémique; Chromatinopathie; Auto-immunité; Déficit immunitaire; KMT2D.

1. Introduction

Le syndrome de Kabuki (SK ; également connu sous le nom de syndrome de conformation de Kabuki et syndrome de Niikawa-Kuroki) est un syndrome génétique héréditaire rare, décrit pour la première fois au Japon en 1981 (1), et causé par des mutations dans un gène de lysine H3 méthylase (*KMT2D*) ou d'histone H3 lysine 27 déméthylase lié au chromosome X (*KDM6A*) (1, 3-5). Le phénotype hétérogène de cette affection touche de multiples systèmes d'organes (1-3), avec des complications prénatales et périnatales parfois retrouvées dès les échographies des deuxième et troisième trimestres (13, 14). Les traits cardinaux incluent des anomalies faciales distinctives, des atteintes squelettiques, des empreintes digitales persistantes, un handicap intellectuel et une restriction de croissance postnatale (1, 3, 5). Bien que la majorité des patients vivent jusqu'à l'âge adulte, le pronostic dépend étroitement de la prévention et de la prise en charge des complications multisystémiques (4, 6). Le syndrome de Kabuki reste globalement méconnu de nombreux cliniciens (2).

L'objectif de ce travail est de rapporter une observation originale associant un syndrome de Kabuki à un Lupus Érythémateux Systémique (LES) floride, et de discuter à travers une revue de la littérature des liens unissant les chromatinopathies, les désordres immunitaires et la rupture de la tolérance (10).

2. Observation clinique

Nous rapportons le cas d'une patiente de 26 ans, présentant un déficit intellectuel associé à un retard staturo-pondéral, connue et suivie pour une maladie cœliaque et une insuffisance surrénalienne chronique. Elle présentait des antécédents personnels notables d'anémie hémolytique auto-immune et de pneumopathies interstitielles récurrentes. La patiente a été hospitalisée dans notre service de Médecine Interne de l'Hôpital Dr. Bensmaine Boumediene au CHU de Mostaganem pour l'exploration d'une polysérite.

L'examen physique initial a mis en évidence un dysmorphisme facial caractéristique fait de sourcils arqués avec raréfaction du tiers externe, de grandes oreilles décollées, d'une racine du nez courte avec une pointe large, d'un philtrum long, d'un hypertélorisme, ainsi qu'une brachydactylie podale (Figure 1) (18). La présentation clinique associait une dyspnée au repos (classée NYHA IV), une alopécie non cicatricielle, une photosensibilité cutanée, des myalgies des membres inférieurs avec un déficit moteur évalué à 4/5, et des signes d'épanchement péricardique avec une hypertension artérielle pulmonaire modérée (PAPS évaluée à 35 mmHg).



Figure 1 : Vues de face et de profil de la patiente montrant le dysmorphisme facial caractéristique du syndrome de Kabuki (longues fissures palpébrales, éversion du tiers latéral de la paupière inférieure, sourcils arqués avec raréfaction du tiers externe, racine du nez courte à pointe large et grandes oreilles proéminentes) (18).

Le bilan biologique a révélé une hyperleucocytose à PNN (29000/mm^3), une thrombocytose (718000/mm^3), un syndrome inflammatoire biologique marqué (CRP à 36 mg/L, VS à 36 mm à la 1ère heure) ainsi qu'un déficit sélectif en IgA (< 0,35 g/L). L'exploration immunologique a confirmé une profonde défaillance de la tolérance immunitaire : les anticorps antinucléaires (ANA) étaient positifs au titre de 1/640, avec mise en évidence d'anticorps anti-DNA natifs, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm/RNP, anti-nucléosomes et anti-thyroglobuline positifs.

L'imagerie médicale, notamment l'angioscanner thoracique et l'échographie abdominopelvienne, a objectivé un syndrome interstitiel basal associé à une atélectasie subtotale du lobe pulmonaire moyen, ainsi qu'un épanchement péricardique et péritonéal.

Sur la base du score dysmorphique typique et de l'association syndromique, le diagnostic de syndrome de Kabuki phénotypique/clinique a été retenu conformément aux critères de consensus internationaux, associé à un Lupus Érythémateux Systémique floride remplissant l'ensemble des critères de classification EULAR/ACR 2019 (10, 17).

