



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N°: 81

ÉTUDE MOLÉCULAIRE DU SYNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD (PROGÉRIA) : À PROPOS DE 5 CAS.

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

Par :

Madame MOULINE Lina

Née le 05 Juin 1997 à Tétouan

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots clé : Progeria - LMNA - Diagnostic moléculaire - Lonafarnib - Maroc.

MEMBRES DU JURY :

Monsieur Abdelaziz SEFIANI

Professeur de Génétique Médicale

Madame Siham CHAFI ELALAOUI

Professeur de Génétique Médicale

Madame ILHAM RATBI

Professeur de Génétique Médicale

Madame Amale HASSANI

Professeur de Pédiatrie

Madame Nour MEKKAOUI

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteuse

Juge

Juge

Juge



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI

1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

**Enseignant militaire*

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Orangers Rabat
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Mdies Mtaiques Doyen FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

*Enseignant militaire

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Dir. Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

*Enseignant militaire

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - <u>Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat</u>
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Ne Urologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédttque <u>Dir. Hôp. Des Enfants Rabat</u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u>Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat</u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chigie Vaslaire Périphérique <u>V-D. Aff Acad. Est.</u>

*Enseignant militaire

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakia
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUIJLAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Mya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique

***Enseignant militaire**

Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

*Enseignant militaire

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIQUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités Rabat](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie

*Enseignant militaire

Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Générale
Pneumophthysiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie

*Enseignant militaire

Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*

Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie

*Enseignant militaire

Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad

Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Pr. BASSIR Rida Allah

Pr. BOUATTAR Tarik

Pr. BOUFETTAL Monsef

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Pr. BOUZELMAT Hicham*

Pr. BOUKHRIS Jalal*

Pr. CHAFRY Bouchaib*

Pr. CHAHDI Hafsa*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*

Pr. DAMIRI Amal*

Pr. DOGHMI Nawfal*

Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham*

Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*

Pr. EL HJOUJI Abderrahman*

Pr. EL KAOUI Hakim*

Pr. EL WALI Abderrahman*

Pr. EN-NAFAA Issam*

Pr. HAMAMA Jalal*

Pr. HEMMAOUI Bouchaib*

Pr. HJIRA Naouafal*

Pr. JIRA Mohamed*

Pr. JNIENE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham*

Pr. MAHFOUD Tarik*

Pr. MEZIANE Mohammed*

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*

Pr. MOUZARI Yassine*

Pr. NAOUI Hafida*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Génycologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophthalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique

*Enseignant militaire

Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la Rech. la Coop.*
Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie végétales
Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022
KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces



J'ai appréhendé cette partie durant toute la rédaction de ce travail, je sais que c'est la seule qui finira par être lue. Je vous préviens, ce ne sera pas la dédicace classique qui vous met les larmes aux yeux, on optera pour un peu d'humour pour déguiser mon fond émotif.





À ma petite famille,

À mes parents que j'aime d'un amour sans fin,

*À toi ma petite maman au cœur si pur, ma première
meilleure amie, et ma meilleure ennemie par moments,
mais comme on dit, qui aime bien châtie bien.*

*Et au plus altruiste des Papas, un Grand homme
(littéralement et figurativement), humble honnête et
dévoué, je tiens de toi mon sens de l'humour, cette
dédicace est de ta faute aussi.*

*Vous m'avez donné le meilleur de vous deux (premier
venu premier servi). Le meilleur, parce que vous êtes les
meilleurs tout simplement, pour nous avoir
inconditionnellement aimés, pour nous avoir transmis la
grandeur de votre âme, on est quatre « mies de pain »
comme le dit si bien maman, une qualité et un défaut,
mais on vit bien avec.*





À mes frères et sœur,

*Amer, mon complice qui se faisait prendre à toutes nos bêtises,
grâce à toi notre enfance ne manque pas d'anecdotes, et tu
continues à semer ta bonne humeur,*

*Yasmine, ma petite confidente sur qui on ne sait pas grand-
chose mais qui en sait toujours beaucoup trop,*

*El Yazid, le petit Grand dernier, j'ai bien fait attention de ne
pas oublier le « El », je sais qu'il t'est vital,*

*Vous êtes comme on dit en arabe ملح الحياة, les épices de ma
vie.*

*À Ma Ihsan, ma grand-mère chérie, et à l'âme de Mouwi, qui
nous couve de sa tendresse depuis l'au-delà,*

À Mehdi « Hbibbi » Amina, Ismael et Amine que j'adore,

*Merci à vous tous pour m'avoir supportée et acceptée toutes
ces années malgré nos différences (flagrantes) , ce n'était pas
facile à en croire mon expérience personnelle.*





À mes amis,

Je vois déjà vos yeux cherchant vos noms dans les dédicaces comme sur les listes d'admission au concours de médecine, la mienne ne flattera malheureusement pas votre égo.

Je dédie ce travail à celles qui sont pour moi plus que des amies, des sœurs d'une autre mère (et d'un autre père Dieu merci, ça aurait fait beaucoup trop d'héritiers), à celles avec qui j'ai partagé les bancs de l'école, et puis les bancs de l'amphithéâtre samedi à 8h pour les cours d'Hématologie et les QE d'Anaph (sans regrets) ...

Et on passe à « ceux », je ne pouvais pas vous mettre dans la même catégorie je ne vous voyais que rarement sur les bancs de l'amphi, je dirais à ceux qui m'ont toujours rassurée la veille de l'examen car il en savaient beaucoup moins que moi, à ceux qui m'ont toujours poussée hors de ma zone de confort, et qui m'invitaient toujours même en sachant que j'allais me dégonfler à la dernière minute.

Pour faire court, à celles qui m'ont toujours gardée sur les rails, et à ceux qui m'ont encouragée à dérailler (un peu), j'ai trouvé mon équilibre grâce à vous. Je vous aime.





Remerciements



*J'aimerais témoigner de ma sincère
reconnaissance envers toutes ces
personnes sans qui la réalisation de ce
travail n'aurait pas été possible :*





*Je tiens à exprimer tout mon respect et ma gratitude envers **Monsieur Abdelaziz Sefiani**, Professeur de génétique médicale et Chef du Département de Génétique Médicale de l'Institut National d'Hygiène, tout d'abord pour la qualité de son enseignement , pour m'avoir accueillie au sein de son service, et enfin pour m'avoir fait honneur d'accepter la présidence de cette thèse.*





Je tiens particulièrement à remercier
Madame Siham Chafai Elalaoui,
Professeur en génétique médicale et
rapporteuse de cette thèse,
pour son accueil chaleureux, souriante et
pleine de vie, qui a très vite su me mettre en
confiance. Il ne serait que très juste de vous
dédier ce travail, fruit de votre encadrement
rapproché, de votre attention au détail, de vos
encouragements tout au long de sa
réalisation, qui finalement et grâce à vous
« s'est faite toute seule ». Mille fois merci.





*Je remercie très chaleureusement Madame
Ilham Ratbi, Professeur en génétique
médicale et Juge de thèse,*

*À qui je voue une profonde admiration, et
qui m'a si aimablement aidée et guidée, j'ai
l'honneur de vous compter aujourd'hui
parmi mon jury, je vous en suis très
reconnaissante.*





*Je souhaite aussi remercier très spécialement **Madame Nour Mekkaoui, Professeur en pédiatrie, et juge de cette thèse,***

Qui nous a toujours et généreusement fait part de ses connaissances et de son expérience.

Votre exigence, à l'aube de mon parcours d'Internat, m'a grandement stimulée.

Vous me faites l'honneur de siéger parmi les membres de ce jury, Merci encore une fois.





*Je voudrais aussi témoigner de ma gratitude envers **Madame Amale Hassani, Professeur en Pédiatrie, et Juge de thèse**, pour l'intérêt et le temps qu'elle a bien voulu consacrer à ce travail, et pour m'avoir si aimablement reçue et accepté de siéger parmi le jury de cette thèse, je vous en remercie très sincèrement.*

.





*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance
envers **Madame Yassamine Doubaj, Médecin
Spécialiste en Génétique Médicale,***

*Pour son aide précieuse et son orientation
cruciales pour la réalisation de ce travail, ainsi
que pour sa disponibilité et sa gentillesse. Cette
thèse a vu le jour grâce à votre travail, Merci.*





*Et finalement je tiens à adresser mes
remerciements à toute l'équipe du
Département de Génétique Médicale de
l'Institut National d'Hygiène de Rabat,
Pour leur collaboration et leur contribution à
ce travail, qui sans eux n'aurait pas pu voir le
jour.*





LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Arbre généalogique de la patiente P1.....	16
Figure 2 : Arbre généalogique du patient P2.	16
Figure 3 : Arbre généalogique de la patiente P3.....	17
Figure 4 : Arbre généalogique du patient P5.	17
Figure 5 : Diagramme montrant la distribution des signes cliniques chez les 5 patients de notre cohorte.	19
Figure 6 : Diagramme montrant la distribution des signes cliniques selon leur prévalence dans notre cohorte.....	20
Figure 7 : Photos de la Patiente 1 et de la Patiente 3	22
Figure 8 : Photos de la patiente 3 montrant : Encombrement dentaire (c), Thorax piriforme (d).....	23
Figure 9 : Photos du Patient 4	24
Figure 10 : Photos du Patient 4, Aspect général thorax piriforme (d), Encombrement dentaire (e)	25
Figure 11 : Photos du Patient 4, Camptodactylie (f), Onychodystrophie (g), Aspect sénile et xérose du genou (h).	26
Figure 12 : Photos du Patient 4, Radio thorax	27
Figure 13 :Analyse moléculaire du gène <i>LMNA</i> mettant en évidence la mutation <i>c.1824C>T (p.Gly608gly)</i> à l'état hétérozygote (patiente 2).....	30
Figure 14 : Électrophorégramme de la patiente 3 et de ses parents montrant la mutation <i>c.412G>A</i> sur l'exon 2 du gène <i>LMNA</i> et un mosaïcisme somatique chez le père.	31
Figure 15 : Patient de Sir Jonathan Hutchinson à l'âge de 15 ½ ans, Radiographie de la main du patient	34
Figure 16 : Patient de Sir Hastings Gilford aux âges de 1 an 1/2 , 7ans et 17 ans	35

Figure 17: les Drs Leslie Gordon, et Scott Berns en compagnie de leur fils Sam Berns.	37
Figure 18: Distribution des 140 patients vivants atteints d’HGPS et de laminopathies progéroides dans le monde à travers 50 pays.	41
Figure 19: Représentation schématique du gène <i>LMNA</i> (12 exons) codant les lamines A et C.....	47
Figure 20 : Schéma montrant le site cryptique d’épissage du gène <i>LMNA</i>	49
Figure 21 : Figure montrant l’hétérogénéité phénotypique résultant des mutations survenant sur le gène <i>LMNA</i> ,et le nombre de mutations responsables de Progeria selon HGMD,Janvier 2023.	50
Figure 22 : Schéma montrant le nucléoplasme d’une cellule à gauche, et la position de la lamina dans une cellule, à droite.	56
Figure 23: Représentation schématique des rôles physiologiques de la lamina nucléaire	58
Figure 24: Schémas montrant les processus cellulaires à l’origine de la synthèse de la protéine Lamine A mature et la Progérine pathologique	61
Figure 25: les anomalies dues à l’accumulation de la progérine dans les noyaux.	62
Figure 26: Altérations morphologiques du noyau de fibroblastes de patients HGPS à différents passages P6, P13 et P26 (a, b et c)	63
Figure 27: Organisation de l’enveloppe nucléaire.....	64
Figure 28: Signes cliniques observés dans la Progeria de Hutchinson-Gilford. 74	
Figure 29: Arbre décisionnel pour le choix de la technique de diagnostic moléculaire adéquate.	82
Figure 30: de gauche à droite : Documentaire HBO Sam Bern ; Sammy Basso après sa dernière chirurgie, ; Adalia Rose Williams.....	96
Figure 31 : Traitement post traductionnel et médicaments actuellement sous investigation.....	100

Figure 32 : Photos des activités organisées par la Progeria Research Foundation.	102
Figure 33 : 2eme édition du Manuel de la Progéria,.....	104
Figure 34 : Photo des vingt huit patients ayant participé aux essais cliniques des FTI entre 2007 et 2009 et leurs nationalités.	105
Figure 35 : Logo de la Progeria Research Foundation	107
Figure 36 : Photo d'Aaditya et ses parents en Inde	108
Figure 37 : Photo de Zein et sa maman Dina, Égypte..	109
Figure 38 : Nathan et Benett en compagnie de leur famille, États-Unis.	110

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Fiche d'exploitation suivie pour notre étude rétrospective de 5 patients :	8
Tableau 2 : Tableau regroupant les signes cliniques et paracliniques retrouvés chez les 5 patients de l'étude.	18
Tableau 3 : Tableau regroupant les résultats moléculaires des 5 patients de l'étude.	29
Tableau 4 :Tableau regroupant quelques unes des mutations non classiques connues d'HGPS.....	51
Tableau 5 : Tableau regroupant les différents syndromes secondaires à une laminopathie et le tableau clinique correspondant.....	52
Tableau 6 : Tableau comparant les différents diagnostics différentiels de HGPS	85

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

AIT : Accident Ischémique Transitoire

ARN : Acide Ribo Nucléique

ARNm : Acide Ribo Nucléique messenger

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CMT : myopathie de Charcot Marie Tooth

DCM : Dilated Cardio Myopathy

DS : Déviation Standard

d Atp: désoxy Adénosine Triphosphate

dctp : désoxycytidine triphosphate

dgtp: désoxyguanidine triphosphate

dttp: désoxythymidine triphosphate

ddntp: didésoxyribonucléotide

DMD : Dystrophie Musculaire de Duchenne

ECG : ÉlectroCardioGramme

EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique

ETT : Échographie Trans Thoracique

EN : Enveloppe Nucléaire

FDA: Food and Drug Administration

FPLD: Familial Partial Lipodystrophy of Dunningan

HDL: High Density Lipoprotein

HGMD: Human gene mutation Database

HMG: Hépatomegalie

HVG: Hypertrophie du Ventricule Gauche

IAo : Insuffisance Aortique

IM: Insuffisance Mitrale

INH: Institut National d'Hygiène

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IT : Insuffisance Tricuspidale

IRM: Imagerie par Rayonnement Magnétique

LDL: Low Density Lipoprotein

MTor: mammalian Target of Rapamycin

ORL: OtoRhinoLaryngologie

PRF: Progeria Research Foundation

RSP: Retard Staturo Pondéral

SCA ST+: Syndrome Coronarien Aigu avec sus décalage du segment ST

TDM: TomoDensitoMétrie

TG: TriGlycérides

ZMPSTE24 : Zinc Métallo Protéinase STE24



SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS DU TRAVAIL.....	3
PATIENTS ET MÉTHODES.....	5
I- CADRE DE L'ÉTUDE.....	6
II- PATIENTS.....	6
1- Critères d'inclusion :.....	7
2- Fiche d'exploitation :	8
3- Méthodes :.....	9
a- Recueil des échantillons :.....	9
b- Extraction de l'ADN génomique :	9
c- Contrôle de la qualité et de la quantité de l'ADN :.....	10
d- Analyse moléculaire et recherche de la mutation :.....	10
RÉSULTATS.....	11
I- Données épidémiologiques :.....	12
1- Sexe des patients :.....	12
2- Âge des patients :.....	12
3- Âge des parents :.....	12
4- Consanguinité :	12
5- Antécédents familiaux :	12
II- Données cliniques :	12
1- Âge de début :	12
2- Signes cliniques :	13
3- Les arbres généalogiques des patients :	16
III- Données paracliniques :	20

1- Examen ophtalmologique :	20
2- ETT :	20
3- L'échographie abdominale :.....	21
4- Le bilan radiologique:	21
IV- Résultats moléculaires :	28
DISCUSSION	32
I- Historique:	33
II- Épidémiologie :.....	38
1- Prévalence et incidence :.....	38
2- Sexe et ethnie :	42
3- L'Âge de début :	42
4- Modes de transmission :.....	42
5- L'âge paternel :	43
6- Cas familiaux :	44
III- Génétique de Progeria :	46
1- Gène :	46
2- Mode de transmission :	47
3- Mutation :.....	48
4- Techniques de diagnostic moléculaire :	53
a- Recherche ciblée de la mutation récurrente par méthode de Sanger: ..	53
b- Séquençage Nouvelle Génération (NGS):.....	54
5- Protéine:	55
a- Généralités :.....	55
b- Rôle des lamines :.....	56
c- Synthèse des lamines :	58

d-	Les conséquences pathologiques de la synthèse de la Progérine :	62
□	<i>Anomalies morphologiques</i> :	63
□	<i>Anomalies fonctionnelles</i> :	64
IV-	Diagnostic:	69
1-	Diagnostic clinique:	69
a-	Retard de croissance statur- pondérale :	69
b-	Dysmorphie faciale caractéristique:	69
c-	Anomalies dentaires:	70
d-	Troubles dermatologiques (cutanés et phanères) :	71
e-	Troubles musculo-squelettiques :	71
f-	Troubles endocriniens :	72
g-	Développement neuro cognitif :	73
2-	Diagnostic paraclinique :	75
a-	Échographie trans-thoracique (ETT) :	75
b-	Électrocardiogramme (ECG):	76
c-	Scanner cérébral :	76
d-	Bilan sanguin:	77
e-	Bilan radiologique :	77
f-	Examen ophtalmologique :	78
g-	Audition :	78
3-	Diagnostic moléculaire :	78
a-	Le séquençage génétique de Sanger :	80
b-	Séquençage Nouvelle Génération (NGS) :	81
4-	Diagnostics différentiels :	83
V-	PRONOSTIC ET SURVIE :	86

VI- CONSEIL GÉNÉTIQUE ET DIAGNOSTIC PRÉNATAL :	86
1- Risque pour les membres de la famille :	87
2- Risque pour la descendance :	88
3- Diagnostic prénatal et pré implantatoire :	89
a- Diagnostic Pré Natal (DPN):	89
b- Diagnostic pré implantatoire :	89
VII- PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	90
1- Prise en charge symptomatique :	90
a- Retard staturo-pondéral :	90
b- Prise en charge Dentaire :	90
c- Prise en charge dermatologique :	91
d- La Prise en charge orthopédique :	91
e- La Prise en charge Cardiovasculaire :	92
f- La Prise en charge ophtalmologique :	92
g- La Prise en charge ORL :	93
h- L'ergothérapie et la pec psychosociale :	93
i- Vaccination :	95
j- Suivi et surveillance :	96
2- Perspectives thérapeutiques :	97
VIII-TRAVAIL ASSOCIATIF :	101
1- Qu'est ce que la PRF ou Progeria Research Foundation :	101
2- Les domaines d'action :	103
3- Plus qu'une association, une famille :	106
CONCLUSION	111
ANNEXES	114

<i>RÉSUMÉS</i>	<i>116</i>
<i>RÉFÉRENCES</i>	<i>120</i>



INTRODUCTION

Le syndrome de Hutchinson-Gilford Progeria (HGPS), plus communément connu sous le nom de Progéria ou Progéria infantile, venant du grec, Pro signifiant « vers, en faveur de » et Geron ou Geras « vieux » , ainsi Progéria veut dire la survenue d'un vieillissement précoce (Sarkar et Shinton, 2001) ¹. C'est une maladie génétique rare de transmission autosomique dominante à pénétrance complète, se manifestant par un vieillissement accéléré environ 4 à 10 fois la normale, commençant dès la petite enfance et par une atteinte multi-systémique caractéristique à l'origine de complications cardiovasculaires létales et épargnant toutefois le système nerveux (Stables et Morley, 1994)²

Le décès survient habituellement durant la première à la deuxième décennie de vie, la cause est le plus souvent une coronaropathie, ou suite aux complications de maladies cérébro-vasculaires.

Son incidence est de 1 à 4 pour 8 millions de naissances, de distribution sporadique, HGPS peut toucher les deux sexes sans prédominance (Gordon et al., 2003) ³. Les caractéristiques phénotypiques de ce syndrome sont dues à des altérations de la structure des lamines nucléaires, elle-même constituées de microfilaments (A,B,C).

Le support génétique de cette affection est le plus souvent une mutation ponctuelle du gène *LMNA* qui conduit à la production d'une lamine A mutante farnésylée de façon permanente appelée la Progérine, cette dernière contribue au vieillissement prématuré (Gonzales et al., 2014) ⁴.

Nous rapportons dans ce travail les données cliniques et moléculaires de 5 patients suivis au département de génétique médicale (DGM) de l'Institut National d'Hygiène (INH) sur une période s'étendant de 2000-2021.



OBJECTIFS DU TRAVAIL

En raison de la rareté de la Progéria, et de l'importance du diagnostic génétique dans sa prise en charge et suivi, nous avons estimé nécessaire de rapporter dans le cadre de ce travail de thèse, l'expérience du Département de Génétique Médicale (DGM) à l'Institut National d'Hygiène de Rabat (INH) dans le diagnostic moléculaire de Progéria.

Dans ce travail, nous nous sommes fixés comme objectifs :

- 1- Rapporter à travers une étude rétrospective, cinq cas de patients atteints de Progéria, colligés au DGM, INH.
- 2- Montrer l'intérêt de l'étude génétique dans la prise en charge de la Progéria.
- 3- Discuter de l'intérêt croissant des chercheurs envers cette maladie orpheline dont la compréhension et l'identification des voies moléculaires dérégulées permettent à la fois de comprendre et de proposer des stratégies thérapeutiques prometteuses, et par la même occasion, la compréhension de la physiologie du vieillissement normal.

Les résultats obtenus sont comparés à ceux de la littérature sur différents plans: épidémiologique, clinique et moléculaire, afin de permettre une approche sous différents angles. Le diagnostic génétique permet de proposer un conseil génétique aux familles des patients, et d'instaurer un suivi et une prise en charge précoces des différentes complications sévères liées à cette maladie.

PATIENTS ET MÉTHODES

I- CADRE DE L'ÉTUDE

Ce travail de thèse est basé sur une étude rétrospective descriptive menée auprès de 5 patients suivis au DGM de l'INH sur une période de 21 ans et 7 mois s'étendant du mois de mars 2000 au mois d'octobre 2021.

Les données cliniques, paracliniques et moléculaires ont été recueillies au niveau d'un fichier Excel.

L'objectif de l'étude est de décrire les caractéristiques cliniques et génétiques communes aux patients atteints de HGPS.

II- PATIENTS

L'étude porte sur une série de cinq patients, trois de sexe féminin et deux de sexe masculin. Nous avons exploité dans le cadre de ce travail quatre dossiers de patients marocains et un d'origine Togolaise.

S'agissant des patients marocains, leur origine géographique était ubiquitaire.

Les patients nous ont été adressés par des pédiatres, généralistes et dermatologues des secteurs public et privé pour suspicion de syndrome progéroïde.

Tous les patients ont bénéficié d'une consultation de génétique médicale, au terme de laquelle un médecin généticien a effectué un arbre généalogique, l'ensemble des données cliniques et paracliniques ainsi recueillies ont été consignées dans un dossier médical. Les patients ont également bénéficié d'un examen clinique complet.

La réalisation du test génétique était obligatoirement précédée par l'obtention du consentement éclairé des parents des 5 patients.

1- Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude les patients porteurs d'une symptomatologie clinique progéroïde comprenant :

- Un retard de croissance.
- Des anomalies crâniofaciales.
- Les signes de vieillissement prématuré.

Seuls les patients ayant cette symptomatologie clinique et dont le résultat moléculaire a confirmé une mutation du gène *LMNA* connue responsable de syndrome progéroïde, ont été inclus.

Ces critères d'inclusions sont résumés dans le tableau 1 (voir fiche d'exploitation).

Les patients exclus de l'étude sont ceux qui ne correspondent pas aux conditions sus cités et chez qui une recherche de mutations du gène *LMNA* est revenue négative.

2- Fiche d'exploitation :

Signes Cliniques	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Âge (années)					
Sexe					
Consanguinité					
RSP					
Microcéphalie					
Rétro/micrognathie					
Front					
Yeux proéminents					
Nez pincé, pointe fine					
Dents					
Chute de Cheveux					
Oreilles					
Mains					
Pieds					
Raideur Articulaire					
Tâches pigmentées					
Vaisseaux proéminents					
Examen ophtalmologique					
ETT					
Echographie abdominale					
Bilan radiologique					

RSP: retard statur pondéral ; DS: déviations standard ; ETT: Échocardiographie transthoracique ; IM:insuffisance mitrale ; HVG: hypertrophie ventriculaire gauche ; HMG: hépatomégalie ; IAO: Insuffisance aortique ; ST+: syndrome coronarien aigu.

Tableau 1 Fiche d'exploitation suivie pour notre étude rétrospective de 5 patients :

3- Méthodes :

Ce travail est basé sur les données cliniques et paracliniques de 5 patients recueillis sous forme d'un tableau d'exploitation grâce à un fichier Excel. (Tableau 1)

Les données moléculaires pour l'analyse du gène *LMNA* dans le cadre du syndrome d'Hutchinson Gilford ont également été notées.

Cette analyse suit un protocole pré établi par le DGM de l'INH et consiste en plusieurs étapes :

a- Recueil des échantillons :

Le consentement préalable et éclairé des parents des patients en accord avec les principes éthiques de l'institut constitue une étape indispensable.

Il s'en est suivi la réalisation de prélèvement de sang périphérique (4cc) sur tube EDTA des patients et leurs parents lorsque le médecin généticien a jugé nécessaire de les réaliser. (patiente 3).

Des prélèvements au niveau de la muqueuse buccale, ainsi que sur des échantillons d'ongles ont également été effectués (en plus des prélèvements sur sang périphérique), chez les parents de la patiente 3 en raison de la suspicion de mosaïcisme génétique.

b- Extraction de l'ADN génomique :

L'extraction de l'ADN génomique a été réalisée à l'aide de l'automate Qiagen Autopure LS DNA extractor (Qiagen, Valencia, CA concernant le sang périphérique), et utilisant des kits selon les protocoles en vigueur au DGM pour ce qui est des échantillons de muqueuse buccale et ongles.

Quant au séquençage direct, ce dernier fait appel à la technique Sanger à l'aide de l'automate ABI PRISM 3130 XL et concernait les séquences codantes et les limites introniques du gène (GenBank reference sequence NM_170707.4).

c- Contrôle de la qualité et de la quantité de l'ADN :

La pureté et la concentration de l'ADN sont deux paramètres essentiels qui par la suite vont conditionner la réussite de l'analyse.

Le contrôle de la qualité et la quantité de l'ADN se fait en spectrophotométrie Nano Drop au niveau du DGM.

d- Analyse moléculaire et recherche de la mutation :

Les patients avaient bénéficié de la recherche de la mutation récurrente *c.1824C>T (p.Gly608Gly)* sur l'exon 11 du gène *LMNA* décrite chez 90% des patients atteints de la Progeria de Hutchinson Gilford (Harry Pachajoa et al, GeneReviews 2020) ⁵.

En l'absence de cette mutation chez la patiente 3, un screening complet des séquences codantes du gène *LMNA* par méthode Sanger a permis la mise en évidence de la mutation *c.412G>A* sur l'exon 2 du gène *LMNA*.

RÉSULTATS

I- DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES :

1- Sexe des patients :

Dans notre cohorte trois des patients étaient de sexe féminin et deux de sexe masculin.

2- Âge des patients :

L'âge des patients étudiés au moment de la consultation variait entre 5 et 17 ans pour une moyenne de 11 ans.

3- Âge des parents :

L'âge maternel variait entre 30 et 49 ans pour une moyenne de 39,5 ans.

L'âge paternel dans notre cohorte variait entre 51 et 46 ans pour une moyenne de 48,5 ans.

4- Consanguinité :

Seuls deux sur cinq des patients étudiées dans notre cohorte étaient consanguins (patients 1 et 4).

5- Antécédents familiaux :

Aucun cas similaire n'a été noté dans la famille pour les cinq patients de notre cohorte.

II- DONNÉES CLINIQUES :

1- Âge de début :

L'âge de début des signes cliniques variait entre 1 an et 2 ans pour une moyenne de 1.5 ans

2- Signes cliniques :

Les signes cliniques décrits chez les cinq patients de notre cohorte étaient les suivants :

- **La microcéphalie** était retrouvée chez les cinq patients étudiés (100%).

Cette microcéphalie se situait à -2DS pour une patiente (P1), -3DS pour deux patients (P2 et P3), et -4DS pour deux patients (P4 et P5) (Figures 7 et 9).

- **La rétrognathie ou micrognathie** étaient observées chez les cinq patients de notre cohorte (100%).

- **Les yeux proéminents** étaient décrits chez les cinq patients de notre cohorte (100%) (Figures 9 et 10).

- **Les Bosses frontales** étaient présents chez la totalité des cinq patients de l'étude (100%) (Figure 7).

- **Le Nez pincé avec pointe fine** caractérisait les cinq patients de l'étude (100%) (Figures 7 et 9).

- **L'État bucco-dentaire** des cinq patients de l'étude était mauvais (100% des patients de l'étude), chez trois d'entre eux les parents rapportaient un retard de la dentition (P1 P2 P3) soit une prévalence de 60%, un encombrement dentaire était retrouvé chez deux des cinq patients (P2 P4) soit une prévalence de 40% (Figure 8 et 10) .

- **La Chute de cheveux** était présente chez la totalité des cinq patients de notre cohorte, trois d'entre eux présentaient une alopécie totale touchant également les cils et les sourcils, avec une peau glabre (soit une prévalence de 60%) (Figure 7 et 9).

- **Les anomalies de la forme des oreilles** étaient également notées, chez trois des cinq patients étudiés on pouvait observer des oreilles mal ourlées (P1 P2 P4) chez deux d'entre eux on notait également une absence totale de lobule, soit une prévalence de 60%, les deux autres patients avaient des oreilles de forme normale (Figure 10).

- **Les anomalies des mains** notamment une camptodactylie étaient décrites chez quatre des cinq patients de notre cohorte (P1 P3 P4 P5) soit 80% ; cette camptodactylie intéressait tous les doigts chez trois d'entre eux (P1 P4 P5) et le 5^{ème} doigt chez le 4^{ème} (P3) (Figure 11).

Une syndactylie était aussi retrouvée chez un patient (P5).

- **Les anomalies des pieds** étaient également notables, un chevauchement des orteils chez deux des cinq patients étudiés dans notre cohorte soit une prévalence de 40% (P1 P3) et une syndactylie du 2^{ème} 3^{ème} 4^{ème} orteil de façon bilatérale chez un patient (P4) soit une prévalence de 20% (Figure 11)

- **La raideur articulaire** était retrouvée chez quatre des cinq patients de la cohorte, diffuse ou touchant les grandes articulations (genou, hanche, coudes).

- **Les tâches pigmentées** étaient présentes chez quatre des cinq patients de la cohorte (P1 P2 P3 P4) de façon diffuse, soit une prévalence de 80%.

Cette hyperpigmentation s'accompagne aussi de régions hyperkératotiques au niveau des zones de friction, et des grandes articulations (Figure 11).

- **La finesse de la peau laissant entrevoir des vaisseaux proéminents** (vascularisation superficielle) caractérisait la totalité des cinq patients de la cohorte (Figure 7, 8 et 9).

On notait par ailleurs chez tous les patients de notre cohorte une **atrophie cutanée** généralisée avec une perte de l'élasticité cutanée ainsi qu'une **xérose** donnant un aspect ridé et vieillot.

- **L'onychodysplasie** était présente chez la totalité des patients de la cohorte (Figure 11).

Les patients souffraient également de **lipodystrophie** intéressant la face, le thorax, le tronc et les membres, ainsi que la région fessière.

- **L'examen des OGE** a démontré une absence d'apparition des caractères sexuels secondaires avec une peau glabre et une voix aiguë chez les patients P3-P4-P5, les patients P1 P2 étaient trop jeunes lors de la consultation pour détecter des caractères sexuels secondaires.

L'ensemble de ces données cliniques est consigné sur les Diagramme des Figure 5 et 6, ainsi que le Tableau 2, avec le reste des investigations paracliniques et les résultats du diagnostic moléculaire.

3- Les arbres généalogiques des patients :

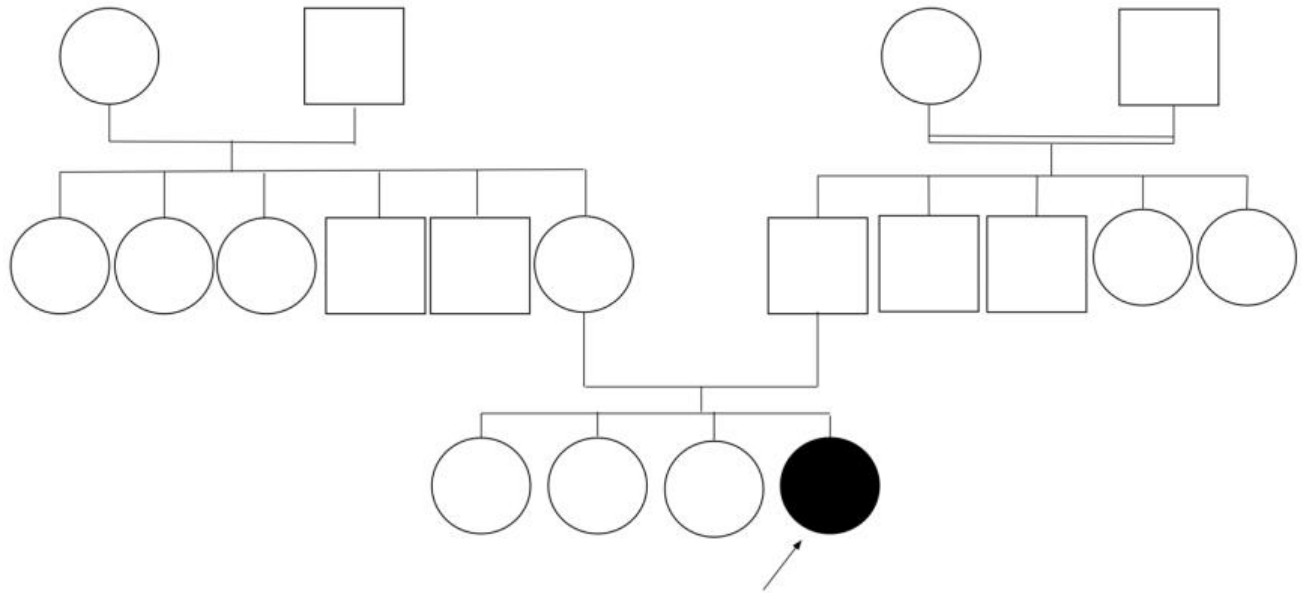


Figure 1 : Arbre généalogique de la patiente P1.

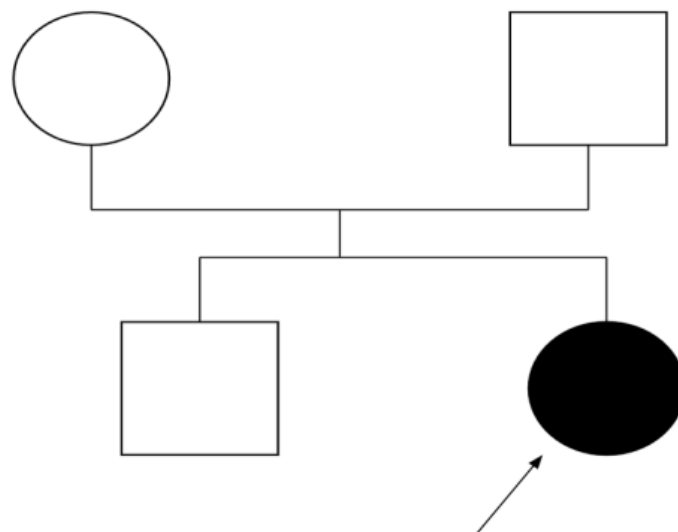


Figure 2 : Arbre généalogique du patient P2.

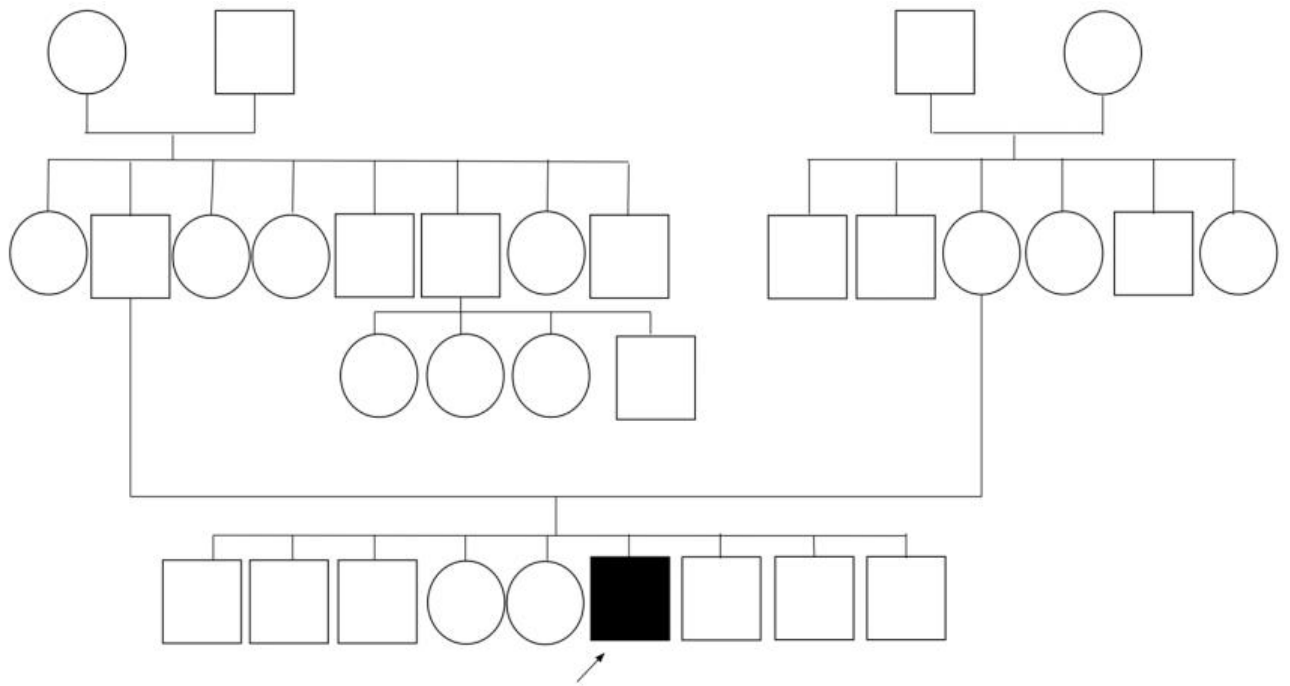


Figure 3 : Arbre généalogique de la patiente P3.

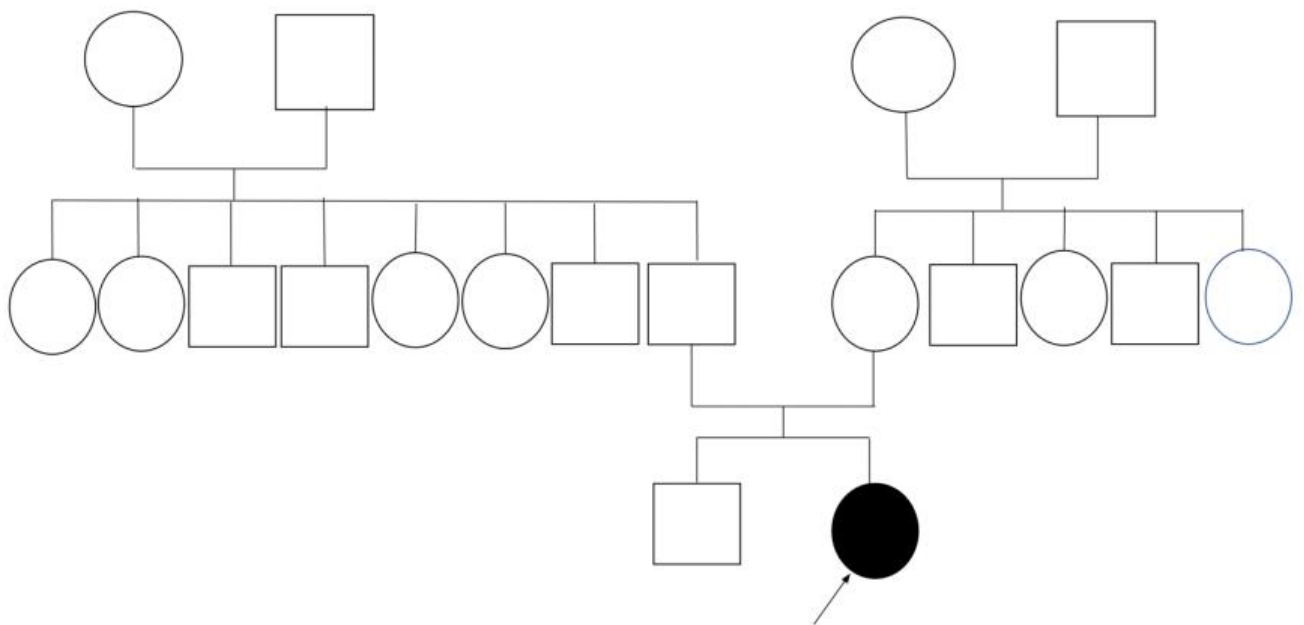


Figure 4 : Arbre généalogique du patient P5.

Signes Cliniques	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Âge (années)	5	6	11	12	17
Sexe	F	F	F	M	M
Consanguinité	+	-	-	+	-
RSP	-4 DS	-3DS	-4 DS	-3 DS	-5 DS
Microcéphalie	-2 DS	-3DS	-3 DS	-4 DS	-4 DS
Rétro/micrognathie	Rétrognathie	Micrognathie	Rétrognathie et micrognathie	Micrognathie	Rétrognathie
Front	Bosses frontales	Bosses frontales	Bosses frontales	Bosses frontales	Bombé
Yeux proéminents	+	+	+	+	+
Nez pincé, pointe fine	+	+	+	+	+
Dents	Retard de la dentition	retard de dentition, encombrement	Retard de dentition	Mauvais état bucco dentaire, encombrement	Mauvais état bucco dentaire
Chute de Cheveux	Alopécie totale	Alopécie totale	+	Alopécie totale	+
Oreilles	Mal ourlées, absence de lobule	Mal ourlées	Normales	Mal ourlées, absence de lobule	Normales
Mains	Camptodactylie de tous les doigts	-	Camptodactylie du 5ème doigt	Camptodactylie de tous les doigts	Camptodactylie de tous les doigts, syndactylie 4ème et 5ème doigts gauches
Pieds	Chevauchement 2ème et 3ème orteils	-	Chevauchement du 2ème et 3ème orteils	Syndactylie du 2ème 3ème et 4ème orteils de façon bilatérale	-
Raideur Articulaire	-	Diffuse	Genou	Coudes	Hanche
Tâches pigmentées	Cou et tronc	Diffuses	Diffuses	diffuses	-
Vaisseaux proéminents	+	+	+	+	+
Examen ophtalmologique	Non fait	Non fait	RAS	RAS	Baisse de l'acuité visuelle
ETT	Non faite	Non faite	IM grade 3, IAO grade 1, HVG, insuffisance tricuspide, épanchement péricardique minime	HVG	Hypokinésie de la paroi antéroseptale
Echographie abdominale	Non faite	Non faite	Non faite	RAS	HMG, Rein droit diminué de taille, rein gauche hypertrophique
Bilan radiologique	Non fait	Non fait	Déminéralisation osseuse diffuse, coxa valga	Thorax piriforme, cartilages de conjugaison prématurément soudés au niveau des deux fémurs, déminéralisation diffuse, coxa valga	Aspect grêle des côtes, synostose radiocubitale gauche avec hypoplasie d'un rayon carpien et luxation du coude droit avec hypoplasie du 5ème rayon de la main, déminéralisation diffuse

RSP:retard statur pondéral ;DS:déviation standard ;ETT:Échocardiographie trans thoracique ;IM:insuffisance mitrale ;HVG:hypertrophie ventriculaire gauche ;HMG:hépatomégalie ;IAO:Insuffisance aortique ;ST+:s

ST+: Syndrom coronarien aigu avec élévation ST

Tableau 2 : Tableau regroupant les signes cliniques et paracliniques retrouvés chez les 5 patients de l'étude.

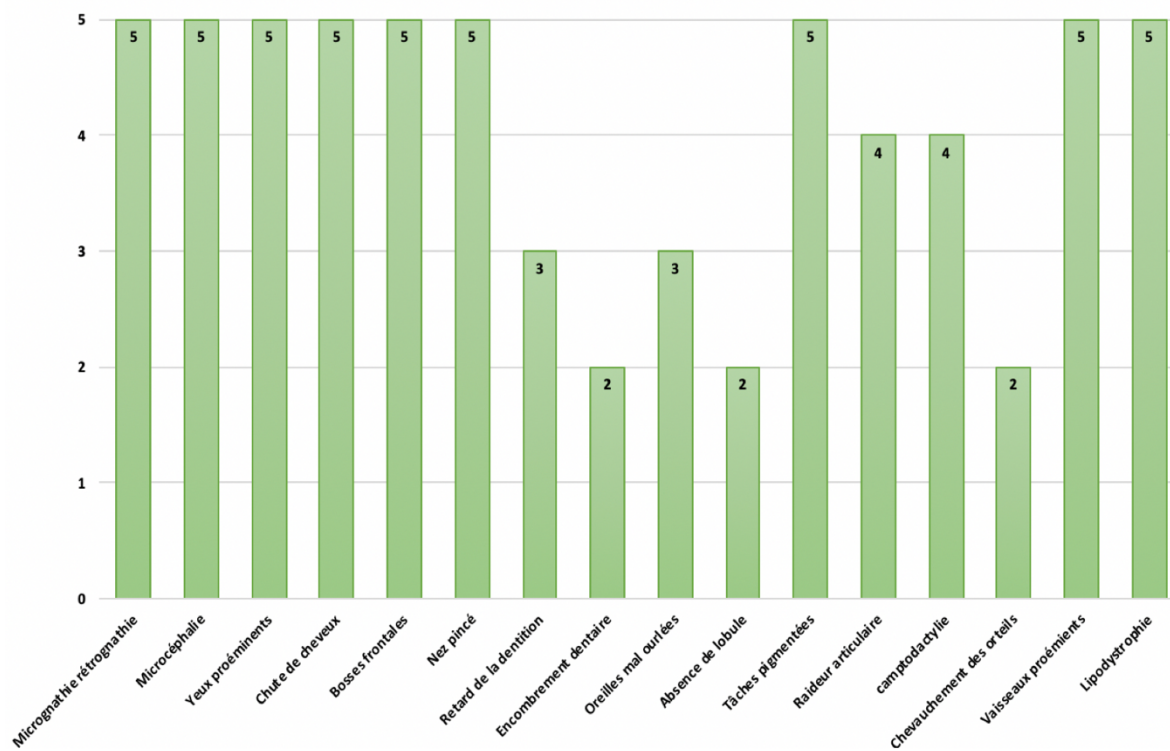
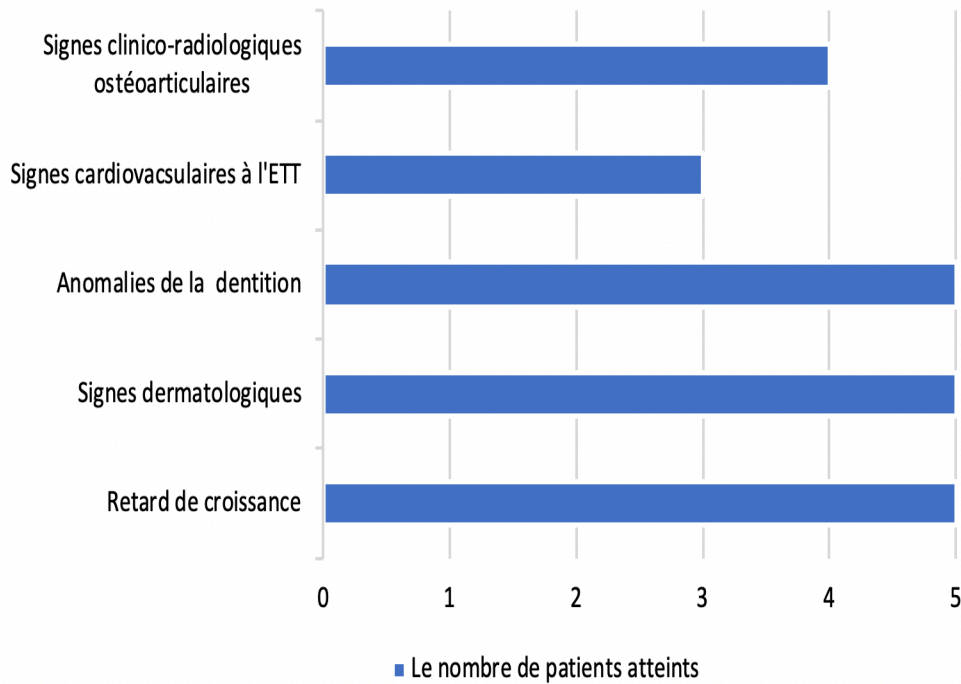


Figure 5: Diagramme montrant la distribution des signes cliniques chez les 5 patients de notre cohorte.



***Figure 6 :** Diagramme montrant la distribution des signes cliniques selon leur prévalence dans notre cohorte.*

III- DONNÉES PARACLINIQUES :

Le bilan paraclinique est d'une importance cruciale notamment pour estimer le retentissement de la maladie sur les systèmes cardiovasculaires et osseux au premier plan, et permettre ainsi de faire le suivi de l'évolution de ces signes dans le temps.

Les examens réalisés chez les patients de notre cohorte étaient les suivants :

1- L'Échographie Trans-Thoracique :

L'échographie Trans thoracique réalisée chez trois des cinq patients montrait une hypertrophie du ventricule gauche (HVG) pour deux des trois patients P3 P4, une

insuffisance mitrale grade 3 (IM), une Insuffisance aortique (IAo) grade 1 ainsi qu' une insuffisance tricuspide (IT) étaient retrouvées chez un des cinq patients P3, en addition à cela, une hypokinésie de la paroi antéro-septale, séquelle d'un ST+ (syndrome coronarien avec sus décalage du segment ST) antéro-septal était retrouvée chez le patient P5.

2- L'Échographie abdominale :

Réalisée chez deux des cinq patients étudiés, cette dernière a montré une hépatomégalie (HMG) avec hypotrophie du rein droit et hypertrophie compensatrice du rein gauche chez le patient P5 ; et normale chez le patient P4.

3- Le bilan radiologique:

Les radiographies osseuses concernant les patients P3 P4 P5 ont objectivé une déminéralisation osseuse diffuse chez trois patients avec présence d'une Coxa Valga concernant les patients P3 P4. Une pseudarthrose hypertrophique de la clavicule ainsi qu'une ostéolyse des terminaisons acromiales des deux clavicules ont été observés sur les clichés du patient P3 (figure 12) .

En ce qui concerne les patients 1 et 2, le bilan radiologique n'a pas été réalisé.

4- Examen ophtalmologique :

L'examen ophtalmologique de quatre des cinq patients (P1 P2 P3 P4) était normal avec une bonne acuité visuelle sans correction, l'examen à la lampe fente montrait une cornée claire, une baisse de l'acuité visuelle nécessitant correction était présente chez un des cinq patients (P5).