3. Discussion

3.1. Rappel étiologique et physiopathologique du syndrome de Kabuki

Le syndrome de Kabuki est sous-tendu par des variants pathogènes des gènes *KMT2D* (environ 75 % des cas, autosomique dominant, codant pour une lysine méthyltransférase) ou *KDM6A* (environ 5 % des cas, lié à l'X, codant pour une déméthylase d'histones) (1, 3-5). Ces protéines régulent l'expression génique par le remodelage de la chromatine, orchestrant l'ouverture et la fermeture des sites transcriptionnels (1, 3, 5). Les altérations de ces gènes peuvent également s'accompagner d'une expansion phénotypique au-delà des critères classiques, révélant de nouveaux mécanismes physiopathologiques (15, 16).

3.2. Le continuum entre déficit immunitaire et auto-immunité au cours du SK

Les manifestations immunologiques et endocriniennes (telles que l'hypoglycémie hyperinsulinémique ou l'hypogammaglobulinémie) constituent des aspects majeurs du syndrome de Kabuki (3, 4, 8). Les mutations de *KMT2D* interfèrent directement avec la différenciation des lymphocytes B et la réponse immunitaire humorale (1, 4). Cela prédispose les patients à des infections récurrentes mais également à une rupture de la tolérance immunitaire, favorisant des manifestations auto-organospécifiques ou

systémiques (1, 4, 5, 9). Par ailleurs, l'évaluation globale de ces patients doit intégrer la sphère neuropsychiatrique et le profil comportemental, l'anxiété et les troubles du sommeil étant des comorbidités particulièrement fréquentes et invalidantes au cours de la maladie (11, 12).

3.3. La rareté et la complexité d'un Lupus Érythémateux Systémique associé

Si l'auto-immunité est documentée sous forme de cytopénies ou de thyroïdites au cours du SK, la survenue d'un Lupus Érythémateux Systémique (LES) floride, associant polysérite (péricardite, péritonite), atteinte pulmonaire interstitielle et un profil sérologique complet (multi-auto-anticorps), demeure exceptionnelle (10). Chez notre patiente, la coexistence d'une maladie cœliaque, d'une insuffisance surrénalienne chronique et d'un antécédent d'anémie hémolytique témoigne d'un terrain d'auto-immunité multiple sévère, vraisemblablement potentialisé par le fond dysimmunitaire inhérent à la chromatinopathie (10).

3.4. Prise en charge multidisciplinaire et surveillance

La prise en charge des patients atteints du syndrome de Kabuki repose sur le traitement symptomatique des manifestations cliniques, la prévention des complications et une surveillance multidisciplinaire rigoureuse (1, 4, 6, 17). Cette approche interprofessionnelle doit inclure le suivi de la croissance, du développement psychomoteur, de l'audition, de la vision, de la fonction respiratoire (avec prise en compte potentielle d'une hypertension pulmonaire) et du statut immunologique (dosage des immunoglobulines et des sous-ensembles lymphocytaires) (4-7).

4. Conclusion

L'observation de notre patiente illustre de manière remarquable le pont physiopathologique unissant les chromatinopathies rares et les connectivités systémiques sévères (10). Devant tout dysmorphisme craniofacial évocateur du syndrome de Kabuki, la mise en évidence d'un déficit immunitaire doit inciter le clinicien à observer une vigilance accrue et à instaurer un suivi immunologique régulier (10). Une telle approche proactive et multidisciplinaire est indispensable pour dépister précocement l'émergence d'une pathologie auto-immune systémique grave telle que le Lupus Érythémateux Systémique et garantir une prise en charge adaptée (10, 17).

Références Bibliographiques

1. Wang YR, Xu NX, Wang J, Wang XM. Syndrome de Kabuki : revue des caractéristiques cliniques, du diagnostic et des mécanismes épigénétiques. *World J Pediatr*. 2019;15(6):528-535.