Figure 7 : Photos de la Patiente 1 et de la Patiente 3 montrant de gauche à droite :
patiente P1 Micrognathie, nez avec pointe fine, Alopécie totale et vaisseaux proéminents,
bosses frontales (a) , Alopécie partielle, rétrognathie, nez pointe fine, Oreilles mal
ourlées (b). (Y.Doubaj et al, 2010)⁶



Figure 8: Photos de la patiente 3 montrant : Encombrement dentaire (c), Thorax piriforme (d). (Y.Doubaj et al, 2010)⁶



Figure 9 : Photos du Patient 4, À la naissance (a), À l'âge de 12 ans : Alopécie totale, madarose, yeux exorbitants (b), Nez fin, bosses frontale, vaisseaux proéminents, absence de lobule de l'oreille (c) (Koffi, Gueudenon et al., 2020)

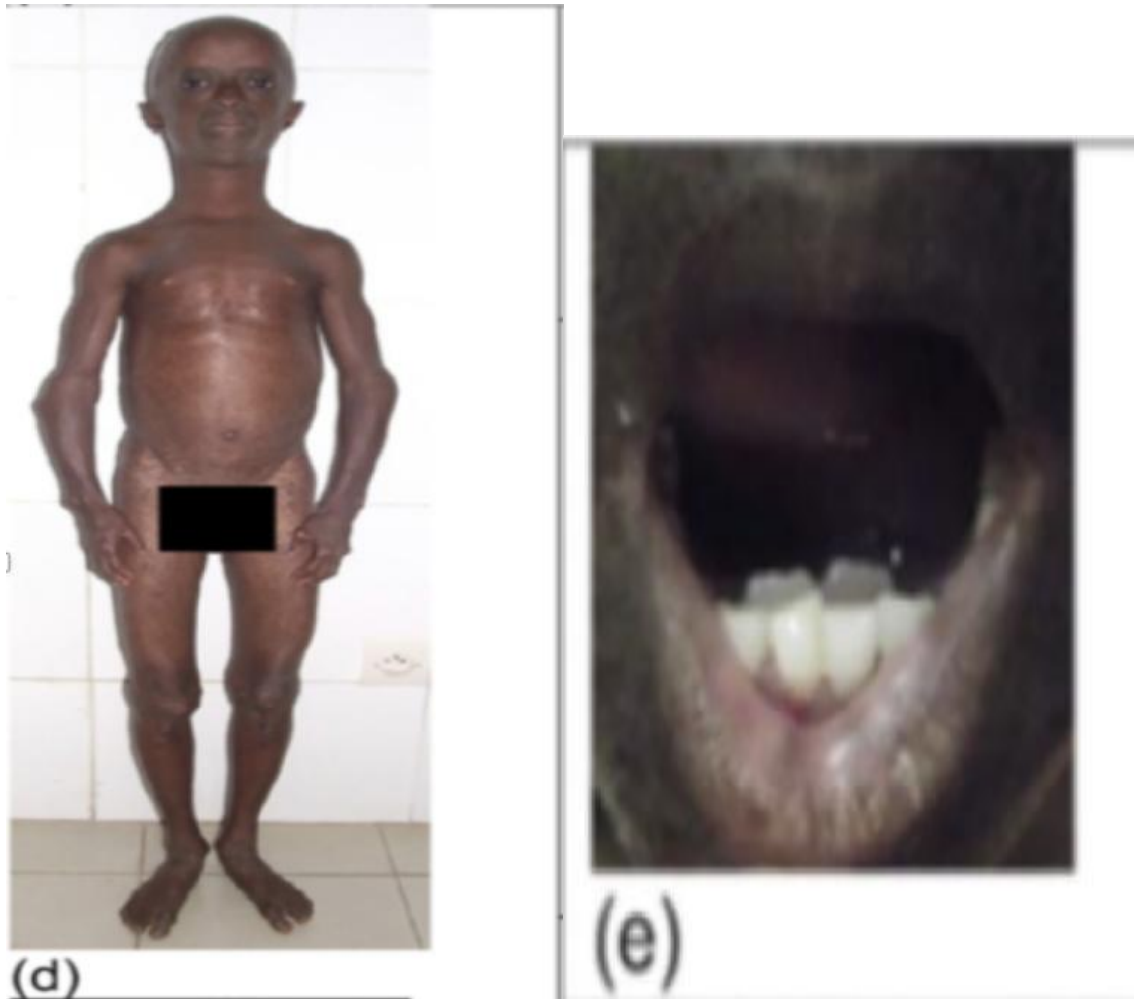
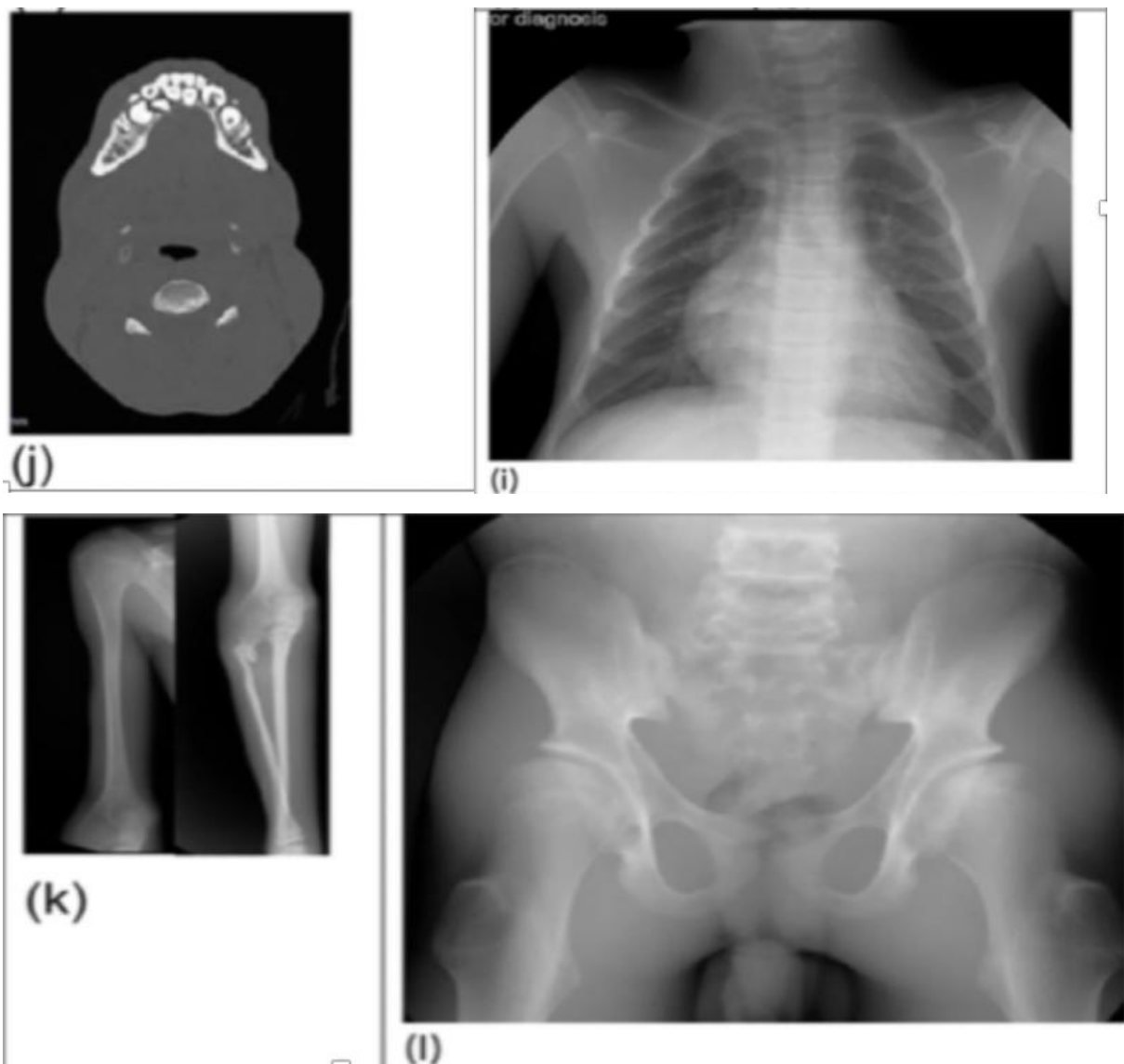


Figure 10: Photos du Patient 4, Aspect général thorax piriforme (d), Encombrement dentaire (e) . (Koffi.Gueudenon et al, 2020)⁷



Figure 11: Photos du Patient 4, Camptodactylie (f), Onychodystrophie (g), Aspect sénile et xérose du genou (h). (Koffi.Gueudenon et al, 2020)⁷



***Figure 12:** Photos du Patient 4, Radio thorax, aspect piriforme, pseudarthrose hypertrophique de la clavicule gauche, ostéolyse des terminaisons acromiales des deux clavicules (i), Scanner de la cavité buccale (j), Distorsion de la diaphyse humérale (k), Coxa valga bilatérale (k). (Koffi.Gueudenon et al, 2020)⁷*

IV- RÉSULTATS MOLÉCULAIRES :

Les résultats moléculaires de notre étude ont confirmé la mutation hétérozygote la plus fréquente dans le syndrome de HGPS, *c.1824C>T (p.Gly608Gly)* sur l'exon 11 du gène *LMNA*, retrouvée chez quatre des cinq (4/5) des patients étudiés (P1 P2 P4 P5) (Figure 13), seule la patiente P3 présentait une mutation connue pathologique *c.412G>A* sur l'exon 2 du gène *LMNA*, deuxième cas mondial décrit dans la littérature (1 cas décrit à ce jour Babovic et al., ESHG, 2006) ⁸ .

Un délai diagnostique de 4,75 ans en moyenne était estimé entre le début des signes cliniques et le diagnostic moléculaire.

L'analyse moléculaire chez les parents ne concernait que la patiente 3 vu la rareté de la mutation responsable du tableau de Progéria. Cette analyse moléculaire a été réalisée sur sang périphérique ainsi que sur des prélèvements de la muqueuse buccale et sur des échantillons d'ongles, afin de rechercher un éventuel mosaïcisme somatique. Effectivement, ceci a permis de confirmer un mosaïcisme somatique chez le père de la patiente 3, qui lui ne présentait aucun symptôme de Progéria. Par ailleurs, le séquençage par méthode de Sanger sur sang périphérique de ce dernier était déjà en faveur d'un mosaïcisme. Ce résultat a représenté une donnée précieuse pour le conseil génétique, qui fait partie de la prise en charge du patient, individuellement, et dans son cadre familiale dans une optique globale. (Figure 14)

Encore plus intéressant, ce cas représente **le seul cas** décrit dans la littérature de **mosaïcisme somatique** d'origine paternelle.

Les autres cas décrits sont celui d'un mosaïcisme des deux lignée somatique et germinale transmis par une mère ne présentant aucun des signe de HGPS (Wuyts et al.,2005)⁹, et 3 autres cas de mosaicisme de la lignée germinale d'origine parental recensés par la PRF³.

Le tableau ci-dessous (Tableau 3) résume l'ensemble des mutations identifiées chez les patients.

Tableau II: Tableau regroupant les résultats moléculaires des 5 patients de l'étude.						
Code patient	Exon	c.ADN	Protéine	Allèle	Test moléculaire	Mutation connue ou nouvelle
Patient 1	exon 11	c.1824C>T	p. Gly608Gly création et activation d'un site cryptique donneur d'épissage	hétérozygote	Séquençage par technique Sanger	Connue 90% des patients porteurs d'HGPS (De et al. 2003; Eriksson et al. 2003).
Patient 2	exon 11	c.1824C>T	p. Gly608Gly création et activation d'un site cryptique donneur d'épissage	hétérozygote	Séquençage par technique Sanger	Connue 90% des patients porteurs d'HGPS (De et al. 2003; Eriksson et al. 2003)
Patient 3	exon 1	c.412G>A	p. Glu138Lys	hétérozygote	Séquençage par technique Sanger	Connue, décrite une seule fois chez un autre patient porteur d'un phénotype progéroid (Babovich et al.,ESHG 2006 P0236)
Patient 4	exon 11	c.1824C>T	p. Gly608Gly création et activation d'un site cryptique donneur d'épissage	hétérozygote	Séquençage par technique Sanger	Connue 90% des patients porteurs d'HGPS (De et al. 2003; Eriksson et al. 2003).
Patient 5	exon 11	c.1824C>T	p. Gly608Gly création et activation d'un site cryptique donneur d'épissage	hétérozygote	Séquençage par technique Sanger	Connue 90% des patients porteurs d'HGPS (De et al. 2003; Eriksson et al. 2003).

Tableau 3 : Tableau regroupant les résultats moléculaires des 5 patients de l'étude.

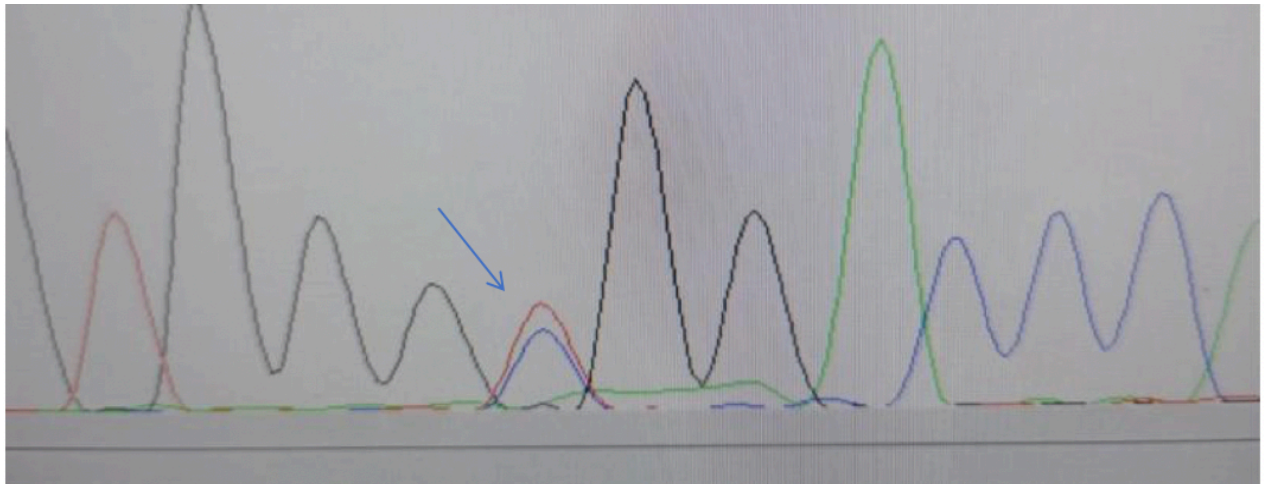


Figure 13 : Analyse moléculaire du gène LMNA mettant en évidence la mutation c.1824C>T (p.Gly608gly) à l'état hétérozygote (patiente 2)

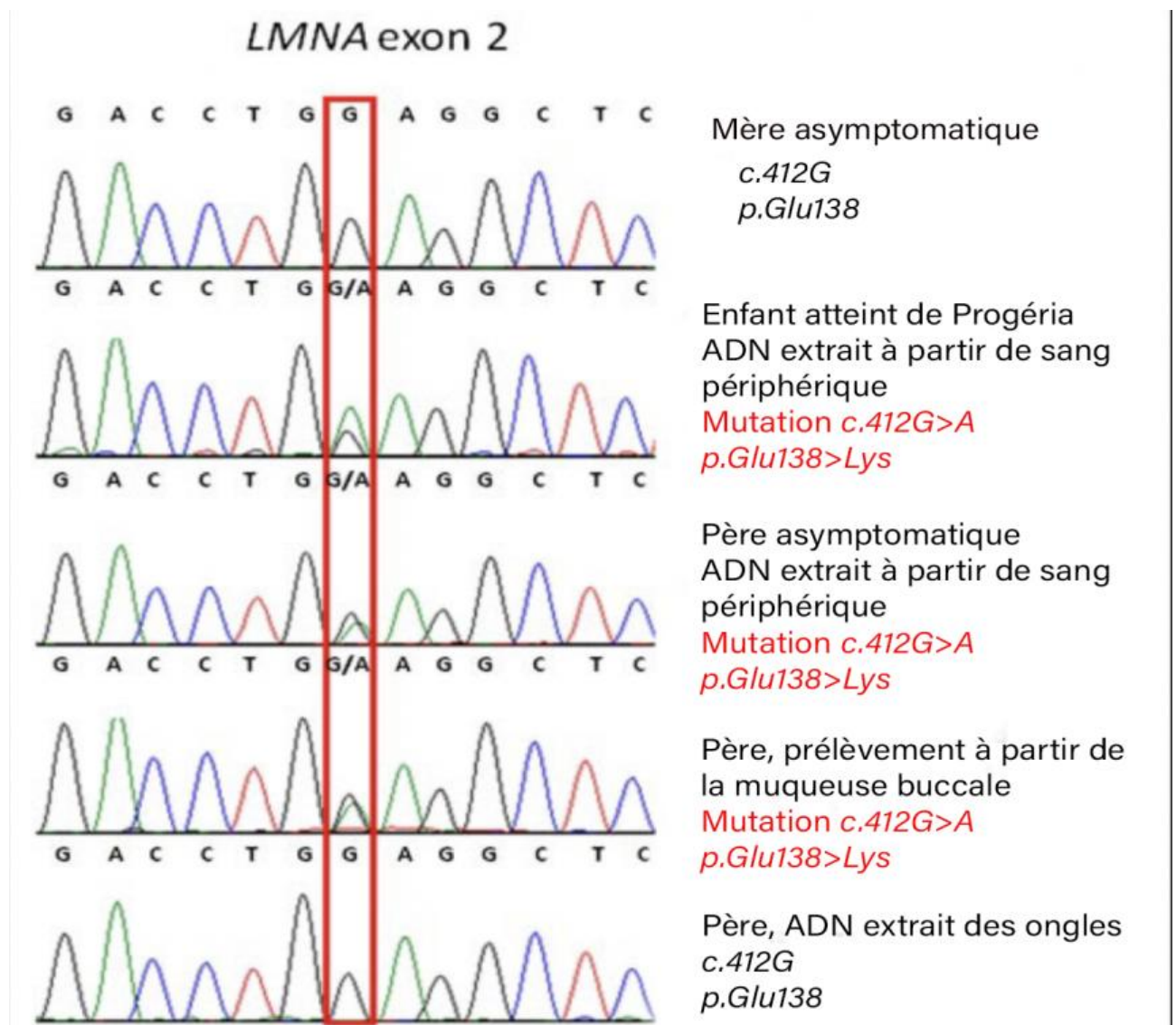


Figure 14: *Électrophorégramme de la patiente 3 et de ses parents montrant la mutation c.412G>A sur l'exon 2 du gène LMNA et un mosaïcisme somatique chez le père.*



DISCUSSION

I- HISTORIQUE:

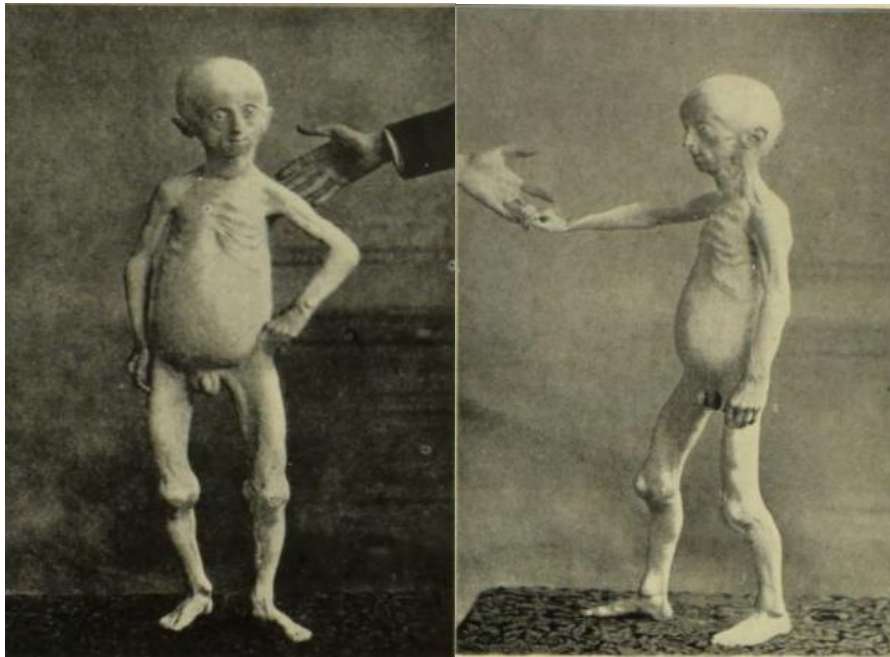
En 1911, Sir Hastings Gilford écrivait dans son livre “*The Disorders of Post-Natal Growth and Development*”¹⁰, chapitre V intitulé “*General senilism as a major variation; secondary senilism: Progeria*”.

“ Ceci constitue un trouble de type excessivement prononcé. Pour autant que nous sachions seuls trois cas ont été décrits.

L’un d’entre eux a été mis sous notre observation depuis l’âge de quatorze ans jusqu’à sa mort quatre ans plus tard, un examen post-mortem a été dès lors réalisé. Le deuxième cas avait été vu par Sir Jonathan Hutchinson lorsqu’il avait trois ans et demi, et fut alors publié à son nom sous le titre « absence congénitale de poils et de glandes mammaires, avec état atrophique de la peau et de ses annexes, chez un garçon dont la mère était presque entièrement chauve à cause de la pelade depuis l’âge de six ans ». Et le troisième vient d’être décrit par le docteur Variot et son assistant Pironneau de Paris. ”.

Ce recueil richement illustré regroupe les 3 premiers cas historiquement décrits de Progéria, le premier a été décrit par Sir Jonathan Hutchinson (1886), le deuxième par Sir Hastings Gilford (1904), et enfin un troisième plus tard par le Dr Variot et son assistant Pironneau de l’université de Paris (1910). Ces deux premiers ont décrit la Progéria pour la première fois, c’est pourquoi dans la littérature elle est fréquemment abrégée en HGPS (Hutchinson-Gilford progeria syndrome) (HGPS, MIM-17667), également appelée Progéria infantile.

On retrouve ci-dessous les illustrations des 3 premiers cas historiques de HGPS. (Figure 15-16)



***Figure 15:** Patient de Sir Jonathan Hutchinson à l'âge de 15 ½ ans, Radiographie de la main du patient montrant un raccourcissement des phalanges de façon inégale, taille inférieure à la taille normale d'un enfant de 16 ans et équivalente à celle d'un enfant de 3 ans, points d'ossification prématurés. (Sir Hastings Gilford, *The Disorders of Post-Natal Growth and Development*, 1911)¹⁰*

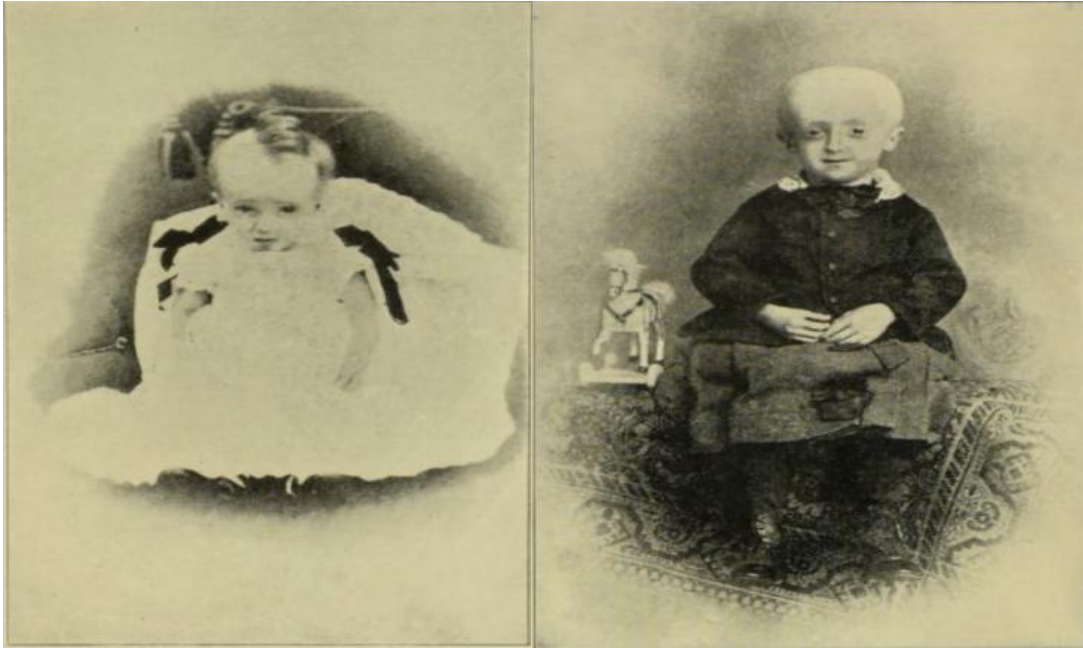


Figure 16: Patient de Sir Hastings Gilford aux âges de 1 an 1/2 , 7ans et 17 ans. (Sir Hastings Gilford, *The Disorders of Post-Natal Growth and Development*,1911)¹⁰

Il faut dire qu'entre le 19^{ème} et début du 20^{ème} siècle où les premiers cas de HGPS furent documentés, et jusqu'au début du 21^{ème} siècle, la Progéria infantile a reçu peu d'intérêt de la part des sciences médicales, étiquetée fatale et incurable, elle demeura ainsi peu connue du grand public, et peu attrayante aux projets de recherche dans la communauté scientifique.

Il a fallu attendre le 21^{ème} siècle grâce au développement du diagnostic moléculaire, et aux efforts des Dr. Leslie Gordon et Dr. Scott Berns (figure 17) , pour que la PRF (Progeria Research Fondation) puisse voir le jour, après que leur fils alors âgé de 22 mois soit diagnostiqué atteint de HGPS, leur constat fut alors le manque d'information sur la maladie, de traitement et de recherche scientifique à cette fin.

Ainsi le Professeur Maria Eriksson et son équipe publiaient en 2003 un article intitulé : « *Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome* »¹¹.

« *Le séquençage du gène LMNA, impliqué dans un nombre d'autres maladies génétiques, a révélé que dans 18 sur 20 cas classiques de HGPS, les patients sont porteurs d'une mutation De Novo identique, due à la substitution d'une seule base G608G (GGC>GGT), au niveau de l'exon 11* » (Eriksson et al., 2003)¹¹.

Dès lors le nombre de scientifiques intéressés dans l'étude de la Progéria n'a fait qu'augmenter, ainsi il existe à ce jour une dizaine de mutations connues responsables de syndromes de HGPS dits non classiques et rentrant dans un spectre.



*Figure 17: les Drs Leslie Gordon, et Scott Berns en compagnie de leur fils Sam Berns.
(PRF website, 2001) ¹²*

II- ÉPIDÉMIOLOGIE :

1- Prévalence et incidence :

Pour assigner à une pathologie le statut de maladie rare, les autorités médicales de par le monde s'appuient en général sur une faible prévalence, cette prévalence peut parfois être calculée à l'échelle du territoire national ce qui fait qu'une même maladie rare dans un pays peut, selon des critères identiques en termes de prévalence, n'être pas rare dans un autre, ainsi d'après des données communiquées par l'Association Marocaine des Maladies Auto-immunes et Systémiques, une maladie rare touche moins d'une personne sur 2 000 (1/2000). (La vie éco, « Maladies rares : un plan national de prise en charge s'impose », Aziza Belouas, 2017)¹³

La grande majorité des maladies rares (environ 80 %) est d'origine génétique (« Définition et chiffres clés » sur *Alliance Maladies Rares*, 2020)¹⁴.

On parle de **maladies orphelines** quand on veut désigner des pathologies pour lesquelles on ne dispose d'aucun traitement efficace et dont les traitements proposés se limitent au volet palliatif visant à en diminuer les symptômes et améliorer la qualité de vie des patients, de ce fait, de nombreuses maladies rares sont aussi orphelines.(« Qu'est-ce qu'une maladie rare? | Medunik Canada » sur www.medunikcanada.com)¹⁵.

À ce jour, on estime qu'il existe entre 5 000 et 8 000 maladies rares, avec plusieurs portails de recense, notamment Orphanet, le portail de l'INSERM auquel participent 38 pays et recense près de 6200 maladies rares dont 72% sont d'origine génétique et 70% se déclarent dès l'enfance (www.orpha.net)¹⁶.

La Progéria de Hutchinson Gilford est une maladie extrêmement rare. La prévalence de cette pathologie au niveau de la population mondiale est de 1 pour 20 million (Gordon et al., 2014)¹⁷.

DeBusk rapporta 18 cas de HGPS sur 145 000 000 de naissances aux États-Unis de 1915 à 1967, soit une incidence de 1 cas pour 8 000 000 de nouveau-nés (Hennekam, 2006)¹⁸ (DeBusk, 1972)¹⁹. En juillet 2019 on pouvait compter 162 cas d'enfants atteints de HGPS dans le monde . (site association PRF, archive 2019)¹²

Il existe à ce jour 140 cas d'enfants vivants atteints de HGPS dans le monde entier. (Figure 17). (site PRF, 2022)¹²

Aucune prédominance d'ethnie n'est remarquable. (Hennekam, 2006)¹⁸.

En raison de la prévalence extrêmement rare de la Progéria, nous ne disposons pas au Maroc de registre pour cette pathologie.

Les seuls cas d'origine marocaine décrits dans la littérature sont les suivants :

- Syndrome d'Hutchinson Gilford (Progéria) À propos de 3 cas (Y.Doubaj et al., 2011)⁶.

- An Inherited *LMNA* Gene Mutation in Atypical Progeria Syndrome (Y.Doubaj et al., 2012)²⁰.

Ceci ne signifie pas pour autant qu'il n'existe pas d'autres cas de Progéria au Maroc. Le nombre limité d'articles pourrait s'expliquer par l'errance diagnostique de ces patients puisque la plupart des médecins traitants n'ont probablement jamais eu affaire à des cas de Progéria, vu la rareté extrême de cette pathologie, ainsi que l'absence d'information de médiatisation et de vulgarisation de cette

maladie génétique la rendant inaccessible au grand public ainsi qu'aux professionnels de la santé.

Ceci sans compter les cas diagnostiqués mais non publiés car les rapports de cas sont nombreux, et leur publication répétée, surtout si le tableau clinique et la mutation retrouvée sont typiques, est sans grand intérêt ni valeur ajoutée pour la prise en charge de cette pathologie.

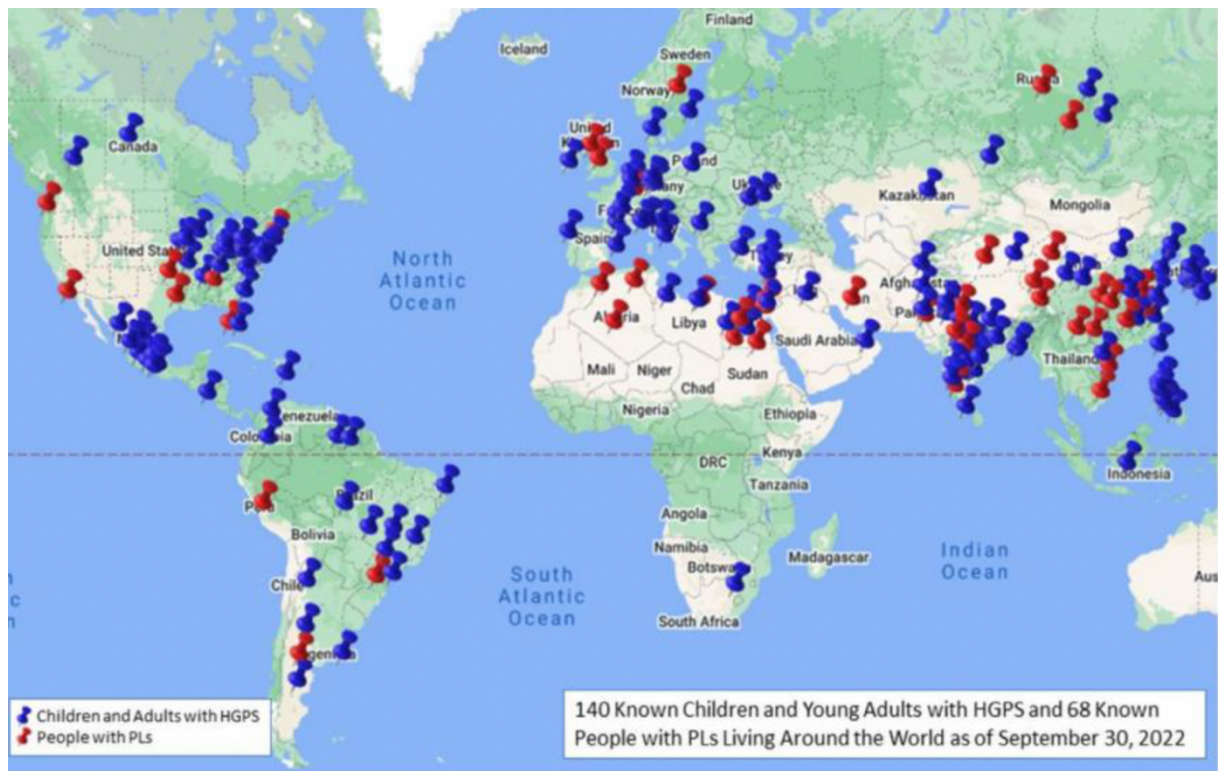


Figure 18: Distribution des 140 patients vivants atteints de HGPS et de laminopathies progéroides dans le monde à travers 50 pays. (PRF, 2022)¹²

2- Sexe et ethnie :

HGPS touche aussi bien les filles que les garçons sans prédominance de sexe ni d'ethnie. Ces résultats rejoignent en effet les résultats recensés dans notre cohorte.

3- L'Âge de début :

Les enfants atteints de HGPS ont un développement fœtal normal et naissent en bonne santé.

Cependant, entre environ 18 et 24 mois, ces derniers commencent à montrer les caractéristiques du vieillissement prématuré ; ainsi était le cas des cinq patients de notre cohorte, tous cinq étaient issus de grossesses sans complications menées à terme, sans souffrance périnatale, avec un bon développement jusqu'à l'âge moyen de 18 mois, où des signes en particulier dermatologiques ainsi qu'un retard de croissance avaient alarmé les parents les poussant à consulter.

Cette évolution stéréotypée est la même recueillie à travers l'interrogatoire des parents des cinq patients suivis dans notre structure pour un âge de début similaire : 18 mois en moyenne.

4- Modes de transmission :

Presque tous les individus atteints de HGPS sont porteurs d'une mutation survenant De novo. Une mutation De Novo est une mutation qui survient soit dans l'une des deux gamètes maternelles ou paternelles, ou lors des premières divisions du zygote, cette dernière est de ce fait présente chez l'enfant et absente chez les deux parents.

3% approximativement résultent d'un mosaïcisme d'une lignée germinale et ou somatique de l'un des parents, mais ceux-ci n'en sont pas affectés (4 patients des 140 recensés par le programme de recherche Progeria Research Foundation, mise à jour septembre 2022, dont le cas rapporté par wuyts et al., en 2005)¹⁷.

- 3 de ces 4 patients recensés grâce au programme de la Progeria Research Foundation sont porteur d'une mutation résultant d'un mosaïcisme germinale d'origine parental (Gordon et al., 2003, mise à jour janvier 2019)³.

-le 4^{ème} cas a été rapporté en 2005, il s'agissait d'un cas de mosaïcisme des deux lignées somatique et germinale d'origine maternelle. (Wuyts et al., 2005)⁹.

Le cas rapporté dans notre cohorte est le premier cas mondial décrit de mosaïcisme génétique de la lignée somatique d'origine paternelle.

Le mosaïcisme se produit quand un sujet issu d'un seul œuf fécondé développe 2 ou plusieurs lignées cellulaires différant sur un plan génotypique, dans le cas de maladies génétiques, il s'agit de la coexistence chez le même individu de cellules saines et de cellules présentant l'anomalie génétique.

5- L'âge paternel :

Une étude de Brown et al., en 1985²¹ sur l'effet de l'âge paternel a révélé que chez les parents de patients atteint de HGPS l'âge du père était significativement augmenté d'environ cinq ans.

En effet il existe des associations établies entre l'âge paternel avancé et le risque de survenue de mutations génétique surtout De Novo dans la progéniture. Ayant un stock limité d'ovocytes, les femmes sont constamment mises en garde sur le risque accru de survenue d'une trisomie 21 lors d'une grossesse tardive. L'homme quant à lui est doté d'un stock illimité de spermatozoïdes lui permettant une

paternité même à des âges avancés, cependant ce dernier n'échappe pas à la règle en raison du cumul d'un certain nombre de mutations au bout de dizaines de divisions lors de la spermatogénèse.

Cette accumulation de mutations, de plus en plus importante avec le vieillissement, augmente de façon linéaire au fur et à mesure que l'on avance dans l'âge, parallèlement au risque de survenue de mutations De Novo dans la descendance. Ainsi, il y'a risque de survenue de mutations de novo quand la paternité survient à un âge avancé.

Ces données sont superposables à celles de notre cohorte, effectivement l'âge paternel moyen était de 48 ans, plus élevé par rapport à l'âge paternel moyen au Maroc qui est de 29 ans (Haut Commissariat au plan, www.hcp.ma)²²

6- Cas familiaux :

Il faut noter que le risque de récurrence dans la fratrie, bien que faible du fait que la majorité des cas de HGPS résultent d'une mutation pathogénique autosomique dominante survenant De Novo, reste cependant plus important que dans la population générale.

Une recherche sur les cas familiaux de Progeria décrits dans littérature permet de recenser les cas suivants :

- En 1968, De Souza et al.,²³ décrivaient une paire de jumeaux monozygotes de sexe masculin issus de parents non consanguins, tous deux atteints de HGPS.
- En 1969, Marcondes et al.,²⁴ de l'université de Sao Paulo, ont recensé le deuxième cas de HGPS chez une paire de jumeaux monozygotes.

- En 2003 selon le registre de la PRF, 3 cas dans la fratrie non jumeaux sur les 140 patients recensés étaient également atteints de HGPS²⁵ (soit 2%)

Il n'existe pas de données plus récentes sur le sujet.

Aucun cas de patients atteints dans la fratrie n'a été recensé dans notre cohorte

III- GÉNÉTIQUE DE PROGÉRIA :

Dans ce chapitre nous allons nous pencher sur l'origine de la pathologie en commençant par le niveau moléculaire de la mutation jusqu'à la formation d'une protéine mutante.

1- Gène :

Le syndrome de Hutchinson Gilford Progeria est dû à des mutations survenant sur le gène *LMNA*. Ce dernier est localisé sur le chromosome 1 en 1q21.2 et constitué de 12 exons, codant pour des protéines structurales majeures appelées Lamines.

Il existe deux types majeures de protéines lamines, codées par deux gènes différents :

- **Type A** : codées par le gène *LMNA* localisé sur le chromosome 1q21.2 et composé de 12 exons et concerne la synthèse des lamines A et C.
L'ARN messager (ARNm) contenant les informations pour la synthèse de la lamine C est formé à partir de la transcription du gène *LMNA* jusqu'à l'exon 10, tandis que pour la lamine A la transcription se poursuit jusqu'à l'exon 12. Les deux transcrits qui en résultent sont de longueurs différentes, ainsi la lamine A peut être considérée comme une lamine C à laquelle est ajouté un segment de 77 acides aminés. (figure 19)
- **Type B** : codés par les gènes *LMNB1* et *LMNB2*, et incluant les lamines B1, B2 et B3 (Lin and Worman, 1995; Elkhatib et al., 2015)^{26,27}.

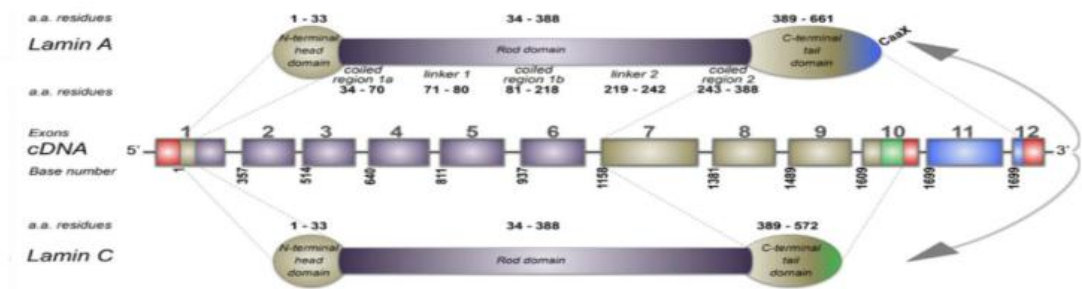


Figure 19: Représentation schématique du gène LMNA (12 exons) codant les lamines A et C (Captur et al, 2018)²⁸

2- Mode de transmission :

Presque tous les individus atteints de HGPS sont porteurs d'une mutation de novo du gène *LMNA*.

Seuls 3% environ des patients actuellement vivants atteints du génotype classique de HGPS avaient une mutation qui était le résultat d'un mosaïcisme d'une lignée germinale et ou somatique de l'un des parents :

- 3 cas de mosaïcisme germinale chez l'un des parent recensés par la PRF, MÀJ janvier 2019.
- 1 cas de mosaïcisme d'origine maternelle des deux lignées germinale et somatique rapporté par Wuyts et al., en 2005 chez une mère ne présentant aucun signe de HGPS.

Dans notre cohorte, l'analyse moléculaire de l'ADN de la patiente 3 et de ses parents a montré la présence d'une mutation *c.412G>A* sur l'exon 2 du gène *LMNA* résultant d'un mosaïcisme des cellules somatiques d'origine paternelle.

En raison de la rareté de cette mutation, deuxième cas mondialement décrit dans la littérature (le premier étant celui de Babovic et al., ESHG 2006 P0236)⁸, une analyse moléculaire des deux parents a été réalisée.

Le cas rapporté dans notre étude représente le seul cas de la littérature dont le mosaïcisme somatique remonte à une origine paternelle, cette donnée est particulièrement importante pour le conseil génétique, vu que ces familles ne rentrent pas dans la prévalence normale de 1 pour 4 millions de naissances, et le risque de récurrence dans la fratrie est bien plus élevé.

3- Mutation :

La Progéria de Hutchinson Gilford est causée, dans la grande majorité des cas 90%, par une mutation hétérozygote de novo (*c.1824 C>T*) dans le gène *LMNA* se traduisant au niveau protéique par une mutation iso-sémantique : *p.Gly608Gly* (De Sandre-Giovanni et al. 2003; Eriksson et al. 2003)^{11,29}.

La substitution d'une cytosine par une thymidine au niveau l'exon 11 du gène *LMNA* entraîne en fait la création, au sein du pré-ARNm (transcrit primaire), d'un site d'épissage cryptique provoquant ainsi la perte de 150 nucléotides : l'ARNm obtenu est donc plus court (Figure 20) (Baek et al., 2013)³⁰.

La protéine qui est traduite à partir de cet ARNm, est tronquée de 50 acides aminés ($\Delta 606-656$) au niveau de sa partie C-terminale.

Ces acides aminés perdus contiennent en fait le site de clivage de l'enzyme ZMPSTE24 permettant, à la dernière étape de maturation de la prélamine A, d'éliminer le groupement Farnésyl.

Ainsi, la perte de cette séquence d'acides aminés dans la Progeria entraîne la production d'une prélamine A tronquée et farnésylée en permanence appelée « Progerine » qui en raison de la persistance du groupement Farnésyl, va demeurer ancrée à l'enveloppe nucléaire.

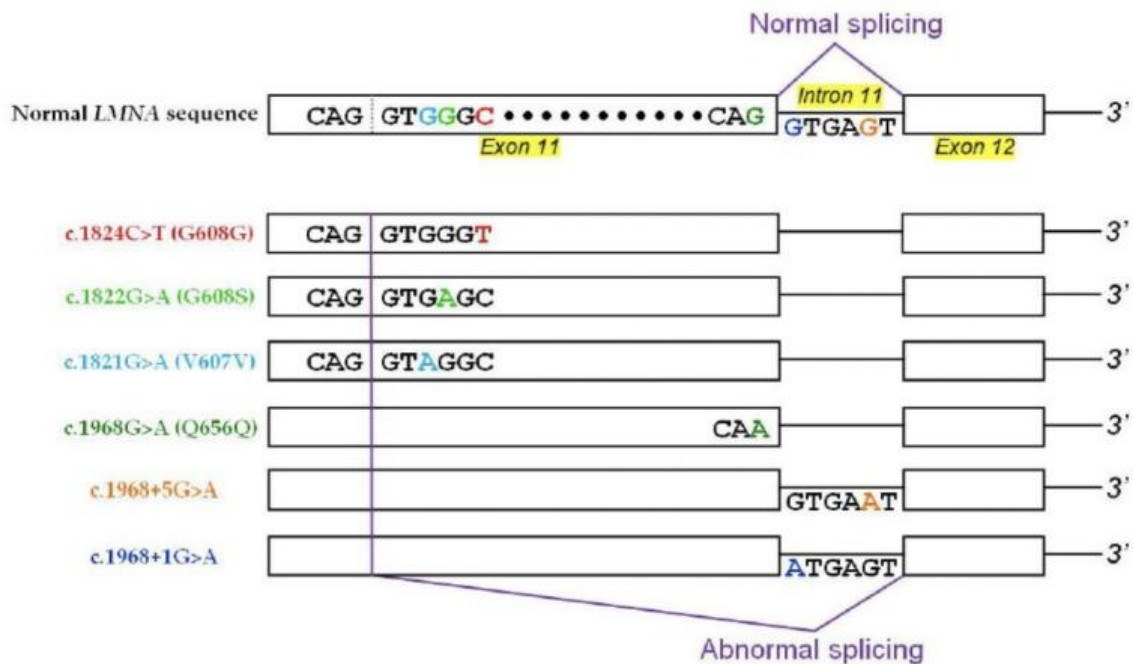


Figure 20 : Schéma montrant le site cryptique d'épissage du gène LMNA (Baek et al., 2013)

En plus de la mutation récurrente *c.1824C>T* de l'HGPS, il existe à ce jour une base de données importante notamment celle de la Human Gene Mutation Database (HGMD) recensant 14 mutations appelées Non classical HGPS, responsable de ce syndrome (HGMD, Janvier 2023).

Le tableau ci-dessous en résume quelques-unes. (Tableau 4)

Notons aussi qu'en plus de la mutation responsable de HGPS, il existe un large spectre de laminopathies, avec une importante hétérogénéité phénotypique, le tableau ci-dessous (Tableau 5) regroupe quelques-unes de ces mutations et le tableau clinique correspondant.












Cardiomyopathy, dilated	121	Available to subscribers 
Muscular dystrophy, Emery-Dreifuss	91	Available to subscribers 
Muscular dystrophy, limb girdle	40	Available to subscribers 
Cardiac disease	35	Available to subscribers 
Cardiomyopathy, dilated ?	26	Available to subscribers 
Muscular dystrophy	25	Available to subscribers 
Heart disease	17	Available to subscribers 
Partial lipodystrophy, Dunnigan	16	Available to subscribers 
Hutchinson-Gilford progeria syndrome	14	Available to subscribers 
Cardiomyopathy, autosomal dominant ?	13	Available to subscribers 
Metabolic laminopathy	8	Available to subscribers 

Figure 21 : Figure montrant l'hétérogénéité phénotypique résultant des mutations survenant sur le gène LMNA, ainsi que le nombre de mutations responsables de Progeria selon Human gene mutation Database HGMD , Janvier 2023.

Génotype	Variantes pathogéniques du gène LMNA	Caractéristiques phénotypiques en comparaison avec HGPS classique	référence
HGPS dit classique	<i>c.1824C>T (p.Gly608Gly)</i>	Les individus porteurs du variant <i>c.1824C>T</i> du gène LMNA sont remarquablement phénotypiquement similaires (Eriksson et al, 2003)	Eriksson et al [2003], De Sandre-Giovannoli et al [2003]
Variantes de HGPS dites non classiques	<i>c.1822G>A (p.Gly608Ser)</i>	Moderé	Eriksson et al [2003], PRF
	<i>c.1821G>A p.Val607Val)</i>	Sévère (Progéria néonatale)	Moulson et al [2007], Reunert et al [2012], PRF
	<i>c.1968+1G>C (P.Gln656Gln)</i>	Très minime	Hisama et al [2011], Barthélémy et al [2015]
	<i>c.1968+1G>A</i>	Sévère	Iqbal & Iftikhar [2008], PRF
	<i>c.1968+1G>C</i>	Sévère	Moulson et al [2007], Navarro et al [2004], PRF
	<i>c.1968+2T>A</i>	Minime	Bar et al [2017], PRF
	<i>c.1968+2T>C</i>	Minime	PRF
	<i>c.1968+5G>A</i>	Très minime	Hisama et al [2011], PRF
	<i>c.1968+5G>c</i>	Moderé	PRF

HGPS = Hutchinson-Gilford progeria syndrome; PRF = Progeria Research Foundation

Tableau 4 : Tableau regroupant quelques-unes des mutations non classiques connues de HGPS

dénomination du syndrome	Principales caractéristiques cliniques et biologiques	Mutations du gène LMNA en cause
Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (EDMD)	- Contractures (chevilles, coudes, nuque) -Déficit musculaire et amyotrophie des membres -Troubles de la conduction cardiaque constants à l'âge adulte	Nombreuses mutations différentes réparties tout au long du gène, majoritairement hétérozygotes de type faux-sens
Dystrophie musculaire des ceintures (LGMD type 1B)	-Déficit musculaire prédominant aux ceintures - Contractures absentes ou tardives -C6 Troubles de la conduction cardiaque fréquents à l'âge adulte	
Cardiomyopathie dilatée avec troubles conductifs (DCM-CD)	-Cardiomyopathie dilatée avec troubles conductifs (DCM-CD) -Troubles de la conduction et/ou du rythme cardiaques -Cardiomyopathie dilatée -Insuffisance cardiaque	
Neuropathie axonale de Charcot-Marie-Tooth (CMT type 2B1)	- Déficit musculaire et amyotrophie distales avec aréflexie - Vitesse de conduction nerveuse normale ou peu diminuée - Dégénérescence axonale	Mutation LMNA R298C homozygote (domaine de dimérisation)
Lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan (FPLD)	- Dégénérescence axonale Mutation LMNA R298C homozygote (domaine de dimérisation) -Lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan (FPLD), -Lipodystrophie partielle d'apparition post-pubertaire avec lipoatrophie des membres et du tronc et accumulation facio-tronculaire des graisses -Insulinorésistance, hypertriglycéridémie, stéatose hépatique	Principalement mutations hétérozygotes faux-sens au codon 482 (domaine globulaire C-terminal)
Laminopathies métaboliques	-Syndrome d'insulinorésistance, lipoatrophie des membres pouvant être minime, hypertrophie et/ou déficit musculaire, signes cardiaques ou progéroïdes	Mutations des domaines N ou C-terminaux, majoritairement hétérozygotes de type faux-sens
Dysplasie acro-mandibulaire (MAD)	- Retard de croissance post-natal, hypoplasie mandibulaire et claviculaire, ostéolyse distale, retard de fermeture des fontanelles, limitations articulaires -Papules cutanées hypo- et hyper-pigmentées - Lipodystrophie, insulinorésistance, hypertriglycéridémie	Mutation LMNA R527H ou A529V homozygote Mutations hétérozygotes composites de la protéase de maturation de la lamine A, ZMPSTE24
Progéria de Hutchinson-Gilford (HGPS)	-Retard de croissance post-natal, micrognathie, ostéodysplasie généralisée - Alopecie, aspect sclérodermiforme de la peau -Lipoatrophie généralisée, athérosclérose précoce responsable de la mortalité avant l'âge adulte	Mutation LMNA G608G (GGC>GGT) hétérozygote conduisant à la progérine, prélamine A tronquée famésylée Syndromes progéroïdes atypiques dus à d'autres mutations LMNA
Dermopathie restrictive	-Retard de croissance intra-utérin, gangue cutanée érosive hyperkératosique, micrognathie, défaut de minéralisation osseuse, hypoplasie claviculaire -Hypoplasie pulmonaire - Contractures articulaires - Mortalité néonatale précoce (1re semaine de vie)	Mutation hétérozygote LMNA G608G ou du site donneur d'épissage de l'intron 11 (IVS11+1G>A) conduisant à une prélamine A tronquée ou mutation homozygotes de ZMPSTE24

Tableau 5 : Tableau regroupant les différents syndromes secondaires à une laminopathie et le tableau clinique correspondant. (C Vigouroux, 2005)³¹

4- Techniques de diagnostic moléculaire :

a- Recherche ciblée de la mutation récurrente par méthode de Sanger:

Il s'agit de la recherche de la variante de HGPS dite classique *c.1824C>T* au niveau du gène *LMNA* selon la méthode de séquençage de Sanger:

Cette méthode, aussi appelée “dideoxynucleotide sequencing” ou “chain termination sequencing”, a pour but de séquencer des échantillons d'ADN, pour décoder l'ordre dans lequel sont positionnés les 4 nucléotides : A (Adénine), C (Cytosine), G (Guanine) et T (Thymine).

Le principe se base essentiellement sur l'ADN polymérase et les didéoxyribonucléotides (ddNTP) (nucléotides dont les groupements 2'OH et 3'OH sont absents).

Les échantillons d'ADN qu'on souhaite séquencer sont mélangés avec des amorces spécifiques, de l'ADN polymérase, des déoxyribonucléotides (dATP, dCTP, dGTP et dTTP) et des didéoxyribonucléotides (sans groupement hydroxyle en position 3') (ddATP, ddCTP, ddGTP et ddTTP). L'incorporation de ces ddNTP met fin à la poursuite de l'élongation du brin d'ADN en empêchant la formation de la liaison phospho-diester. On obtient ainsi des fragments d'ADN de tailles variables se terminant par un ddNTP.

Selon la première version de cette méthode, on marquait radio-activement les amorces et les bouts d'ADN ainsi obtenus migraient sur un gel dénaturant ce qui permettait d'obtenir un profil de migration. Actuellement, on réalise en amont une amplification par PCR, et la méthode employée se base sur l'électrophorèse capillaire et la fluorescence. L'électrophorèse permet ainsi de classer les

fragments selon leur taille et de ce fait l'obtention de la séquence nucléotidique. En addition à cela, chaque ddNTP est marqué par un fluorochrome différent. La molécule fluorescente est excitée par un rayon Laser, et cette dernière réémet une longueur d'onde spécifique qui est à son tour détectée par une caméra. Cela permet d'obtenir, à la fin du séquençage, un électrophorégramme.

Cette technique permet de rechercher de façon ciblée une mutation particulière. Dans notre cas, la technique Sanger est utilisée en première intention à la recherche de la mutation la plus fréquente *c.1824C>T* du gène *LMNA*, (90% des cas). En cas d'absence de cette mutation, un séquençage Sanger complet du gène *LMNA* peut être envisagé, on peut aussi avoir recours à un séquençage nouvelle génération (NGS) par analyse de panel de gènes.

b- Séquençage Nouvelle Génération (NGS):

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) offre un séquençage massif et simultané de millions de fragments d'ADN en déterminant l'ordre spécifique et unique des bases des acides nucléiques. La méthode NGS fournit avec une rapidité sans précédent et à coût abordable de grandes quantités de données.

La méthode sur ADN permet d'identifier les mutations ponctuelles ainsi que les petites insertions, les duplications et les délétions. Le NGS est particulièrement utile lorsque plusieurs gènes d'intérêt doivent être testés .

La technologie NGS a révolutionné la recherche dans les domaines des sciences de la vie et de la santé, parmi ses applications on peut compter :

- Panel de gènes
- Séquençage d'exome clinique

- Séquençage d'exome complet (Whole Exome Sequencing)
- Séquençage du génome entier (Whole Genom Sequencing ou WGS)

5- Protéine:

a- Généralités :

Dans une cellule eucaryote, le nucléoplasme est délimité par l'enveloppe nucléaire (EN) et renferme presque la totalité de l'information génétique.

Le nucléoplasme est de ce fait un espace formé de plusieurs compartiments contenant :

- La chromatine (hétérochromatine et euchromatine),
- Un ou des nucléoles (où a lieu transcription de certains ARN ribosomaux),
- La matrice nucléaire,
- D'autres compartiments impliqués dans des fonctions diverses (réplication de l'ADN, maturation des ARNm...). (Figure 20)

C'est au niveau de la matrice nucléaire encore appelée nucléosquelette qu'on retrouve les lamines nucléaires (Figure 22).

On retrouve les lamines nucléaires sous différentes formes : soit ancrées à l'EN au niveau de sa face nucléoplasmique, formant la lamina (une structure filamenteuse et dense), soit dispersées dans le reste du nucléoplasme (sans relation directe avec l'enveloppe nucléaire) (Stuurman et al., 1998).

La lamina est formée par la condensation de lamines au contact de la face nucléoplasmique de l'EN.

Elle contient les 3 catégories de lamines :

- Les lamines B, ancrées par leur groupement Farnésyl au feuillet de la face nucléoplasmique de l'EN ;
- Les lamines A et C, solubles, interagissent entre elles et avec les lamines B.