2. Theodore-Oklota C, Egan S, Paulich M, Evans CJ, Hartman DS, Hoffman DL, Björnsson HT. Caractéristiques cliniques rapportées par les aidants et le fardeau associé au syndrome de Kabuki. *Am J Med Genet A*. 2020;182(7):1592-1600.

3. Barry KK, Tsaparlis M, Hoffman D, Hartman D, Adam MP, Hung C, Bodamer OA. Du génotype au phénotype-A : Revue du syndrome de Kabuki. *Genes (Basel)*. 2022;13(10):1784.

4. Boniel S, Szymańska K, Śmigiel R, Szczałuba K. Revue clinique du syndrome de Kabuki avec des aspects moléculaires. *Genes (Basel)*. 2021;12(4):468.

5. Adam MP, Hannibal M. Syndrome Kabuki. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; 2011.

6. Kasdon BD, Fox JE. Syndrome de Kabuki : considérations diagnostiques et thérapeutiques. *Ment Health Fam Med*. 2012;9(3):171-179.

7. Deng XX, Jin BW, Li SS, Zhou HM, Shen QS, Li YY. Hypertension pulmonaire - une nouvelle hypothèse phénotypique du syndrome de Kabuki : rapport de cas et revue de la littérature. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):429.

8. Maines E, Maiorana A, Leonardi L, Piccoli G, Soffiati M, Franceschi R. Une revue narrative sur les mécanismes pathogènes de l'hypoglycémie hyperinsulinémique dans le syndrome de Kabuki. *Endocr Regul*. 2023;57(1):128-137.

9. Shangguan H, Su C, Ouyang Q, Cao B, Wang J, Gong C, Chen R. Syndrome de Kabuki : nouveaux variants pathogènes, nouveaux phénotypes et revue de la littérature. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):255.

10. Bounzira T, Gharbi S, Belbachir F, Bakreti S, Chougrani N, Belabass A, Bouziani N. Quand une dysmorphie faciale révèle un spectre auto-immun complexe : Le Syndrome de Kabuki : À propos d'une observation. *Congrès de Médecine Interne / Communication par Poster*. CHU de Mostaganem, Algérie, 2026.

11. Kalinousky AJ, Rapp T, Hijazi H, Johnson J, Bjornsson HT, Harris JR. Phénotype neurocomportemental du syndrome de Kabuki : L'anxiété est une caractéristique courante. *Front Genet*. 2022;13:1007046.

12. Rapp T, Kalinousky AJ, Johnson J, Bjornsson H, Harris J. Les troubles du sommeil sont une caractéristique courante du syndrome de Kabuki. *Am J Med Genet A*. 2022;188(10):3041-3048.

13. Vaux KK, Jones KL, Jones MC, Schelley S, Hudgins L. Évolution du syndrome de Kabuki. *Am J Med Genet A*. 2005;132A(3):263-264.

14. Rosenberg CE, Daly T, Hung C, Hsueh I, Lindsley AW, Bodamer O. Histoire prénatale et périnatale du syndrome de Kabuki. *Am J Med Genet A*. 2020;182(1):85-92.

15. Zhang L, Li YL, Zhen L, Li R, Li DZ. Phénotype prénatal du syndrome de Kabuki : Sept séries de cas. *Fetal Diagn Ther*. 2022;49(9-10):371-376.

16. Baldridge D, Spillmann RC, Wegner DJ, Wambach JA, White FV, Sisco K, Toler TL, Dickson PI, Cole FS, Shashi V, Grange DK. Expansion phénotypique du trouble lié à KMT2D : Au-delà du syndrome de Kabuki. *Am J Med Genet A*. 2020;182(5):1053-1065.

17. Adam MP, Banka S, Bjornsson HT, Bodamer O, Chudley AE, Harris J, Kawame H, Lanpher BC, Lindsley AW, Merla G, Miyake N, Okamoto N, Stumpel CT, Niikawa N; Kabuki Syndrome Medical Advisory Board. Syndrome de Kabuki : critères diagnostiques consensuels internationaux. *J Med Genet*. 2019;56(2):89-95.

18. Bounzira T, Ammar A, Douach I, et al. Service de Médecine Interne, hôpital Bensmaine Boumedien, CHU de Mostaganem. Faculté de médecine de l'université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, département de médecine. 2026