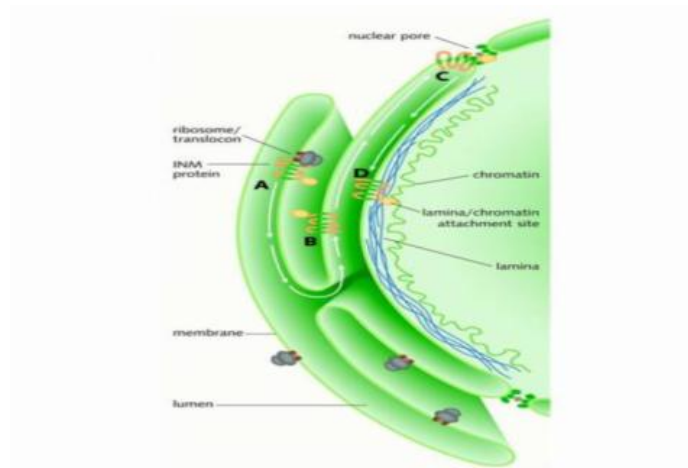
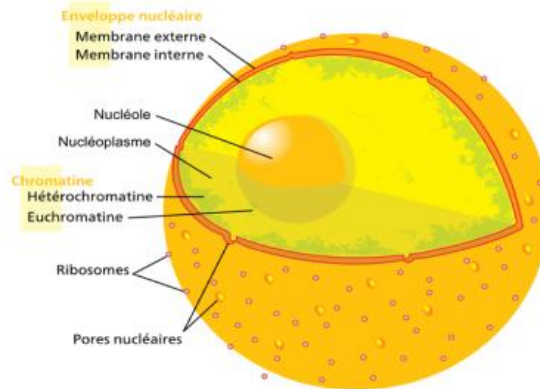


Figure 22 : Schéma montrant le nucléoplasme d'une cellule à gauche, et la position de la lamina dans une cellule, à droite.

b- Rôle des lamines :

Les lamines sont pour ainsi dire, les architectes du noyau cellulaire, et le support des fonctions nucléaires, elles vont permettre (Figure 23) :

- ***Le maintien de la structure de l'enveloppe nucléaire :***

Au cours de la mitose, les lamines subissent une phosphorylation par diverses protéines.

Cette phosphorylation permet la dépolymérisation du réseau de lamines et facilite de ce fait la fragmentation de l'enveloppe nucléaire au cours de la prophase.

Finalement, en fin de mitose, le réseau des lamines se reconstitue pour recréer la lamina dans le noyau des 2 cellules filles nouvellement formées (Peter et al., 1990)³².

Au cours de la cytokinèse, les lamines B interviennent dans la formation de l'anneau contractile (Burke and Stewart, 2013)³³.

- ***Le maintien de la position des pores nucléaires :***

Les pores nucléaires font partie des complexes protéiques membranaires avec lesquels les lamines de type A et B peuvent se lier et participer aux échanges nucléo-cytoplasmiques (Busch et al., 2009; Maeshima et al., 2006)^{34 35}.

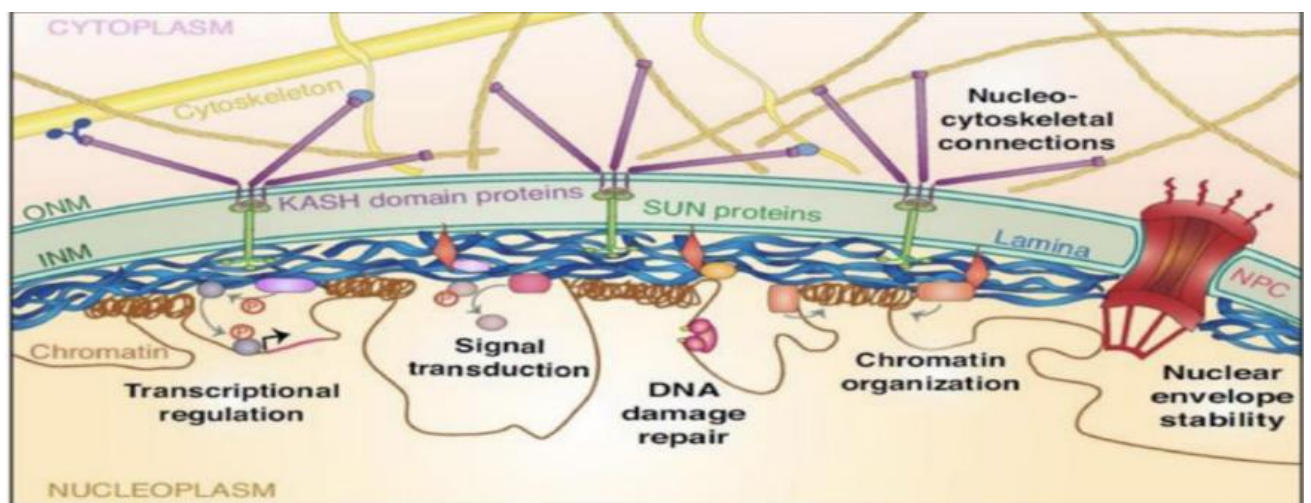
- ***L'ancrage à la chromatine et le maintien du support pour diverses réactions qui lui sont associées :***

La plus notable est l'interaction des lamines A avec l'ING1 (Inhibitor-of-Growth-Protein 1) qui permet le positionnement de l'hétérochromatine au niveau de la périphérie du noyau (Vigouroux et al., 2004)³¹ ; cette interaction est réduite dans les cellules HGPS pouvant en partie expliquer la perte de chromatine périphérique dans les cellules HGPS.

- ***La formation d'une plate-forme structurelle :***

Cette plateforme formée par les lamines sert de liaison entre le noyau et cytosquelette de la cellule.

Les lamines influencent l'activité des protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire, de la réplication de l'ADN, et de sa transcription; ainsi une altération dans l'organisation des lamines de type A pourrait avoir un impact sur le processus de réplication de l'ADN et induire une instabilité génomique dans les cellules.



*Figure 23: Représentation schématique des rôles physiologiques de la lamina nucléaire
(Bell and Lammerding, 2016)³⁶*

c- Synthèse des lamines :

La lamine de type A et les lamines de type B sont synthétisées sous forme d'un précurseur appelé pré-lamine, contrairement à la lamine C qui est directement produite sous forme mature.

La synthèse des protéines matures nécessite plusieurs étapes post-traductionnelles (3 pour les lamines B et 4 pour la lamine A) se déroulant dans le cytoplasme et impliquant différentes enzymes.

La première étape que subit la pré-lamine A est la farnésylation qui consiste à l'attachement d'un groupe Farnésyl (lipide à 15 carbones), au groupe Thiol de la cystéine (C) du segment CAAX, A correspond à un acide aminé aliphatique et X à n'importe quel acide aminé, au moyen d'une Farnésyl-Transférase cytosolique (FTase).

La protéine ainsi formée cible le noyau et reconnaît le bon site de liaison au niveau de l'enveloppe nucléaire, grâce au groupement Farnésyl qui entraîne l'ancrage de la pré-lamine sur le versant cytosolique de la membrane du réticulum endoplasmique (RE).

Dans une deuxième étape, le groupe -AAX des 3 acides aminés terminaux est séparé de la pré-lamine, laissant comme acide aminé terminal la Cystéine farnésylée.

Cette étape se produit dans la membrane du réticulum endoplasmique par l'action de la Métallo-Protéinase Zmpste24.

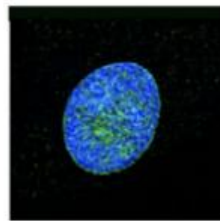
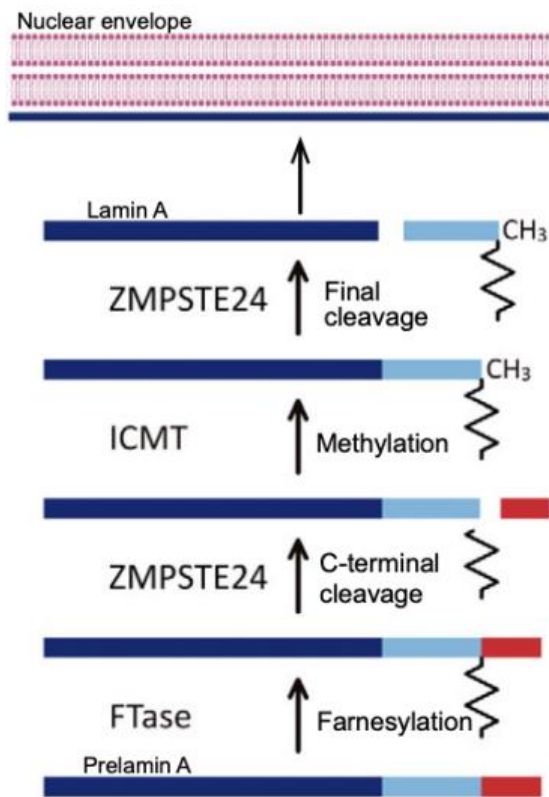
La troisième étape consiste en la méthylation de la cystéine farnésylée par l'action de l'Isoprénylcystéine carboxyl méthyltransférase, également localisée dans le réticulum endoplasmique.

Une étape supplémentaire entraîne la suppression des 15 derniers acides aminés incluant le groupement Farnésyl grâce à un clivage en C-terminal par ZMPSTE24.

Ainsi la lamine A mature n'est plus farnésylée, elle devient soluble et est importée au niveau du noyau où elle y reste localisée (Burke and Stewart, 2013)³³.

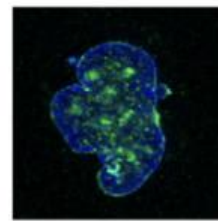
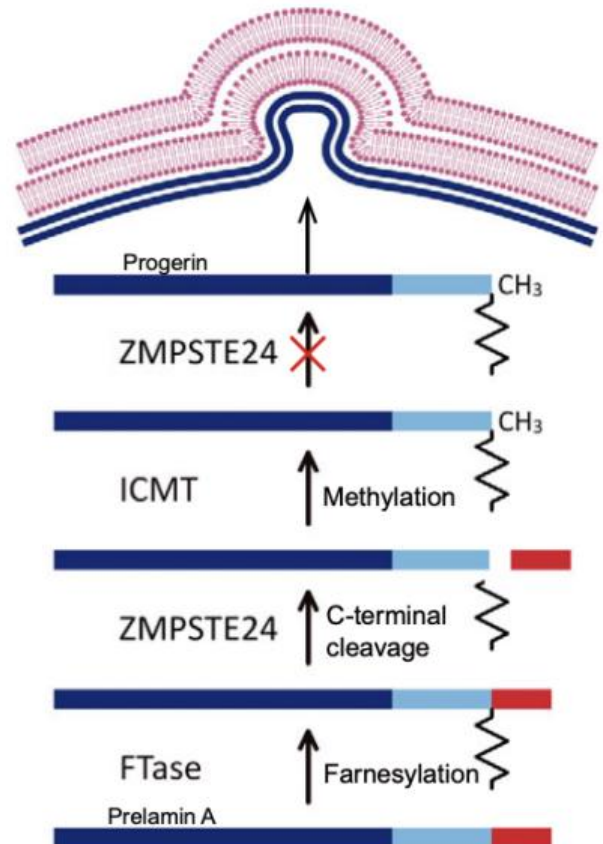
Dans la Progéria infantile, la feuille A altérée et donc plus courte subit les changements de farnétylation, de méthylation et finalement de translocation vers le noyau, mais son segment terminal de 15 acides aminés ne peut être clivé par l'enzyme Zmpste24. En effet, les séquences responsables de la coupure et de la libération de la protéine mature sont absentes et donc celle-ci reste farnésylée donnant naissance à une protéine anormale appelée Progérine. (figure24) (De Sandre-Giovannoli et al. , 2003)²⁹.

A Normal prelamin A processing

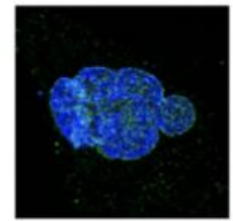


Control

B Abnormal prelamin A processing



HGPS



NGPS

Figure 24: Schémas montrant les processus cellulaires à l'origine de la synthèse de la protéine Lamine A mature et la Progérine pathologique (De Sandre-Giovannoli et al., 2003)²⁹.

d- Les conséquences pathologiques de la synthèse de la Progérine :

L'accumulation progressive de progérine au sein du noyau est responsable d'une toxicité cellulaire dose-dépendante induisant des altérations conséquentes, d'une part de l'architecture de l'enveloppe nucléaire, et d'autre part, des mécanismes cellulaires (Burke and Stewart, 2013)³³, (Figure 25).

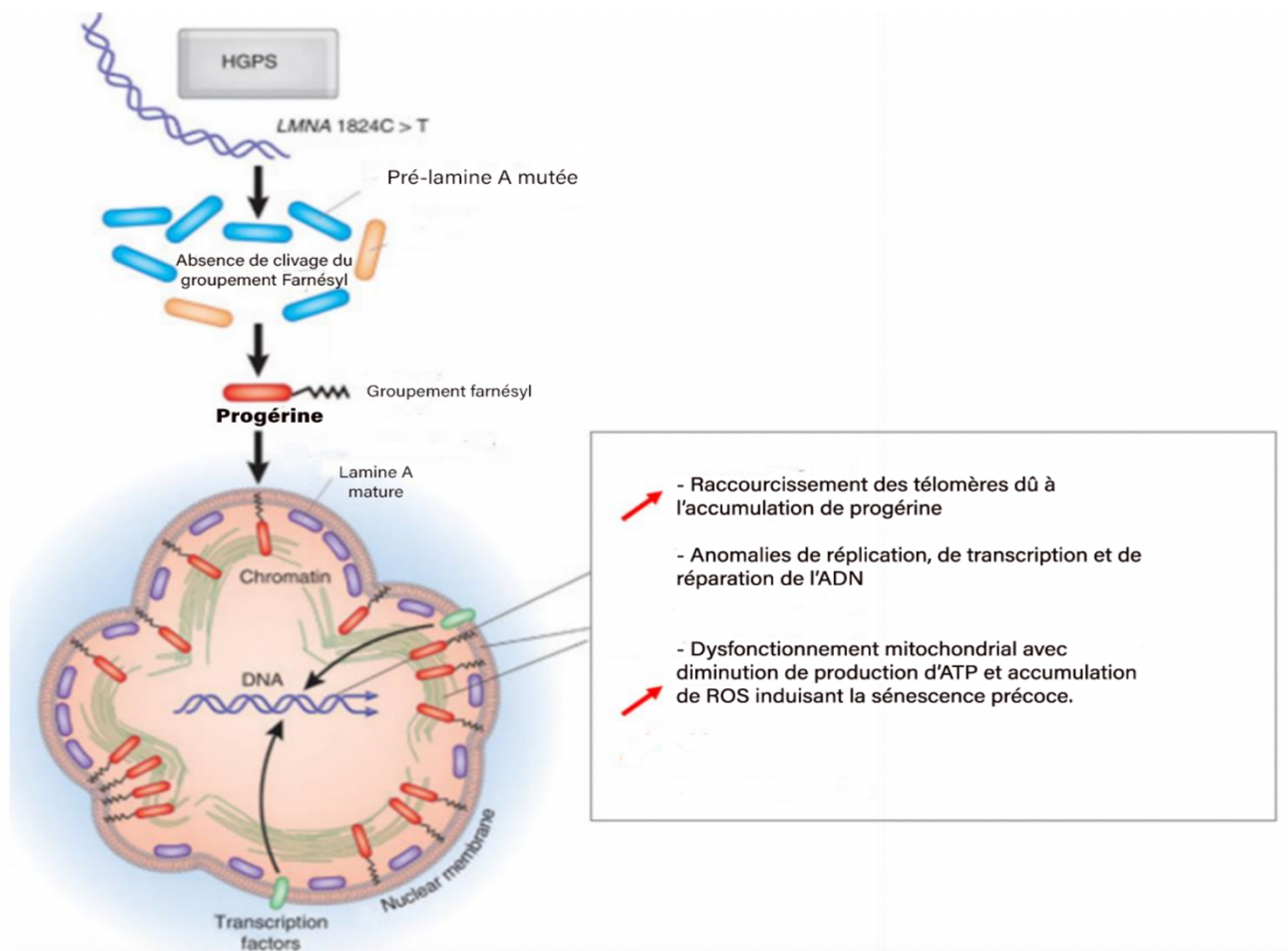


Figure 25: les anomalies dues à l'accumulation de la Progérine dans les noyaux.

- ***Anomalies morphologiques :***

On note une modification de la morphologie du noyau des fibroblastes de patients HGPS en culture in vitro au fur et à mesure des passages cellulaires. (Figure 26).

En effet, il est détecté de façon progressive un épaissement de la lamina ainsi que des hernies ou "protubérances" donnant un aspect dysmorphique aux noyaux de ces cellules (Goldman et al., 2004)³⁷. Il est également observé une "rigidité" accrue de l'enveloppe nucléaire la rendant ainsi plus vulnérable aux événements mécaniques (Gonzalo et al., 2017)³⁸.

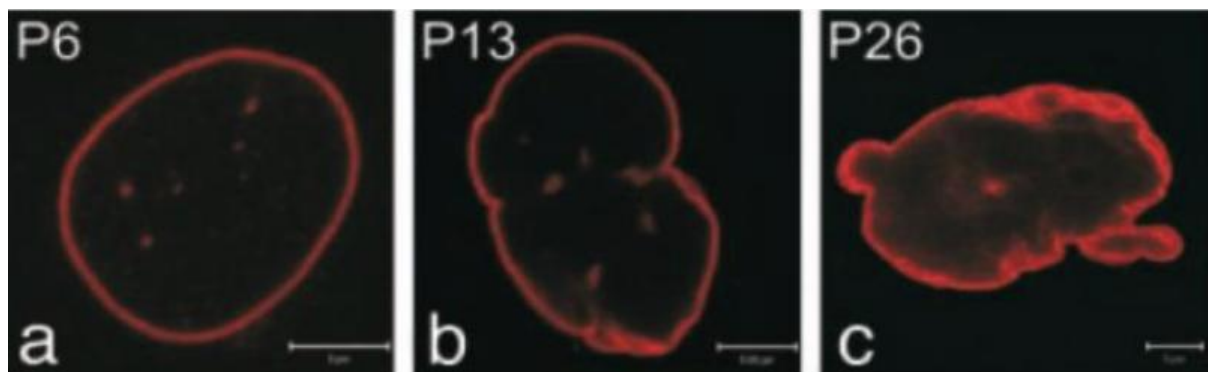


Figure 26: Altérations morphologiques du noyau de fibroblastes de patients HGPS à différents passages P6, P13 et P26 (a, b et c) (Goldman et al, 2004)³⁷

De plus, les fibroblastes de patients HGPS présentent progressivement, au cours des passages, des anomalies de la répartition des pores nucléaires dont la distribution ne paraît plus uniforme en comparaison avec celle des fibroblastes témoins (Figure 27).

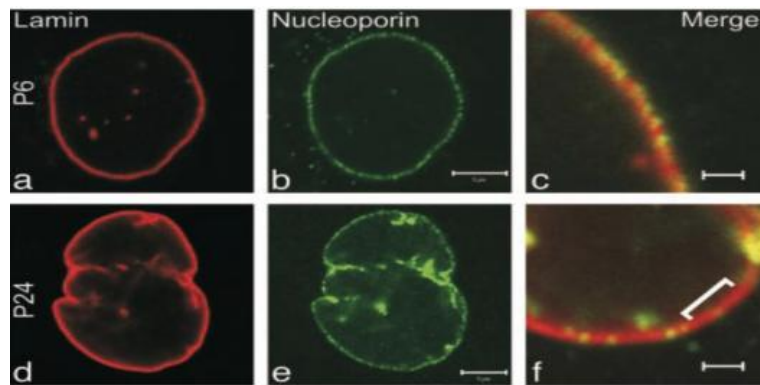


Figure 27: Organisation de l'enveloppe nucléaire (anticorps anti-lamine A : a et d), répartition des pores nucléaires (anticorps anti-nucléoporine : b et e) dans des fibroblastes HGPS à P6 et P24 et superposition des deux marquages (c et f) (Goldman et al., 2004)³⁷

- **Anomalies fonctionnelles :**

- Le raccourcissement des télomères :

Les télomères sont des structures nucléoprotéiques protégeant les extrémités des chromosomes des phénomènes de dégradation et de fusion. C'est au début des années 1930 que deux biologistes Hermann Muller et Barbara McClintock ont pour la première fois découvert les télomères, et ont suspecté leur rôle de protection des chromosomes. Plus tard, à la fin des années 1970, E. Blackburn, découvre que les télomères sont constitués d'une répétition d'un motif unique de séquences (CCCAA (C désignant la cytosine et le A l'adénine)).

En 1982, avec J. Szostak, E. Blackburn montra que ces répétitions protègent de la dégradation des petits chromosomes artificiels introduits dans des cellules de levure, ces mini-chromosomes étant détruits quand ils en sont dépourvus. Les télomères sont donc indispensables à la pérennité des chromosomes.

Ensuite, on découvre des télomères dans l'ensemble du règne du vivant.

Il restait cependant à démontrer comment veille notre organisme au maintien de l'intégrité de ces séquences nucléotidiques précieuses.

Ainsi en 1984 les deux chercheurs C. Greider et E. Blackburn recevaient le plus beau cadeau de Noël, en effet ces deux biologistes firent le 24 Décembre une découverte perçante, l'enzyme télomérase. Cette enzyme formée de deux sous unités permet à chaque cycle cellulaire de reconstituer le fragment tronqué lors de la réplication de l'ADN, allongeant ainsi les télomères diminués et prolonge de ce fait la durée de vie cellulaire.

Tout ce cheminement nous amène en 2009, où les trois chercheurs Elizabeth Blackburn, professeur de biologie à l'Université de Californie, à San Francisco, Carol Greider, professeur de biologie moléculaire à l'Université Johns Hopkins, à Baltimore et Jack Szostak, professeur de génétique à l'École de médecine de l'Université Harvard, à Cambridge se sont vus décerner, à parts égales, le prix Nobel de médecine 2009 pour leurs travaux sur « La façon dont les chromosomes sont protégés par les télomères et l'enzyme télomérase ».

Pour ce qui est des anomalies retrouvées lors de la Progeria, on note un raccourcissement progressif des télomères au cours du cycle cellulaire jusqu'à atteindre un seuil critique, à ce stade la division cellulaire ne peut continuer.

Les fibroblastes HGPS associent à l'augmentation de la progérine une altération des télomères (anomalies de structure, de longueur et de fonction ; anomalie de distribution au niveau du noyau) (Prokocimer et al., 2013)³⁹.

Des études ont montré qu'il existait un lien entre quantité de Progérine accumulée et la diminution de longueur des télomères : dans des fibroblastes humains sains, le raccourcissement progressif des télomères au cours de la sénescence cellulaire participe à l'activation de la production de Progérine, et, de manière réciproque,

l'expression de la Progérine participe au raccourcissement des télomères (Cao et al., 2011)⁴⁰.

- Modifications épigénétiques :

L'hétérochromatine correspond à une chromatine très condensée ayant une moins bonne accessibilité de l'ADN et donc une expression génique quasiment inactive.

On peut la diviser en deux types : constitutive retrouvée au niveau des séquences répétées de l'ADN (ex autour des centromères/télomères), et qui n'est pratiquement pas exprimée ; et facultative apparaissant lors des modifications intervenant au sein d'une cellule abritant des gènes transcriptionnellement éteints.

L'accumulation de la Progérine va induire une perte de l'hétérochromatine constitutive via des modifications au niveau des histones spécifiques qui ont une activité répressive de la transcription (Arancio et al., 2014) (Carrero et al., 2016)^{41,42}.

- Anomalies de la réplication de la transcription et de la réparation de l'ADN :

L'accumulation de progérine provoque une perturbation de la structure nucléaire des cellules, ainsi que celle des foyers nucléoplasmiques de lamine A/C où se trouvent des protéines impliquées dans la réplication de l'ADN (RCF, ADN polymérase...). Par analogie, en raison d'anomalies de localisation ou d'expression des facteurs de transcription, le processus de transcription se trouve également altéré.

L'altération de la répartition de ces protéines va d'une part être à l'origine de l'arrêt de la fourche de réplication, et d'autre part endommager l'ADN double brin (Musich and Zou, 2009)⁴³.

Ces dommages apportés à l'ADN conduisent à l'activation de protéines clés dans les voies de signalisation ainsi que l'activation de la p53 protéine suppresseur de tumeurs, qui va aboutir à la sénescence et l'apoptose précoce des cellules.

On note également que la capacité de réparation de l'ADN des cellules HGPS est sévèrement réduite avec accumulation persistante de la γ H2AX (Histone et marqueur de lésion de l'ADN non réparé) associée à une activation permanente de kinases impliquée dans les DDR (DNA Damage Response), ainsi qu'une sensibilité accrue aux ROS (Reactive Oxygen Species) (Richards et al., 2011)⁴⁴.

- *Anomalies de voies de signalisation*

Plusieurs voies de signalisation, notamment les voies de survie, prolifération, différenciation..., se trouvent altérées dans les fibroblastes des cellules HGPS.

Il est intéressant à noter que des études ont démontré que les cellules des sujets âgés présentent des similitudes dans le profil d'expression des voies de signalisation, l'exemple le plus marquant est la diminution de l'expression de EGFR (Epidermal Growth Factor) lors du vieillissement physiologique, retrouvée également dans les cellules HGPS.

- Dysfonctionnement mitochondrial

Ce dysfonctionnement se traduit par une diminution de l'expression des composants de la chaîne respiratoire dans les cellules HGPS, conduisant à une diminution de la production d'ATP et une diminution de l'activité de phosphorylation oxydative mitochondriale qui aura pour conséquence une accumulation des dérivés réactifs de l'oxygène ROS (Reactive Oxygen Species) dont le résultat est la perpétuation du cercle vicieux causant des dommages à l'ADN et aboutissant à l'entrée en sénescence de la cellule de façon prématurée.

L'étude de cette pathologie extrêmement rare à l'origine de signes cliniques retrouvés dans d'autres contextes physiologiques peut permettre d'élucider les processus cellulaires impliqués dans le vieillissement normal (Gordon et al., 2014)¹⁷. De manière intéressante, il a été démontré qu'il existait, en moindre quantité par rapport à des patients HGPS, de la Progérine dans des cellules de sujets sains très âgés, d'environ 90 ans (Scaffidi et Misteli, 2006)⁴⁵.

De même, il a été mis en évidence que le taux de progérine augmentait avec l'âge, à la fois dans les fibroblastes de patients HGPS et dans les fibroblastes de sujets sains (Strandgren et al., 2017)⁴⁶.

Ces observations mettent ainsi en évidence un lien moléculaire entre le vieillissement normal et pathologique de la Progéria.

IV- DIAGNOSTIC:

1- Diagnostic clinique:

On retrouve les mêmes signes cliniques chez les patients porteurs de HGPS classique et non classique, s'étendant selon un spectre de sévérité.

Ces signes cliniques ressemblent aux signes retrouvés à l'état physiologique dans le vieillissement, sauf que chez ces derniers le processus est accéléré, 4 à 10 fois la normale.

Durant la grossesse, et au cours des premiers mois de vie, les patients apparaissent sains, ce n'est en général qu'au 18-24^{ème} mois que s'observent les premiers signes d'appel.

a- Retard de croissance staturo- pondérale :

Observé le plus souvent durant la première année de vie avec :

- Une prise de poids défailante et une perte de la graisse sous cutanée résultant en une perte de poids estimée aux -3DS.
- Une taille inférieure à la normale -3DS.

Ces résultats rejoignent ceux obtenus à travers l'étude des 5 patients de notre cohorte, qui présentaient en moyenne un retard de croissance de -3DS.

b- Dysmorphie faciale caractéristique:

Regroupant plusieurs signes pathognomoniques et fortement évocateurs du diagnostic notamment :

- Front proéminent.
- Yeux exorbités.
- Nez fin avec une pointe en forme de bec.
- Oreilles protrusives.
- Lèvres pincées.
- Rétro/micrognathie.
- Un palais ogival est retrouvé chez 60-70% des patients.
- Frein de langue petit et épais limitant la mobilité linguale est retrouvé chez 50% des patients atteints.
- L'étroitesse des voies aériennes et la rigidité des structures laryngées résultent en une voix aiguë.

Tous ces signes étaient décrits chez les 5 patients de notre cohorte, s'inscrivant dans un spectre de sévérité, et d'évolution crescendo avec l'âge.

c- Anomalies dentaires:

Ces anomalies sont décrites chez la quasi-totalité des patients atteint de HGPS, à savoir un :

- Retard de la dentition, avec persistance des premières dents est très commun.
- Encombrement dentaire secondaire à l'étroitesse de la bouche, l'absence de perte des dents primaires, et l'éruption partielle des dents secondaires.

La totalité des cinq patients de notre étude rétrospective souffraient d'un mauvais état bucco-dentaire, chez deux d'entre eux, un retard de la dentition était aussi rapporté par les parents.

d- Troubles dermatologiques (cutanés et phanères) :

Ces signes peuvent être présents dès la naissance, et vers l'âge de 2 ans ces derniers sont présents chez tous les patients :

- Alopecie généralisée et madarosis (alopécie des cils et des sourcils).
- Peau d'aspect sclérosé avec des régions épaissies fibrosées.
- Aspect ridé vieillot de la peau.
- Dépigmentation ou hyperpigmentation généralisée.
- Hernies abdominales et crurales proximales.
- Système vasculaire cutané proéminent.
- Hypoplasie unguéale et onychodysplasie.
- Phénomène de Raynaud retrouvé chez une minorité d'individus.

Ces signes sont pour la quasi-totalité les signes qui étaient décrits chez les cinq patients de notre cohorte, amenant le plus souvent les parents à consulter.

e- Troubles musculo-squelettiques :

Ces signes représentent le principal handicap fonctionnel de ces patients :

- Les patients HGPS sont particulièrement susceptibles aux dislocations de la hanche en raison de la malformation progressive Coxa Valga, qui est parfois accompagnée d'ostéonécrose avasculaire de la tête fémorale.
- Ostéolyse des phalanges distales.
- Thorax piriforme.
- Ostéolyse des extrémités acromiales des clavicules, ces dernières sont le plus souvent de petite taille par rapport à la normale.

- Densité osseuse diminuée par rapport à l'âge.
- Des calcifications extra squelettiques sont retrouvées dans 40% des cas.
- Raideur articulaire d'aggravation progressive et ostéo-arthrite de sévérité variable.

La raideur articulaire était présente chez les cinq patients de notre cohorte, que ce soit dans sa forme localisée aux grandes articulations, comme sa forme généralisée, réalisant un handicap majeur et un obstacle aux activités quotidiennes auxquelles s'adonnent les enfants d'âge similaire.

f- Troubles endocriniens :

On note un retard de l'apparition des caractères sexuels secondaires et une absence de maturation sexuelle chez les sujets atteints de HGPS.

- 78% des patientes de sexe féminin atteignent un Tanner 1, et 22% Tanner 2, 60% d'entre elles sont ménarchées (Greer et al., 2018)⁴⁷.
- Aucun cas de fertilité n'a été rapporté à ce jour.
- 50% des patients développent une résistance à l'insuline sans développement d'un diabète sucré.

Ces résultats rejoignent ceux retrouvés au cours des investigations cliniques réalisées dans le cadre de notre étude.

Un retard pubertaire était noté chez les trois patients de notre cohorte en âge péri pubertaire, aucune des patientes de notre cohorte n'était ménarchée, il n'y avait pas non plus de cas de diabète sucré.

g- Développement neuro cognitif :

Un aspect important de la Progeria est que les enfants atteints ne présentent pas d'altérations neurologiques propres à la pathologie gériatrique, ni de déficience intellectuelle, au contraire ce sont des enfants intelligents, courageux et pleins de vie et pour cette raison leur développement cognitif et émotionnel n'est pas corrélé au vieillissement phénotypique (Pollex et Hegele, 2004 ; Meredith et al., 2008, Gonzalès et al., 2014)^{4,48,49}

Ces données renforcent celles notées lors des entretiens répétés avec les patients et leurs familles respectives. Les cinq patients de notre cohorte avaient un développement émotionnel et cognitif compatible avec les enfants de même âge, ces derniers ne souffraient pas de maladies neurodégénératives qui caractérisent la pathologie gériatrique (notamment le Parkinson, la maladie d'Alzheimer, ou encore la Démence sénile).

L'ensemble de ces signes cliniques est consigné sur la Figure 28.

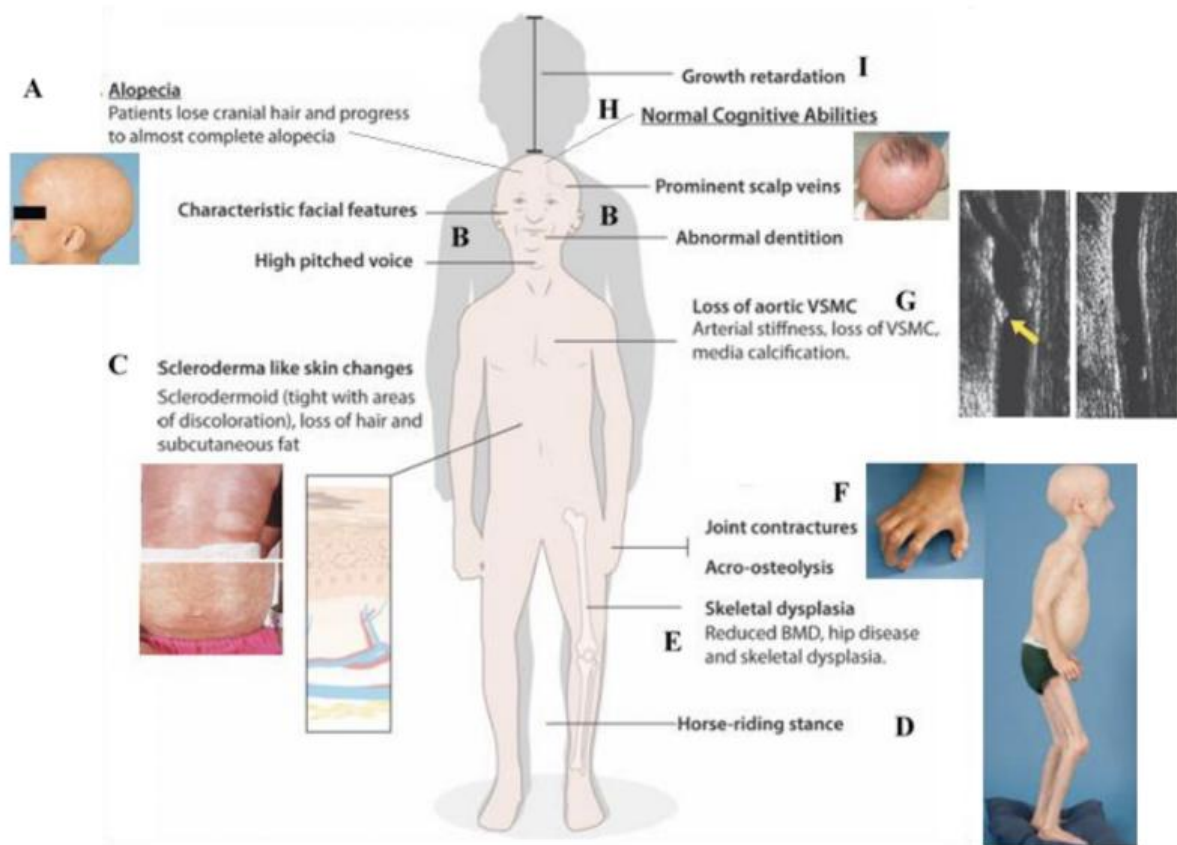


Figure 28: Signes cliniques observés dans la Progeria de Hutchinson-Gilford A) Alopecie : les patients perdent leurs cheveux jusqu'à une alopecie presque complete ; B) Caracteristiques faciales : bosses frontales, veines du crane proeminentes, dentition anormale ; voix aigue C) Changements d'aspect de la peau : sclerodermie (lésions scléreuses en forme de tâches avec des zones de dépigmentation ou hyperpigmentation), perte de poils et de graisse sous-cutanée ; D) Posture : en position « d'équitation » ; E) Dysplasie du squelette : diminution de la densité minérale osseuse (DMO), atteinte de la hanche ; F) Contractures articulaires, acro-ostéolyse ; G) Perte de Cellules Musculaires Lisses Vasculaires (VSMC) aortiques : rigidité artérielle, calcifications de la média artérielle ; H) Capacités cognitives normales ; I) Retard de croissance (Modifié à partir de Gonzalo et al., 2017; Strandgren et al., 2017; Ullrich and Gordon, 2015).

2- Diagnostic paraclinique :

Lorsque le diagnostic de HGPS est retenu, une batterie d'explorations est essentielle pour définir le degré de sévérité et l'étendue des complications de la maladie actuelle, et permettre un suivi dans le temps, et ce grâce aux examens suivants :

- Noter le poids et la taille sur les courbes de croissance de façon régulière.
- ECG et ETT.
- Scanner carotidien pour évaluer la liberté des lumières artérielles.
- IRM ou TDM cérébrale.
- Bilan radiologique.
- Densité osseuse par absorptiométrie.
- Appréciation du degré de dénutrition et prise en charge diététique.
- Examen ophtalmologique, ORL, et Dentaire.

a- Échographie trans-thoracique (ETT) :

Les individus atteints de HGPS développent une athérosclérose sévère avec au bilan des perturbations franches du profil lipidique (Gordon et al., 2005)⁵⁰.

- Une dysfonction diastolique est le plus souvent retrouvée à partir de l'âge de 5 ans à l'ETT. (Prakash et al., 2018)⁵¹.
- Anomalies valvulaires le plus souvent mitrale et aortique (insuffisance, rétrécissement, calcifications...) se développant le plus souvent au cours de la deuxième décennie de vie .

Chez les 3 patients chez qui une ETT a été réalisée on pouvait noter une hypertrophie du ventricule gauche, avec des anomalies valvulaires notamment une insuffisance mitrale et une insuffisance aortique chez les patients P3-P4.

b- Électrocardiogramme (ECG):

- Hypertrophie du ventricule gauche (HVG) avec troubles de relaxation secondaires.
- Signes en faveur d'événements cardiovasculaires ischémiques à l'ECG avec une symptomatologie clinique évocatrice d'angine de poitrine.
- Signes clinico-électriques et biologiques en faveur d'une insuffisance cardiaque globale.

Ces données sont superposables à celles obtenues à partir des examens cardiovasculaires et des ECG, les signes clinico-électriques étaient en faveur d'une insuffisance cardiaque, l'ECG d'un des 5 patients (P5) présentait aussi des signes électriques en rapport avec un SCA ST+(syndrome coronarien aigu avec sus-décalage ST) ancien.

c- Scanner cérébral :

- Les accidents ischémiques transitoires (AIT) et accidents vasculaires cérébraux (AVC) silencieux ou symptomatiques peuvent survenir de façon précoce dès l'âge de 4 ans (Silvera et al., 2013)⁵².

- Ces accidents vasculaires cérébraux peuvent survenir sur n'importe quel territoire cérébral avec une variété de signes cliniques (hémiparésies, atteinte cognitive).

d- Bilan sanguin:

- Anomalies du bilan lipidique: le cholestérol total, les LDL et les TG ne sont en général pas élevés, contrairement aux HDL, dont la concentration peut néanmoins diminuer avec l'âge.
- Les fonctions rénale et hépatique ne sont en général pas perturbées.

e- Bilan radiologique :

- Ostéolyse des phalanges distales.
- Coxa valga.
- Clavicules courtes et dystrophiques.
- Ostéonécrose avasculaire de la tête fémorale.
- Diminution diffuse de la densité osseuse.
- Soudure précoce des cartilages de croissance.

Chez trois des cinq patients de notre cohorte (P3-P4-P5), on pouvait voir au bilan radiologique une déminéralisation osseuse diffuse, la coxa valga intéressait deux patients (P3-P4), chez le patient 3, les radiographies objectivaient aussi une pseudarthrose hypertrophique de la clavicule ainsi qu'une ostéolyse des terminaisons acromiales.

f- Examen ophtalmologique :

L'examen à la lampe à fente retrouve en général une cornée claire.

Toutefois, une kératite d'exposition avec ulcérations cornéennes peut être observée chez certains patients en raison de la lagophtalmie (Mantagos et al., 2017)⁵³.

Ces résultats sont similaires aux résultats de l'examen ophtalmologique réalisé chez nos 5 patients, revenus pour quatre d'entre eux sans anomalies, sauf pour le patient 5 chez qui l'examen retrouvait une baisse de l'acuité visuelle nécessitant correction.

g- Audition :

Une baisse de l'acuité auditive conductive est fréquemment retrouvée à tout âge chez les patients HGPS (Guardiani et al., 2011)⁵⁴.

3- Diagnostic moléculaire :

Afin de choisir la technique moléculaire adéquate, on peut schématiquement décrire 5 catégories de pathologies en relation avec l'atteinte du gène *LMNA*. Les catégories c-e ne rentrent pas dans la définition de l'HGPS.

- a- Génotype HGPS classique avec production de Progérine connu sous le nom de Progéria.
- b- Génotype HGPS non classique sans production de Progérine.

- c- Laminopathies non progéroides :
 - variant pathogénique du gène *LMNA* à l'état hétérozygote mais ne produisant pas de Progérine.
 - variants pathogéniques au niveau d'autres gènes (*ZMPSTE24*)
- d- Laminopathies non progéroides.
- e- Syndromes progéroides non laminopathies.

Le diagnostic génétique de HGPS classique est confirmé par la mise en évidence de la variante pathogénique *c.1824C>T* au niveau de l'exon 11 du gène *LMNA* chez un individu ayant les caractéristiques cliniques sus citées.

Le diagnostic des variantes dites non classique de l'HGPS repose sur la mise en évidence d'une variante pathogène autosomique dominante productrice de Progérine chez un patient présentant un tableau clinique similaire à celui des patients HGPS.

L'étude moléculaire repose sur l'utilisation suivant une hiérarchie bien définie une à une des méthodes suivantes :

- 1- Recherche ciblée de la mutation *c.1824C>T* du gène *LMNA* par méthode de séquençage de Sanger : Lorsque le tableau clinique est fortement évocateur du diagnostic
- 2- Séquençage du gène *LMNA* par méthode de Sanger : Lorsque le tableau clinique est évocateur mais d'autres laminopathies progéroides ne peuvent être exclues, ou lorsque la recherche ciblée est revenue négative.
- 3- Panel de gènes par méthode NGS : lorsque le tableau clinique est évocateur d'un nombre de mutations de gènes différents.

4- Whole Exome Sequencing ou WES: lorsque le tableau clinique n'est pas spécifique.

a- Le séquençage génétique de Sanger :

Cette technique de séquençage, longtemps considérée comme méthode de choix (avant l'apparition de méthodes de séquençage de nouvelle génération), permet de déterminer l'ordre des quatre nucléotides dans un brin d'ADN, et ce en copiant des brins d'ADN et en surveillant par la suite quels nucléotides sont incorporés, ainsi on retrouve un par un la séquence spécifique de nucléotides. Ce séquençage a permis aux scientifiques de séquencer une vaste gamme d'organismes.

Cette méthode suit un nombre d'étapes, à savoir :

- Amplification de l'ADN à séquencer pour ainsi obtenir un nombre important de copies de la séquence d'ADN choisie. Il s'en suit une étape de Dénaturation de l'ADN par la chaleur.
- La dispersion d'un ADN amorcé entre quatre récipients de réaction.
- L'ajout de l'ADN polymérase à tous les quatre récipients, suivi par les quatre ddNTPs (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) marqués par des fluorophores pouvant dégager une lumière colorée lors de l'incorporation d'un nucléotide ; la couleur émise indique la base incorporée.
- Un seul type de ddNTPs est ajouté à chaque récipient de réaction. Ces didésoxyribonucléotides une fois incorporés dans le nouveau brin synthétisé, empêchent la poursuite de l'élongation, car ils n'ont pas de groupe hydroxyle au niveau du carbone.

- On obtient un mélange de fragments d'ADN de tailles croissantes qui se terminent tous au niveau d'une des bases dans la séquence.
- On sépare ensuite les fragments synthétisés par électrophorèse en gel (les ADN sont des anions, ils vont donc vers le pôle +), en fonction de leur longueur (les plus petits vont plus vite).
- On lit ensuite les pics successifs identifiés par leur couleur ce qui révèle la séquence des fragments synthétisés.

b- Séquençage Nouvelle Génération (NGS) :

Au cours de la dernière décennie, de nombreuses innovations techniques ont permis de mettre de nouveaux outils à la disposition de la pathologie génétique.

La plus importante parmi ces innovations reste l'avènement des nouvelles techniques de séquençage de l'ADN (ou NGS : Next Generation Sequencing). Le terme NGS regroupe un ensemble de techniques et de technologies développées dans le but d'obtenir un haut débit de séquençage d'ADN comparativement aux méthodes préexistantes telles que le séquençage de Sanger qui bien que fiables et éprouvées restent limitées à cause d'une acquisition lente des données.

Afin de décider de la méthode adéquate, Sanger ou NGS en utilisant des panels ou en demandant un WES ou Whole Exome Sequencing qui permet de séquencer, en une seule étape, l'ensemble des régions codantes du génome humain (contenant plus de 85 % des mutations pathogènes), il existe des arbres décisionnels comme indiqué sur la Figure 29 ci-dessous.

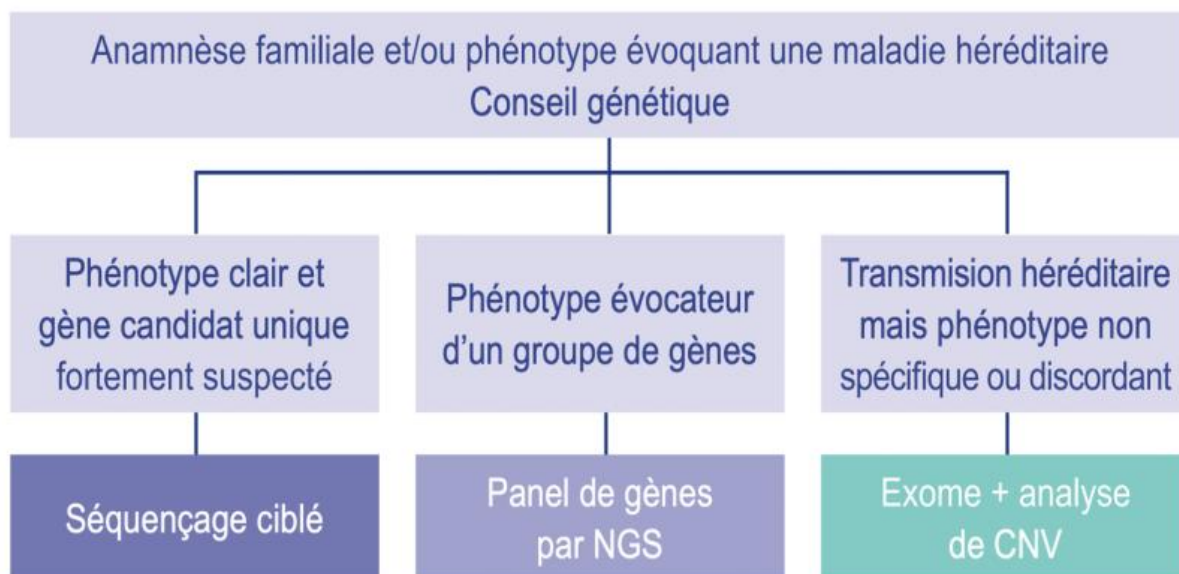


Figure 29: *Arbre décisionnel pour le choix de la technique de diagnostic moléculaire adéquate.*

Concernant les cinq patients de notre cohorte, une recherche ciblée de la mutation *c.1824C>T* du gène *LMNA* par méthode de séquençage de Sanger a été réalisée, après consentement éclairé des parents des cinq patients.

Ainsi pour les patients porteurs de HGPS classique cette méthode a permis la mise en évidence de la mutation *c.1824C>T* (*p. Gly608Gly*) du gène *LMNA* à l'état hétérozygote, confirmant le diagnostic de HGPS (P1, P2, P4 ET P5).

Une exploration de la séquence codante du gène *LMNA* en entier a été réalisée pour la patiente 3 par méthode de Sanger, suite à l'absence de la mutation classique, et qui a mis en évidence la mutation *c.412G>A* (*p.Glu138Lys*). En raison de la rareté de cette mutation, (deuxième cas décrit mondialement après celui de Babovic et al., 2006)⁸, une étude moléculaire de l'ADN des deux parents a été réalisée à la recherche d'un mosaïcisme génétique, et qui a en effet révélé un

mosaïcisme somatique d'origine paternel, premier cas mondial décrit dans la littérature.

4- Diagnostics différentiels :

Concernant les diagnostics différentiels de HGPS on peut les diviser en deux catégories : des syndromes progéroïdes mais ne résultant pas de laminopathies, et donc la ressemblance est phénotypique ; et des laminopathies non progéroïdes, le point en commun étant l'atteinte de gènes codant pour les lamines.

1- Syndromes progéroïdes non laminopathies :

- Syndrome progéroïde néonatal (Syndrome de Wiedemann-Rautenstrauch) : le vieillissement prématuré est visible dès la naissance.
- Acrogérie : vieillissement cutané prématuré des extrémités.
- Syndrome de Cockayne : retard staturo-pondéral, dysmorphie faciale, difficultés motrices par atteinte neurologique, retard intellectuel.
- Syndrome d'Hallermann Streiff : petite stature et dysmorphie faciale caractéristique (visage d'oiseau), brachycéphalie, microphthalmie, micrognathie, nez en bec.
- Geroderma oostedysplastica : déficit de la laxité cutanée responsable d'une peau anormalement ridée.
- Lipodystrophie congénitale de Berardinelli-Seip : syndrome génétique caractérisé par une quasi absence de tissu adipeux dès la naissance.
- Syndrome progéroïde de Petty-Laxova-Wiedemann : aspect vieillot dès la naissance avec anomalies oculaires myopie/hypermétropie.

- Forme progéroïde du syndrome d'Ehlers-Danlos.
- Syndrome de Werner : vieillissement précoce survenant au cours de la trentaine.
- Dysplasie mandibuloacrale : retard de croissance post natal, anomalie cranio faciales et squelettique, hypoplasie mandibulaire et claviculaire donnant un aspect de menton fuyant avec épaules tombantes.
- Syndrome de Nestor Guillermo : aspect similaire aux patients atteints de HGPS avec absence des complications athéro-sclérotiques, cardiovasculaires et métaboliques, et donc procurant une longévité supérieure aux patients atteints de HGPS. Ce syndrome est dû à une mutation du gène *BANF1*.

2- Les laminopathies non progéroides :

- Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss.
- Lipodystrophie.
- Cardiomyopathie dilatée.
- Neuropathie axonale de Charcot Marie Tooth.

	<i>HGPS</i>	<i>MAD-A</i>	<i>MAD-B</i>	<i>NGPS</i>	<i>APS</i>
Gène	LMNA	LMNA	ZMPSTE24	BANF1	LMNA
Mutation	p.Gly608Gly, p.Gly608Ser	p.Arg527His	composé hétérozygote	homozygote	p.Glu138Lys
Mode de Transmission	AD, sporadique	AR	AR	AR	AD
Âge de début	6mois-2 ans	4 ans	2 ans	2 ans	2-7 ans
Espérance de vie	13 ans	3ème décade	3ème décade	2ème décade	4-11 ans
Retard de croissance	Depuis la petite enfance	Depuis l'enfance	Depuis l'enfance	Depuis l'enfance	Depuis l'enfance
Alopécie	Généralisée	Partielle	Généralisée	-	-
Micrognathie	+	++	++	++	++
Plaques hyperpigmentées	+	+	+	+	+
Lipodystrophie	Généralisée	partielle	Généralisée	Généralisée	Partielle ou Généralisée
Anomalies valvulaires	+/-	-	-	-	+/-
Anomalies squelettiques	Ostéolyse des phalanges distales et des clavicules, ostéoporose, thorax pyriforme, coxa-valga	Retard de fermeture des sutures crâniennes, hypoplasie claviculaire, ostéolyse des phalanges distales, de la mandibule, et des clavicules	Retard de fermeture des sutures crâniennes, hypoplasie claviculaire, ostéolyse des phalanges distales, de la mandibule, et des clavicules, nodules calcifiés au niveau des doigts	Retard de fermeture de la fontanelle antérieure, Hypoplasie ou absence claviculaire, Thorax déformé, Ostéolyse et ostéoporose sévères.	Ostéoporose et ostéolyse des doigts, des clavicules, ainsi qu'une coxa-valga bilatérale
Diabète	+	+	+	-	-
Dyslipidémie	+	+	+	-	-
Athérosclérose	++	NR	NR	-	+/-

HGPS: Hutchinson Gilford Progeria; MAD: Mandibulo Acral Dysplasia; NGPS: Nestor Guillermo Progeria Syndrome, APS: Atypical Progeria Syndrome; AD: Autosomique Dominant; AR: Autosomique Récéssif; NR: Non Rapporté

Tableau 6 : Tableau comparant les différents diagnostics différentiels de HGPS

V- PRONOSTIC ET SURVIE :

Le pronostic de cette pathologie reste réservé.

Le décès survient au cours de la deuxième décennie de la vie suite aux complications cérébro-vasculaires (IDM, AVC ischémique) de l'athérosclérose qui est sévère, ou par des complications cardiaques (insuffisance cardiaque globale, valvulopathies..). Le décès peut survenir entre l'âge de 6 ans jusqu'à 20 ans, selon le spectre de sévérité de la pathologie.

En moyenne l'espérance de vie de ces patients est de 14.5 ans (Gordon et al, 2018)⁵⁵.

VI- CONSEIL GÉNÉTIQUE ET DIAGNOSTIC PRÉNATAL :

Le conseil génétique est une consultation spécialisée de médecine préventive. C'est un acte médical particulier qui consiste à évaluer la probabilité pour qu'un enfant à naître soit atteint d'une affection qui est déjà survenue dans la famille ou qui a un risque plus élevé d'y survenir du fait d'une situation particulière.

Le conseil génétique repose sur deux piliers : Le diagnostic précis de l'affection, et l'enquête génétique . En effet l'identification formelle de la maladie est l'un des impératifs du conseil génétique, surtout en cas de recours à des investigations anténatales chez le fœtus. Le diagnostic de la maladie pour laquelle le couple consulte doit être communiqué au généticien en document écrit par un spécialiste informé du fait que sa conclusion servira de base à un conseil génétique, et en cas de besoin des investigations supplémentaires seront demandées pour un diagnostic de certitude.

L'enquête génétique dans un deuxième temps est une étape cruciale du conseil génétique. Cette enquête familiale doit être minutieuse et aboutir à un arbre généalogique le plus complet possible. Très souvent, les informations capitales pour le conseil ne sont délivrées qu'au terme de consultations répétées. Si le couple rapporte d'autres cas chez les apparentés, le diagnostic doit être vérifié par le généticien avant de conclure au caractère familial.

Cela va sans dire que des connaissances actualisées sur la maladie, son mode de transmission, sa pénétrance et son expression clinique sont requises. L'évolution de la recherche sur la pathologie, en particulier les progrès de la génétique : le ou les gènes responsables, leurs localisations et leurs mutations. Les possibilités offertes par le diagnostic anténatal, les modalités pratiques de sa réalisation et les risques d'erreurs. Ces informations sont recueillies à partir des ouvrages et des revues spécialisées, des systèmes d'aide au diagnostic informatisés, et des bases de données sur le réseau internet.

1- Risque pour les membres de la famille :

HGPS est de transmission autosomique dominante et la majorité des cas résultent d'une mutation de novo.

Le caractère De Novo signifie par définition que cette mutation est absente chez les deux parents.

3% des patients vivants atteints de HGPS sont porteurs de mutations secondaires à un mosaïcisme des lignées germinale et ou somatique de l'un des parents (4 des 140 patients vivants recensés à ce jour par la PRF, dernière mise à jour septembre 2022)³.

Ceux-ci n'en sont pas atteints.

La mutation présente chez 3 de ces 4 patients remonte à un mosaïcisme de la lignée germinale de l'un des parents, 1 seul cas est rapporté de mosaïcisme des lignées somatique et germinale d'origine maternelle. (Wyuts et al., 2005).⁹

Le cas rapporté dans notre cohorte est le premier cas décrit de mosaïcisme génétique de la lignée somatique d'origine paternelle.

Concernant la fratrie, comme la mutation en cause est de survenue De Novo, le risque de récurrence est faible.

Selon le registre de la PRF, sur les 140 des patients atteints de Progéria, 3 d'entre eux avaient dans leur fratrie, non jumeaux, d'autres enfants atteints de HGPS soit 2% (Gordon et al., 2003)³.

Pour ce qui est du reste de la fratrie de ces patients, il n'existe pas d'informations additionnelles.

Bien que le risque de récurrence reste faible, ce dernier est non nul vu la possibilité de mosaïcisme germinale et/ou gonadique chez l'un des parents. Dans ces cas, le risque de récurrence est estimé à 5%.

2- Risque pour la descendance :

À ce jour aucun cas de fertilité n'a été rapporté, en vue de la courte durée de vie de ces patients, et du retard de la maturation sexuelle, le décès survient le plus souvent avant la reproduction.

3- Diagnostic prénatal et pré implantatoire :

Ce diagnostic est possible chez les mères avec grossesses à risque une fois le variant pathologique identifié chez un membre de la fratrie, en raison du risque de mosaïcisme germinale.

a- Diagnostic Pré Natal (DPN):

Le diagnostic prénatal est un acte médical permettant de dépister in utero la présence d'anomalies fœtales ou de maladies génétiques, il doit être précédé d'une consultation génétique qui en établit les possibilités mais aussi les limites.

Le diagnostic prénatal permet aux couples à risque d'envisager une grossesse puisqu'une alternative leur est offerte. Les moyens diagnostics possibles dans le cadre du DPN sont l'imagerie médicale, ou par prélèvement de liquide amniotique ou de tissus d'origine fœtale selon la nature de l'anomalie recherchée.

En vue de l'absence de signes phénotypiques détectables à l'imagerie, le diagnostic prénatal de Progeria est moléculaire seulement.

b- Diagnostic pré implantatoire :

Le diagnostic pré-implantatoire a été introduit en 1989 dans le cadre des techniques de procréation assistée. Il consiste en l'analyse d'une cellule prélevée d'un œuf fécondé au stade de 8 cellules. Cette technique est utilisée dans des grossesses à risque pour des maladies monogéniques (maladies qui affectent un seul gène par exemple la mucoviscidose) et à la recherche d'anomalies chromosomiques avant l'implantation de l'embryon.

Le diagnostic pré-implantatoire est proposé au couples qui ne souhaitent pas avoir recours à l'interruption médicalisée de la grossesse, ou concerne les pays où cette dernière n'est pas légalement possible, la sélection d'embryons sains permet en effet de la contourner.

VII- PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

1- Prise en charge symptomatique :

a- Retard staturo-pondéral :

Une PEC nutritionnelle est préconisée, avec un régime diététique approprié comprenant le fractionnement des repas en plusieurs petites portions pour un apport calorique adéquat.

Un apport vitaminé par prise de comprimés multivitaminiques est recommandé.

Toutefois la supplémentation en calcium n'est pas recommandée en raison du risque d'aggravation des calcifications extra-squelettiques.

b- Prise en charge Dentaire :

L'extraction dentaire des premières dents est préconisée afin d'éviter l'encombrement dentaire.

Il faut tenir compte du fait que les dents définitives peuvent tarder à surgir ou ne pas surgir du tout, donc l'extraction des premières dents ne doit se faire qu'après maturité des dents définitives pour éviter de causer le désagrément d'avoir une bouche édentée au patient ; une fois les dents de lait extraites, les dents définitives retrouvent progressivement leur emplacement normal.

c- Prise en charge dermatologique :

Des crèmes émoullientes sont préconisées chez ces patients pour éviter les zones de sécheresse et rugosités.

Il en va de même pour l'écran solaire, qui en plus d'être une précaution que tout individu sain ou atteint doit respecter, l'est d'autant plus chez ces patients dont la peau présente dès le plus jeune âge une finesse exagérée et des zones de pigmentation variables.

d- La Prise en charge orthopédique :

Étant donné que les patients atteints de HGPS présentent des critères d'intubation difficile (rétro/micrognathie, rigidité des voies aériennes laryngées), et étant une population à risque de labilité tensionnelle complications cardiovasculaires secondaires à l'anesthésie générale, le traitement reste le plus conservateur possible.

La dislocation de la hanche est réduite physiquement et par des moyens orthopédiques à chaque fois que c'est possible. Le recours à la chirurgie est laissé en dernier lieu.

Les fractures ont la même incidence que la population pédiatrique générale, et la consolidation est de routine.

Des semelles spéciales sont parfois nécessaires à cause de l'inconfort dû à la perte de la graisse plantaire.

e- La Prise en charge Cardiovasculaire :

La prévention reste le meilleur outil de la prise en charge cardiovasculaire, à travers un régime alimentaire équilibré, le maintien d'une bonne hydratation orale, et éviter tout ce qui peut épuiser le muscle cardiaque notamment l'anémie et la déshydratation, ainsi qu'une activité physique régulière adaptée aux limitations de ces enfants.

S'il existe des perturbations du profil lipidique, l'introduction d'un traitement à base de statines en plus d'une diététique adaptée est justifiée.

Le traitement anticoagulant est introduit si un épisode ischémique survient (AIT, AVC, IDM, douleurs angineuses...) ; par de l'aspirine à raison de 2-3mg/kg/j.

Si la population environnante présente une incidence accrue d'infections par haemophilus influenzae, ou de varicelle, cette médication doit être interrompue en raison du risque accru de syndrome de Reye.

La nitroglycérine (dérivés nitrés) s'est révélée avoir de bon résultats dans le cas d'une angine de poitrine.

Les traitements anti-congestivants de routine restent d'actualité dans le cas d'une poussée d'insuffisance cardiaque également.

Les posologies doivent être adaptées au poids des patients.

f- La Prise en charge ophtalmologique :

En général la cornée de ces patients est intacte.

En cas de lagophtalmie, le traitement des ulcérations de la kératite d'exposition comprend une lubrification oculaire durant la journée, et l'occlusion oculaire par ruban adhésif médical et pommade d'auréomycine lors du sommeil.

g- La Prise en charge ORL :

La perte de l'audition pour les ondes à basse fréquence n'interfère pas avec le confort et l'activité physique quotidienne de ces enfants.

Des appareils auditifs seront placés au besoin.

h- L'ergothérapie et la prise en charge psychosociale :

Comme pour la majorité des maladies orphelines, le diagnostic tombe le plus souvent comme une sentence sur le sujet concerné mais aussi sur son entourage et sa famille.

Plusieurs questions se posent dès lors, comment se comporter avec un enfant malade, faut-il lui annoncer le diagnostic, et comment le faire, comment gérer les préjugés de la société face à une maladie aussi rare, et comment faire face aux commentaires qui résultent de cette ignorance générale, comment intégrer un enfant différent parmi les autres en lui évitant toute sorte de harcèlement scolaire, car l'enfance bien qu'insouciant et innocente, peut néanmoins se montrer cruelle.

Et tout en veillant à la santé psychologique de l'enfant, il ne faut pas oublier celle de la famille, premier support de ce dernier, il ne faut pas leur nier la reconnaissance des énormes efforts psychologiques et économiques face à une charge croissante de frais médicaux, pour un résultat finalement médiocre, et une longévité désespérément courte.

Notons que les enfants atteints de HGPS ont un QI conservé, et sont dotés d'une capacité d'apprentissage et d'une intelligence rejoignant celles des enfants du même âge.

L'ensemble de la communauté des pédopsychiatres et psychothérapeutes s'accordent pour dire que le diagnostic ne doit en aucun cas être caché à l'enfant. Celui-ci doit prendre conscience de ses limitations physiques, et se former une conception du soi, se connaître et reconnaître ses limites, se décrire, s'apprécier et s'accepter, avec l'aide et le soutien inconditionnel de la famille.

Un témoignage assez marquant de l'enfant Sam Berns (1996-2014), adolescent américain atteint de Progeria, quand un reporter pour la chaîne HBO lui a demandé « Que veux-tu que le monde sache à ton propos ? »

« Que j'ai une vie très heureuse, [...] j'ai beaucoup de chance d'avoir une famille merveilleuse qui m'ont soutenu tout au cours de ma vie, je ne perds pas mon temps à me sentir mal dans ma peau, je m'entoure de gens avec qui j'ai envie d'être, et je continue de l'avant. » (Life According to Sam, HBO, 2011) (Figure 30).

Mais il n'est pas le seul, nombreux sont les témoignages de ces enfants à la fois inspirants et motivants, ainsi on retrouve Adalia Rose Williams (2006-2022) qui écrivait dans sa chaîne Youtube « Welcome back to my channel where i make you laugh. » « Bienvenus sur ma chaîne où je vous fais rire. », et qui aimait filmer des tutoriels de maquillage (Figure 30).

Ou encore Sammy Basso, qui nous emmène avec lui, à travers ses conférences et ses photos, dans son aventure où il lutte contre sa maladie, et tente de rétablir un semblant de normalité dans son quotidien de jeune homme de 25 ans, qui fait de lui le survivant de Progeria le plus âgé au monde (Figure 30).

Il poursuit actuellement des études universitaires à l'université de Ohio, en biologie.

La scolarisation de ces enfant est fortement encouragée et souhaitable.

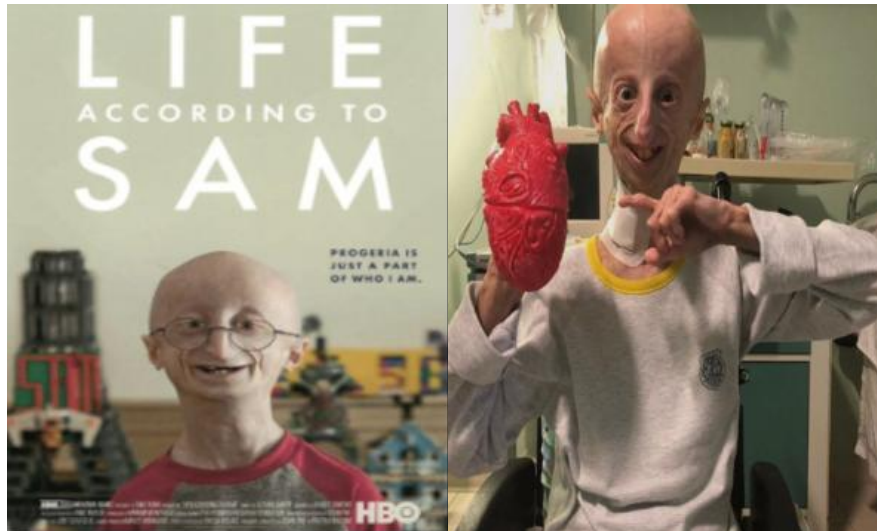
Quelques précautions doivent néanmoins être prises, en raison de leur susceptibilité aux luxations de la hanche, et de leur sensibilité accrue à la déshydratation qui peut causer des accidents ischémiques graves, cérébraux et cardiaques.

Une thérapie occupationnelle et une routine physique est recommandée à la fois pour le confort psychique des enfants, mais aussi pour le maintien d'une mobilité articulaire satisfaisante.

i- Vaccination :

Il n'existe pas de sensibilité accrue aux infections chez les patients atteints de HGPS, ni de vulnérabilité de leur système immunitaire.

La vaccination est recommandée suivant le schéma vaccinal suivi sans restrictions particulières.



***Figure 30:** de gauche à droite : Documentaire HBO Sam Bern ; Sammy Basso après sa dernière chirurgie ; Adalia Rose Williams.(www.googleimages.com)*

j- Suivi et surveillance :

La surveillance doit être entreprise de façon annuelle ou bi annuelle et comprend :

- Prises tensionnelles.
- Bilan biologique complet notamment profil lipidique.

- ECG et ETT.
- Surveillance des dépôts athéro-sclérotiques notamment carotidiens.
- Examen neurologique annuel complet à la recherche de signes en faveur d'un AVC séquellaire (hémiparésie, céphalées...) et au besoin imagerie cérébrale.
- Surveillance avec consultation dentaire bi annuelle.
- Bilan radiologique et surveillance de la progression de la coxa valga, avec radiographies de la hanche au moindre symptôme à la recherche d'une nécrose avasculaire de la tête fémorale

2- Perspectives thérapeutiques :

Une meilleure compréhension de la base moléculaire des syndromes progéroïdes a guidé le développement de stratégies thérapeutiques pour ces pathologies génétiques jadis jugées irrémédiables, notamment pour HGPS (Gordon et al., 2014)⁵⁶.

Comme la base physiopathologique de HGPS remonte à la présence d'une protéine progérine farnésylée en permanence, la première stratégie thérapeutique qui en découla impliquait l'utilisation des Inhibiteurs de la Farnésyl Transférase (FTI), tels que le Lonafarnib, utilisé jusqu'alors comme médicament anticancéreux, avec des effets secondaires tolérables chez les enfants.

Le Lonafarnib, administré deux fois par jour par voie orale a démontré une amélioration clinique relative englobant une légère augmentation du taux de prise de poids.

Selon un étude menée en 2012 par Gordon et al., sur les 25 patient ayant reçu le traitement par Lonafarnib lors des essais cliniques ClinicalTrials.gov, NCT00425607⁵⁷, on notait :

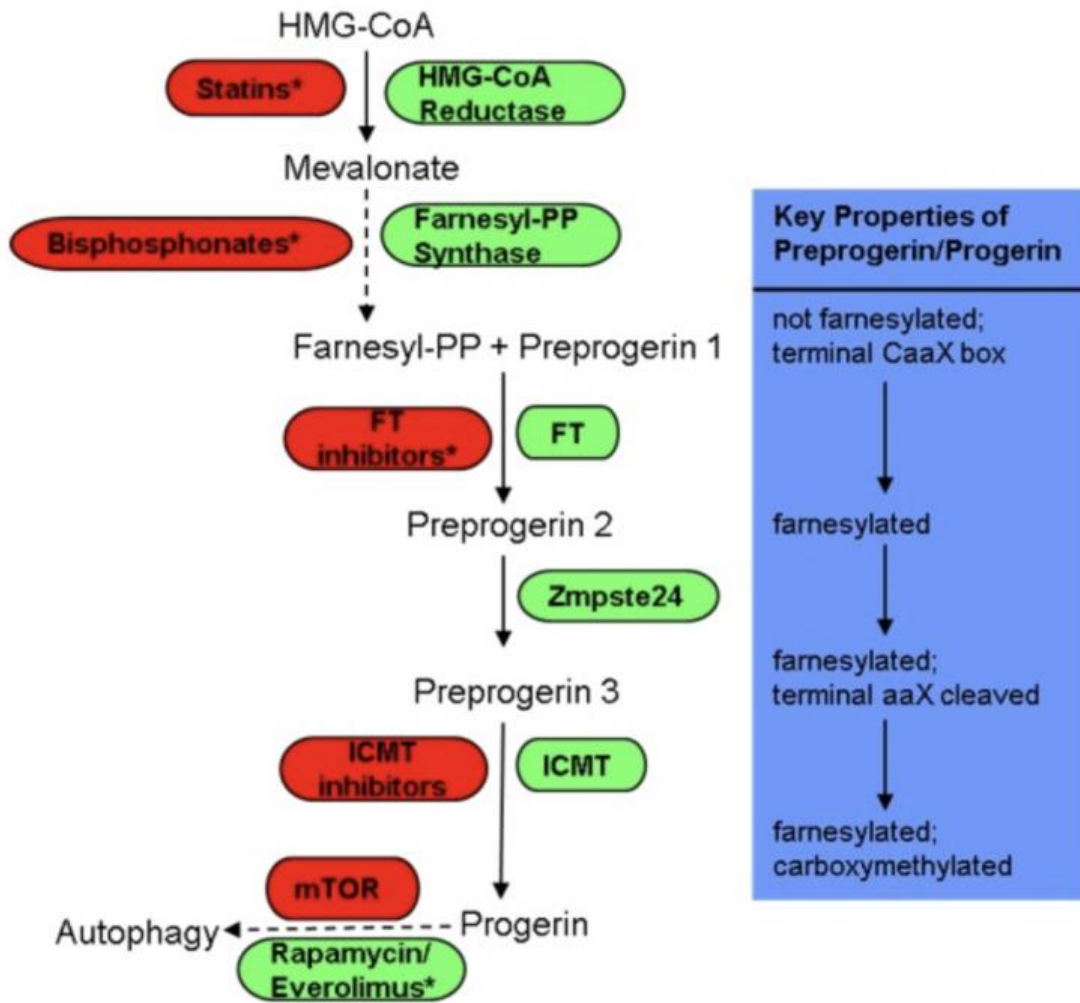
- une augmentation de la prise pondérale chez neuf patients de >50%, une diminution de la prise pondérale de >50% chez six patients et une stagnation pondérale chez dix patients ,
- une amélioration de la distensibilité vasculaire médiane de 38% mesurée par la vitesse de l'onde de pouls et l'échodensité vasculaire chez 18 des 25 patients de l'essai clinique
- une augmentation de la rigidité osseuse estimée à 40-50% chez 76% des patients, de l'audition neurosensorielle
- ainsi qu'un allongement de l'espérance de vie de 1,6 années (Gordon et al., 2018)⁵⁵.

Cette amélioration limitée des symptômes chez les patients HGPS peut en partie être expliquée par le fait que sous Traitement FTI seul, la Progérine est géranylgéranylée et donne lieu à une autre forme toxique de pré-lamine A (Varela et al., 2008)⁵⁸.

Par conséquent, un blocage efficace de la farnésylation de la Progérine doit empêcher à la fois la farnésylation et la géranylgéranylation, justifiant une approche thérapeutique combinant Statines et Aminobisphosphonates (Varela et al., 2008)⁵⁸.

Cette stratégie a été testée avec succès sur modèles murins, cependant les essais cliniques sur patients atteints de HGPS ont démontré des preuves d'augmentation de la densité minérale osseuse, mais aucune autre amélioration par rapport à celle de la monothérapie au Lonafarnib (Gordon et al., 2016)⁵⁹.

La deuxième molécule en cours d'essai est un inhibiteur de mTOR (mammalian Target of Rapamycin) ou Rapalog (analogue de la Rapamycine), il s'agit de l'Évérolimus, (médicament semblable à la Rapamycine appelé aussi Sirolimus dérivé d'une algue récoltée sur l'île de Pâques et ayant suscité l'intérêt des chercheurs pour ses capacités immunosuppressives anti prolifératives, et pour prolonger la durée de vie des souris des séries expérimentales par un mécanisme non complètement élucidé ; utilisé pour prévenir les réactions du greffon contre l'hôte) ; ce dernier augmente l'autophagie cellulaire et de ce fait la clairance de la Progérine . C'est un médicament oral administré une fois par jour. La Rapamycine a démontré une amélioration de la cardiomyopathie dilatée et un renforcement des muscles axiaux, ainsi qu'une diminution du taux de la Progérine via une autophagie accrue, ainsi qu'une amélioration des anomalies nucléaires dans les fibroblastes HGPS sur modèle murin, dont la sénescence est de ce fait retardée (Cao et al., 2011 ; Cenni et al., 2011)^{60,61}. Cette molécule est mise à l'essai sur des patients atteints de HGPS en thérapie combinée avec le Lonafarnib ; les résultats des essais cliniques ne sont pas encore connus.



FT = farnesyltransferase

*Figure 31 : Traitement post traductionnel et médicaments actuellement sous investigation. Les médicaments en rouges inhibent les voies, les médicaments en * sont ceux testés dans des essais cliniques. (Gordon et al., 2014) ⁵⁶*

VIII- TRAVAIL ASSOCIATIF :

1- Qu'est ce que la PRF ou Progeria Research Foundation :



La PRF ou Progeria Research Foundation est le seul organisme à but non lucratif, à portée mondiale, dédié à la recherche sur la Progéria.

La PRF a été fondée en 1999 par les Drs Leslie Gordon et Scott Berns, après que leur fils Sam ait été diagnostiqué atteint de HGPS et en réponse à l'absence totale d'information, de programmes de recherche, et de thérapeutiques disponibles pour aider les enfants atteints de Progéria.

Sam est décédé le 10 janvier 2014, laissant derrière lui comme héritage une organisation dynamique avec un engagement profond qui pousse la PRF et ses partisans à poursuivre leur quête inlassable pour trouver un remède, avec une détermination, une passion et surtout, un immense amour, offrant ainsi à bras ouverts une communauté soudée à laquelle peuvent se tourner dorénavant les patients et leurs familles pour support médical et moral (Figure 32).



Figure 32 : Photos des activités organisées par la Progeria Research Foundation. (Site PRF, 2019)⁶²

2- Les domaines d'action :

La PRF offre un éventail de services destinés aux patients atteints de Progéria ainsi que de leurs familles regroupant une famille nombreuse de chercheurs médecins personnels de la santé et bénévoles, plusieurs programmes sont mis à la disposition de ces patients à savoir :

- **Un registre international :**

Le registre international PRF a été créé pour fournir des services et des informations aux familles d'enfants et d'adultes atteints de Progéria et à leurs médecins traitants.

Un registre est mis à la disposition des médecins traitants de ces patients, et envoyé à la boîte mail correspondante du site PRF, pour avoir un retour sur les opportunités de participation aux programmes et services proposés aux personnes atteintes de Progéria.

- **Guidelines pour les soins des patients et manuel :**

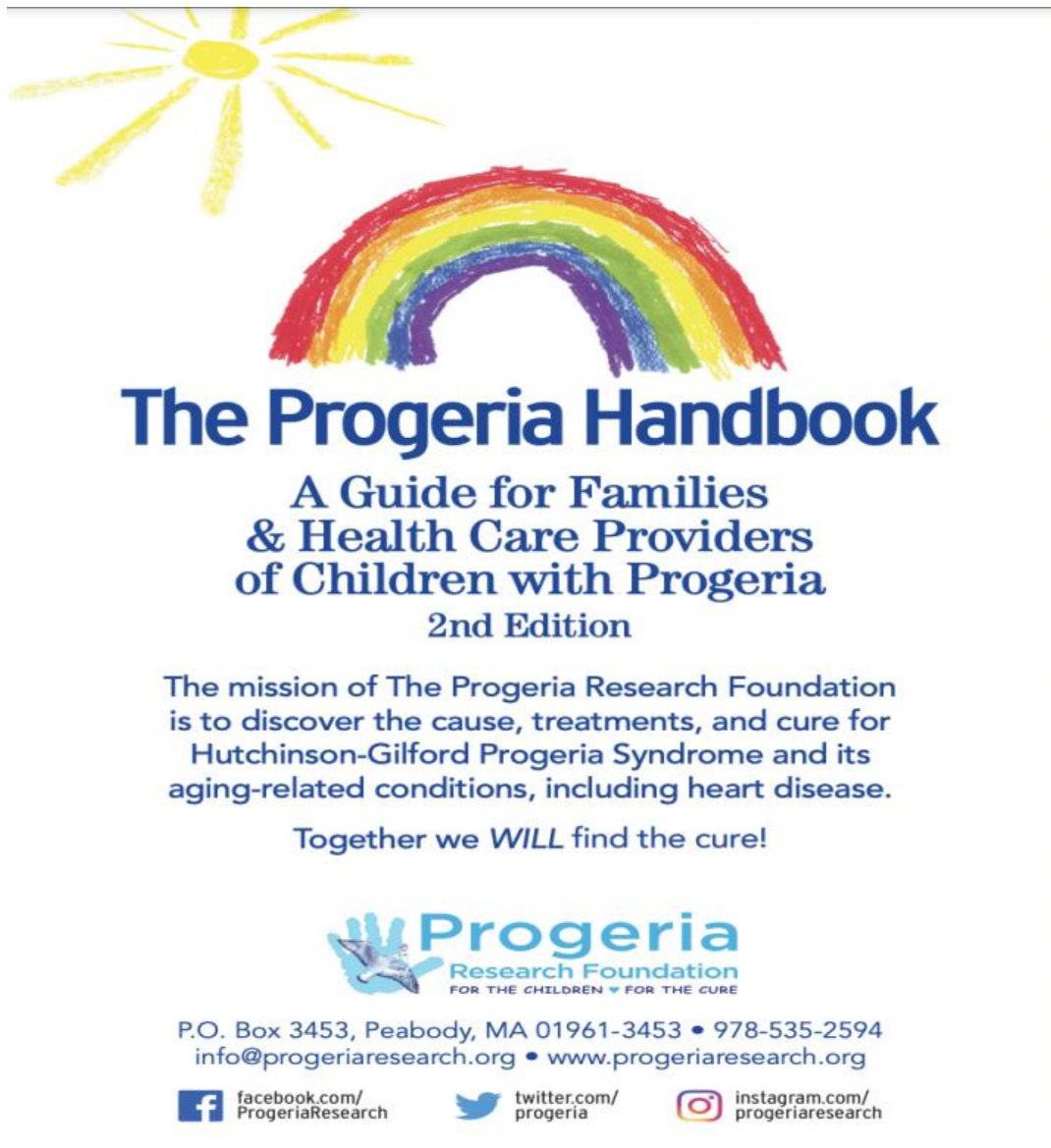


Figure 33 : 2eme édition du Manuel de la Progeria, (Site PRF, 2019)⁶²

Parce que la plupart des médecins soignants n'ont jamais traité un enfant atteint de Progéria, plusieurs questions se posent sur comment optimiser la qualité de vie grâce aux soins quotidiens et au traitement médical. Pour répondre à ce besoin, PRF a publié la première édition de *The Progeria Handbook*⁶² en avril 2010, mis à jour en 2019, pour apporter ces informations aux familles touchées par la Progéria et leurs médecins. Des notions de base sur les spécificités de l'état de santé de ces enfants, aux recommandations de soins quotidiens, en passant par les directives de traitement détaillées, ce manuel de 131 pages aide à répondre à de nombreuses questions pour les enfants atteints de Progéria à travers le monde (Figure 33).

- **Programme d'essais cliniques :**



Figure 34 : Photo des vingt huit patients ayant participé aux essais cliniques des FTI entre 2007 et 2009 et leurs nationalités. (Site PRF, 2022)⁶³

Les essais cliniques sur les médicaments Progéria sont une lueur d'espoir pour les enfants atteints de cette pathologie, offrant la promesse d'une meilleure santé, d'une qualité de vie supérieure et une durée de vie plus longue.

Depuis quelques années, plusieurs enfants de nationalités différentes peuvent choisir de participer aux essais cliniques de ces thérapies ciblées.

Ainsi en 2007, Vingt-huit enfants de seize pays ont participé à l'essai clinique du FTI (inhibiteur de la Farnésyl Transférase), âgés de 3 à 15 ans. Les enfants retournaient à l'hôpital pour enfants de Boston tous les quatre mois, pour des tests et pour recevoir de nouveaux médicaments, et restaient à Boston pendant 4 à 8 jours à chaque visite. Pendant leur séjour à la maison, leurs médecins les surveillaient de près et soumettaient des rapports de santé périodiques à l'équipe de recherche de Boston (Figure 34).

3- Plus qu'une association, une famille :

La PRF est une association créée avec beaucoup d'amour, et entretenue par ce même amour, par le besoin de tendre une main d'aide à ces familles qui pour la plupart n'ont découvert la Progéria qu'à travers le diagnostic de leurs enfants.

Tout est dit à travers la description du Logo de cette association : une rose ouverte portée par une mouette volant vers le haut symbolise l'espoir et l'inspiration. L'arrière-plan est l'empreinte de la main de Sam Bern, fils des fondateurs de la PRF Leslie Gordon et Scott Berns, symbolisant le fait que Progéria afflige les enfants, dont la plupart n'atteignent jamais l'âge adulte. Œuvre réalisée par Marie Migliaccio, une graphiste et amie de Sam et sa famille (Figure 35).



Figure 35 : Logo de la Progeria Research Foundation, (Site PRF, 2019)⁶²

Quelques témoignages de parents d'enfants atteints de Progeria renforcent cette vision familiale adoptée par l'association :



Figure 36 : Photo d'Aaditya et ses parents en Inde (Site PRF, 2022)

«Nous avons appris qu'Aaditya avait Progéria en 2014. La Fondation de recherche Progéria a été une bénédiction dans notre vie. Avec leur aide, nous avons réussi à fournir à notre enfant une assistance médicale dont nous n'aurions jamais entendu parler. Au cours des dernières années, le soutien de PRF l'a aidé physiquement et émotionnellement. Nous leur sommes très reconnaissants. Mon fils, Aaditya, n'arrête pas de parler de son voyage et garde de bons souvenirs des États-Unis.

– Uttam, le père d'Aaditya



Figure 37 : Photo de Zein et sa maman Dina, Égypte. (Site PRF, 2022).

« Je ne peux pas trouver de mots pour décrire à quel point je me suis sentie heureuse pendant ce voyage [à Boston, pour le traitement au lonafarnib de Zein], avec les encouragements et l'espoir de chaque personne que j'ai rencontrée. Je vous remercie de nous avoir donné le pouvoir de combattre Progéria. »

– Dina, la maman de Zein



Figure 38 : Nathan et Benett en compagnie de leurs famille, États-Unis. (Site PRF, 2022)

"Nous voulons la même chose que tout le monde - nous voulons que nos garçons grandissent... PRF est notre espoir et nous permet de continuer."

– Phyllis (la mère de Nathan et Bennett)



CONCLUSION

Le syndrome de Hutchinson Gilford Progéria dit HGPS est une condition génétique secondaire à une mutation autosomique dominante de survenue De Novo au niveau du gène *LMNA* codant pour les Lamines A. sur le plan clinique, ce syndrome est caractérisée par un "vieillessement prématuré" débutant durant la petite enfance. Le diagnostic est confirmé par l'étude moléculaire qui révèle la mutation responsable, la plus fréquente étant *c.1824C>T* (*p. Gly608Gly*) mais d'autres mutations sont possibles comme il est mis en évidence à travers le cas de la patiente P3 de notre étude.

La Progéria se trouve au carrefour de deux entités pathologiques : les laminopathies, dont le point en commun est l'atteinte du gène *LMNA* et qui s'inscrivent aux côtés de HGPS dans un vaste spectre phénotypique, et les syndromes progéroïdes dont le point en commun est le tableau clinique de vieillissement prématuré et qui diffèrent sur le plan moléculaire par le gène où a lieu la mutation.

L'étude de cette pathologie rare dont l'évolution reste fatale avec une espérance de vie avoisinant les 14 ans, prend toute son importance lorsqu'il s'agit de s'appuyer sur ce dérèglement extrême pour comprendre les processus du vieillissement physiologique. C'est ainsi que les sciences de la santé ont longtemps tiré des leçons de maladies rares et exceptionnelles, une occasion unique que la communauté scientifique a su saisir ces dernières années dans le cas de la Progéria, bien conscients que la compréhension de sa pathogénèse constitue un modèle unique pour élucider les mécanismes qui sous-tendent le vieillissement physiologique.

Plus intéressant encore, l'avènement de molécules comme le Lonafarnib qui prétendent inverser l'effet délétère de l'accumulation de progérine dans les

cellules des patients atteints de Progéria et que l'on retrouve même au niveau de cellules d'individus sains âgés, pourraient être utilisées chez les patients sains pour une meilleure santé aux âges les plus difficiles, et une plus longue espérance de vie ; chose qui prête à réflexion, et si on poussait l'ambition plus loin encore, serions-nous à l'aube de la réalisation de ce rêve universel presque légendaire qu'ont convoité l'une après l'autre toutes les civilisations humaines, cette mythique Jeunesse Éternelle ?

Une maladie aussi rare que la Progéria, et si longtemps négligée pourrait-elle être la réponse à cette question existentielle presque philosophique ; peut-on inverser le cours du temps, et quelles en sont les implications éthiques et écologiques ?

Pour le moment, loin des délires de grandeur, le but des efforts acharnés de chercheurs tels que les essais cliniques de la Progeria Research Foundation, est d'offrir à ces « petits vieux » une enfance agréable, un confort sanitaire, et un support psychologique, droit ultime de tout enfant, et pouvoir exaucer le vœu de leurs parents, qu'ils partagent avec tous les parents du monde, si bien exprimé par Phyllis mère de Nathan et Benett jumeaux atteints de Progéria, « Nous voulons la même chose que tout le monde, que nos garçons grandissent... »



ANNEXES

ANNEXE 1 : FICHE D'EXPLOITATION

Les données recueillies à partir des dossiers des cinq patients de notre étude ont été regroupées au niveau du tableau d'exploitation ci dessous

Signes Cliniques	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Âge (années)					
Sexe					
Consanguinité					
RSP					
Microcéphalie					
Rétro/micrognathie					
Front					
Yeux proéminents					
Nez pincé, pointe fine					
Dents					
Chute de Cheveux					
Oreilles					
Mains					
Pieds					
Raideur Articulaire					
Tâches pigmentées					
Vaisseaux proéminents					
Examen ophtalmologique					
ETT					
Echographie abdominale					
Bilan radiologique					

RSP: retard staturopondéral ; DS: déviations standard ; ETT: Échocardiographie transthoracique ; IM:insuffisance mitrale ; HVG: hypertrophie ventriculaire gauche ; HMG: hépatomégalie ; IAO: Insuffisance aortique ; ST+: syndrome coronarien aigu.



Résumés

RÉSUMÉ

Titre : Étude moléculaire du syndrome de Hutchinson-Gilford Progeria: À propos de 5 cas.

Auteur : Lina MOULINE

Directrice de thèse : Professeur Siham CHAFAI ELALAOUI

Mots clés: Progeria, *LMNA*, Diagnostic Moléculaire, Lonafarnib, Maroc.

Introduction : La Progeria est une maladie génétique rare, de transmission AD. L'atteinte clinique se manifeste par un vieillissement accéléré dès la petite enfance et une atteinte multisystémique à l'origine de complications cardiovasculaires létales.

Le plus souvent due à une mutation De Novo du gène *LMNA* conduisant à la production d'une lamine A mutante appelée Progerine.

Matériel et méthodes : Notre travail consiste en une étude rétrospective descriptive, portant sur une série de cinq patients référés au DGM de l'INH à Rabat pour syndrome Progéroïde.

Les critères d'inclusion étaient la présence d'un tableau clinique progéroïde, avec la mise en évidence de la mutation du gène *LMNA* responsable.

La stratégie diagnostic moléculaire consistait en la recherche de la mutation récurrente *c.1824C>T (p.Gly608Gly)* sur l'exon 11 du gène *LMNA* décrite chez 90% des patients HGPS par séquençage de Sanger, complétée si besoin par un screening complet des séquences codantes du gène *LMNA* par méthode Sanger.

Résultats : L'étude comprenait 5 patients, l'âge moyen était de 11 ans. Les 5 patients présentaient une dysmorphie faciale caractéristique de Progeria, des signes dermatologiques, des anomalies de la dentition, des signes cardiovasculaires, des signes ostéoarticulaires, et un retard de croissance.

Le diagnostic moléculaire par séquençage de Sanger de l'exon 11 du gène *LMNA* a permis d'identifier la mutation *c.1824C>T (p.Gly608Gly)* chez 4 patients sur 5. Une seule patiente était porteuse d'une mutation *c.412G>A (p.Glu138>Lys)* au niveau de l'exon 1. Vu la rareté de cette mutation, une étude moléculaire chez les deux parents a été effectuée confirmant un mosaïcisme de la lignée somatique d'origine paternelle.

Conclusion : La Progeria est une maladie génétique rare dont l'espérance de vie reste limitée. Le diagnostic moléculaire permet la confirmation diagnostique, et un conseil génétique éclairé. Le Lonafarnib reste une lueur d'espoir pour ces patients.

ABSTRACT

Title: Clinical and molecular study of Hutchinson Gilford Progeria : About 5 cases

Author: Lina MOULINE

Thesis director: Professor Siham CHAFAI ELALAOUI

Key words: Progeria, *LMNA*, Molecular diagnosis, Lonafarnib, Morocco.

Introduction: HGPS is a rare genetic disorder with AD inheritance and complete penetrance. The disease is characterized by an accelerated aging that occurs during the early childhood, and a multi-organ damage causing lethal cardiovascular complications. The underlying genetic condition is a De Novo mutation in the *LMNA* gene that leads to the production of a mutant Lamin A called Progerin.

Materiel and Methods: Our work consists on a retrospective descriptive study on a series of 5 patients referred to the Department of Medical Genetics at the National Institute of Hygiene in Rabat for a Progeroid syndrome.

The inclusion criteria were the presence of progeroid clinical features, with a molecular study showing the responsible *LMNA* gene mutation. The molecular diagnostic strategy consisted in searching for the recurrent mutation *c.1824C>T (p.Gly608Gly)* in exon 11 of *LMNA* gene (90%HGPS patients); following the Sanger Sequencing Method; completed when necessary by a complete screening of the coding sequences of *LMNA* gene according to the Sanger sequencing method.

Results: The study included 5 patients, the average age was 11 years. Our 5 patients shared: a characteristic fascial dysmorphism, dermatological and dental abnormalities, cardiovascular and osteoarticular anomalies, growth retardation. Molecular diagnosis by Sanger sequencing exon 11 of the *LMNA* gene identified the causal mutation: *c.1824C>T (p.Gly608Gly)* found in 4 out of 5 patients . Only one patient carried a *c.412G>A (p.Glu138>Lys)* mutation in exon 1. Given the rarity of this mutation, a molecular study in both parents was carried out confirming a mosaicism of paternal origin in the somatic lineage.

Conclusion: HGPS is a rare genetic disorder with limited life expectancy. Molecular diagnosis allows diagnostic confirmation and thus enlightened genetic counseling for parents. Lonafarnib remains a beacon of hope for these patients.

الملخص

العنوان: دراسة جزيئية لمتلازمة هاتشينسون جيلفورد (بروجيريا): دراسة تضم 5 مرضى
المؤلفة: لينة ملين

مديرة الرسالة: الأستاذة سهام الشافعي العلوي

الكلمات المفتاحية: بروجيريا ، طفرة ، التشخيص الجزيئي ، المغرب ، *LMNA*، LONAFARNIB

مقدمة: متلازمة هتشنسون جيلفورد بروجيريا هي اضطراب وراثي نادر ينتقل عن طريق صبغي جسدي سائد . يتميز هذا المرض بحصول شيخوخة مبكرة و سريعة ، تبتدى خلال الطفولة المبكرة، و تمس بمجموعة من الأعضاء مما يتسبب في مضاعفات قاتلة في القلب والأوعية الدموية.

ترتبط متلازمة هتشنسون جيلفورد بروجيريا بطفرة في جين *LMNA* .

المنهجية: يتكون عملنا من دراسة وصفية استعادية على سلسلة من خمسة مرضى تمت إحالتهم إلى قسم الأمراض الوراثية الطبية بالمعهد الوطني للصحة بالرباط لتشخيص المتلازمة المسؤولة عن اصابتهم.

معايير الاشتغال كانت هي وجود صورة سريرية مميزة ، مع فحص جزيئي يظهر طفرة في جين *LMNA* . كانت استراتيجية التشخيص الجزيئي المتبعة هي البحث عن الطفرة المتكررة وفقاً لطريقة سانجر على الاكسون 11 من جين *LMNA* : $c.1824C > T (p.Gly608Gly)$ الموصوفة عند 90 ٪ من المرضى الذين يعانون من البروجيريا.

مع استكمالها إذا استلزم الأمر بفحص جزيئي كامل لترميز سلسلة الجين *LMNA*.

النتائج: اشتملت الدراسة على 5 مرضى، كان متوسط العمر 11 سنة ، لاحظنا عند مرضانا الخمس تشوهات مميزة للوجه والفك ؛ علامات جلدية ، تشوهات الأسنان ؛ اضطرابات في القلب والأوعية الدموية؛ تشوهات عظمية و مفصالية وتأخر النمو.

حدد التشخيص الجزيئي عن طريق تسلسل سانجر الطفرة غير المتجانسة السببية $c.1824C > T (p.Gly608Gly)$ على الاكسون 11 من جين *LMNA* عند 4 من أصل 5 مرضى

مریضة واحدة فقط كانت تحمل الطفرة $c.412G > A (p.Glu138 > Lys)$ على الأكسون 1 من الجين *LMNA*

نظراً لندرة هذه الطفرة ، أجريت دراسة جزيئية لكلا الوالدين أكدت فسيفاء التشكيل الجسدي ذات أصل أبوي .

الخلاصة: متلازمة هتشنسون جيلفورد بروجيريا هي حالة وراثية نادرة ذات متوسط عمر محدود. يسمح التشخيص الجزيئي بتأكيد التشخيص، وبالتالي الاستشارة الوراثية المستنيرة للآباء. تعتبر بروجيريا من الأمراض النادرة القليلة التي تتميز بعلاج، مما يجعل LONAFARNIB منارة الأمل لهؤلاء المرضى.



RÉFÉRENCES

1. Sarkar PK, Shinton RA. Hutchinson-Guilford progeria syndrome. *Postgrad Med J*. 2001;77(907):312-317. doi:10.1136/pmj.77.907.312
2. Stables GI, Morley WN. Hutchinson-Gilford syndrome. *J R Soc Med*. 1994;87(4):243-244.
3. Gordon LB, Brown WT, Collins FS. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed January 10, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1121/>
4. González Morán MG. Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford. Causas, investigación y tratamientos farmacológicos. *Educ Quím*. 2014;25(4):432-439. doi:10.1016/S0187-893X(14)70063-1
5. Pachajoa H, Claros-Hulbert A, García-Quintero X, Perafan L, Ramirez A, Zea-Vera AF. Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome: Clinical and Molecular Characterization. *Appl Clin Genet*. 2020;13:159-164. doi:10.2147/TACG.S238715
6. Doubaj Y, Lamzouri A, Elalaoui SC, Laarabi FZ, Sefiani A. Syndrome d’Hutchinson-Gilford (progéria). À propos de 3 cas. *Arch Pédiatrie*. 2011;18(2):156-159. doi:10.1016/j.arcped.2010.11.014
7. Hutchinson-Gilford Progeria syndrome: Report of the first Togolese case - Guedenon - 2020 - American Journal of Medical Genetics Part A - Wiley Online Library. Accessed January 19, 2023.

8. Lehwald LM, Renaud DL, Campeau NG, Babovic-Vuksanovic D. Novel LMNA mutation in a patient with progeroid phenotype. *J Pediatr Neurol.* 2007;5(2):143-148.
9. Wuyts W, Biervliet M, Reyniers E, D'Apice MR, Novelli G, Storm K. Somatic and gonadal mosaicism in Hutchinson–Gilford progeria. *Am J Med Genet A.* 2005;135(1):66-68.
10. Gilford H. The disorders of post-natal growth and development. *Br Med J.* 1911;2(2661):1717.
11. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Nature.* 2003;423(6937):293-298. doi:10.1038/nature01629
12. The Progeria Research Foundation | Together, We Will Find the Cure! The Progeria Research Foundation. Accessed January 10, 2023. <https://www.progeriaresearch.org/>
13. La vie éco, «Maladies rares : un plan national de prise en charge s'impose », Aziza Belouas, 2017)
14. Alliance Maladies Rares - Nos combats. Accessed January 10, 2023. <https://alliance-maladies-rares.org/nos-combats/>
15. Qu'est-ce qu'une maladie rare? | Medunik Canada. Accessed January 10, 2023. <https://medunikcanada.com/fr/maladies-rares-et-medicaments-orphelins/qu-est-ce-qu-une-maladie-rare>

16. Orphanet. Accessed January 10, 2023. <https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=FR>
17. Gordon A, Gordon L. The Progeria Research Foundation: its remarkable journey from obscurity to treatment. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2014;2(11):1187-1195. doi:10.1517/21678707.2014.970172
18. Hennekam RC. Hutchinson–Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *Am J Med Genet A*. 2006;140(23):2603-2624.
19. DeBusk FL. The Hutchinson-Gilford progeria syndrome: report of 4 cases and review of the literature. *J Pediatr*. 1972;80(4):697-724.
20. Doubaj Y, De Sandre-Giovannoli A, Vera EV, et al. An inherited LMNA gene mutation in atypical Progeria syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158(11):2881-2887.
21. Brown WT, Zebrower M, Kieras FJ. Progeria, a model disease for the study of accelerated aging. In: *Molecular Biology of Aging*. Springer; 1985:375-396.
22. Couples et familles | Site institutionnel du Haut-Commissariat au Plan du Royaume du Maroc. Accessed January 14, 2023. https://www.hcp.ma/Couples-et-familles_r564.html
23. Souza, J. C. de (1968). Progeria. Síndrome de HutchinsonGilford. *jornal de Pediatria*, 33, 254-256
24. Viegas J, Souza PLR, Salzano FM. Progeria in twins. *J Med Genet*. 1974;11(4):384-386. doi:10.1136/jmg.11.4.384

25. Meet the Kids. The Progeria Research Foundation. Accessed January 10, 2023. <https://www.progeriaresearch.org/meet-the-kids/>
26. Lin F, Worman HJ. Structural organization of the human gene (LMNB1) encoding nuclear lamin B1. *Genomics*. 1995;27(2):230-236.
27. Elkhatib R, Longepied G, Paci M, et al. Nuclear envelope remodelling during human spermiogenesis involves somatic B-type lamins and a spermatid-specific B3 lamin isoform. *MHR Basic Sci Reprod Med*. 2015;21(3):225-236.
28. Captur G, Bilińska Z, Arbustini E. Lamin missense mutations—the spectrum of phenotype variability is increasing. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(10):1413-1416.
29. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, et al. Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science*. 2003;300(5628):2055. doi:10.1126/science.1084125
30. Baek et al., 2013, Baek, J-H., McKenna, T. y Eriksson, M., Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. In: María Puiu (ed.). Genetic Disorders (version electronique). URL <(http://www.intechopen.com/books/genetic-disorders> 2013
31. Vigouroux C. Les laminopathies: lipodystrophies, insulino-résistance, syndromes de vieillissement accéléré... et les autres. In: *Annales d'endocrinologie*. Vol 66. Elsevier; 2005:270-278.

32. Peter M, Nakagawa J, Dorée M, Labbé JC, Nigg EA. In vitro disassembly of the nuclear lamina and M phase-specific phosphorylation of lamins by cdc2 kinase. *Cell*. 1990;61(4):591-602. doi:10.1016/0092-8674(90)90471-P
33. Burke B, Stewart CL. The nuclear lamins: flexibility in function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14(1):13-24. doi:10.1038/nrm3488
34. Busch A, Kiel T, Heupel WM, Wehnert M, Hübner S. Nuclear protein import is reduced in cells expressing nuclear envelopathy-causing lamin A mutants. *Exp Cell Res*. 2009;315(14):2373-2385. doi:10.1016/j.yexcr.2009.05.003
35. Maeshima K, Yahata K, Sasaki Y, et al. Cell-cycle-dependent dynamics of nuclear pores: pore-free islands and lamins. *J Cell Sci*. 2006;119(21):4442-4451. doi:10.1242/jcs.03207
36. Bell ES, Lammerding J. Causes and consequences of nuclear envelope alterations in tumour progression. *Eur J Cell Biol*. 2016;95(11):449-464. doi:10.1016/j.ejcb.2016.06.007
37. Goldman RD, Shumaker DK, Erdos MR, et al. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101(24):8963-8968. doi:10.1073/pnas.0402943101
38. Gonzalo S, Kreienkamp R, Askjaer P. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A premature aging disease caused by LMNA gene mutations. *Ageing Res Rev*. 2017;33:18-29. doi:10.1016/j.arr.2016.06.007

39. Prokocimer M, Barkan R, Gruenbaum Y. Hutchinson–Gilford progeria syndrome through the lens of transcription. *Aging Cell*. 2013;12(4):533-543. doi:10.1111/accel.12070
40. Cao K, Blair CD, Faddah DA, et al. Progerin and telomere dysfunction collaborate to trigger cellular senescence in normal human fibroblasts. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2833-2844. doi:10.1172/JCI43578
41. Arancio W, Pizzolanti G, Genovese SI, Pitrone M, Giordano C. Epigenetic Involvement in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A Mini-Review. *Gerontology*. 2014;60(3):197-203. doi:10.1159/000357206
42. Carrero D, Soria-Valles C, López-Otín C. Hallmarks of progeroid syndromes: lessons from mice and reprogrammed cells. *Dis Model Mech*. 2016;9(7):719-735. doi:10.1242/dmm.024711
43. Musich PR, Zou Y. Genomic Instability and DNA Damage Responses in Progeria Arising from Defective Maturation of Prelamin A. *Aging*. 2009;1(1):28-37.
44. Richards SA, Muter J, Ritchie P, Lattanzi G, Hutchison CJ. The accumulation of un-repairable DNA damage in laminopathy progeria fibroblasts is caused by ROS generation and is prevented by treatment with N-acetyl cysteine. *Hum Mol Genet*. 2011;20(20):3997-4004. doi:10.1093/hmg/ddr327
45. Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-Dependent Nuclear Defects in Human Aging. *Science*. 2006;312(5776):1059-1063. doi:10.1126/science.1127168

46. Strandgren C, Revêchon G, Carvajal AS, Eriksson M. Emerging candidate treatment strategies for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Biochem Soc Trans.* 2017;45(6):1279-1293. doi:10.1042/BST20170141
47. Greer MM, Kleinman ME, Gordon LB, et al. Pubertal Progression in Female Adolescents with Progeria. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018;31(3):238-241. doi:10.1016/j.jpag.2017.12.005
48. Merideth MA, Gordon LB, Clauss S, et al. Phenotype and Course of Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358(6):592-604. doi:10.1056/NEJMoa0706898
49. Pollex R, Hegele R. Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Clin Genet.* 2004;66(5):375-381. doi:10.1111/j.1399-0004.2004.00315.x
50. Lb G, Ia H, Me P, Ah L. Reduced adiponectin and HDL cholesterol without elevated C-reactive protein: clues to the biology of premature atherosclerosis in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *J Pediatr.* 2005;146(3). doi:10.1016/j.jpeds.2004.10.064
51. Prakash A, Gordon LB, Kleinman ME, et al. Cardiac Abnormalities in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *JAMA Cardiol.* 2018;3(4):326-334. doi:10.1001/jamacardio.2017.5235
52. Silvera VM, Gordon LB, Orbach DB, Campbell SE, Machan JT, Ullrich NJ. Imaging Characteristics of Cerebrovascular Arteriopathy and Stroke in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Am J Neuroradiol.* 2013;34(5):1091-1097. doi:10.3174/ajnr.A3341

53. Mantagos IS, Kleinman ME, Kieran MW, Gordon LB. Ophthalmologic Features of Progeria. *Am J Ophthalmol.* 2017;182:126-132. doi:10.1016/j.ajo.2017.07.020
54. Guardiani E, Zalewski C, Brewer C, et al. Otologic and audiologic manifestations of hutchinson-gilford progeria syndrome. *The Laryngoscope.* 2011;121(10):2250-2255. doi:10.1002/lary.22151
55. Gordon LB, Shappell H, Massaro J, et al. Association of Lonafarnib Treatment vs No Treatment With Mortality Rate in Patients With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *JAMA.* 2018;319(16):1687-1695. doi:10.1001/jama.2018.3264
56. Gordon LB, Rothman FG, López-Otín C, Misteli T. Progeria: A Paradigm for Translational Medicine. *Cell.* 2014;156(3):400-407. doi:10.1016/j.cell.2013.12.028
57. Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson–Gilford progeria syndrome | PNAS. Accessed January 10, 2023. <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1202529109>
58. Varela I, Pereira S, Ugalde AP, et al. Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat Med.* 2008;14(7):767-772. doi:10.1038/nm1786
59. Gordon LB, Kleinman ME, Massaro J, et al. Clinical Trial of the Protein Farnesylation Inhibitors Lonafarnib, Pravastatin, and Zoledronic Acid in Children With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Circulation.* 2016;134(2):114-125. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022188

60. Cao K, Graziotto JJ, Blair CD, et al. Rapamycin Reverses Cellular Phenotypes and Enhances Mutant Protein Clearance in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome Cells. *Sci Transl Med*. 2011;3(89):89ra58-89ra58. doi:10.1126/scitranslmed.3002346
61. Cenni V, Capanni C, Columbaro M, et al. Autophagic degradation of farnesylated prelamin A as a therapeutic approach to lamin-linked progeria. *Eur J Histochem EJH*. 2011;55(4):e36. doi:10.4081/ejh.2011.e36
62. PRF_Handbook_2019_eFile.pdf. Accessed January 10, 2023. https://www.progeriaresearch.org/wp-content/uploads/2019/03/PRF_Handbook_2019_eFile.pdf
63. Clinical Trials & Managed Access Program | The Progeria Research Foundation. Accessed January 10, 2023. <https://www.progeriaresearch.org/clinical-trials/>



Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.



قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية :

بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.

وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .

وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.

وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.

وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.

وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.

وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.

وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.

وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.

بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 81

سنة: 2023

دراسة جزئية لمتلازمة هاتشينسون جيلفورد (بروجيريا): دراسة تضم 5 مرضى أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:/...../.....

من طرف

السيدة: لينة ملين المزداة في 05 يونيو 1997 بتطوان

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس – المستشفى العسكري
ابن سينا بمراكش من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة هتشنسون جيلفورد بروجيريا ، طفرة ، التشخيص الجزيئي ، المغرب ، جين

Lonafarnib ، LMNA

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد العزيز السفياني

مشرفة

أستاذة في الوراثة الطبية

عضوة

السيدة سهام الشافعي العلوي

عضوة

أستاذة في الوراثة الطبية

عضوة

السيدة إلهام راتبي

أستاذة في الوراثة الطبية

السيدة نور المكاوي

أستاذة في طب الأطفال

السيدة أمال حساني

أستاذة في طب الأطفال