



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



Année: 2021

Thèse N°: 221

Retard statural et anomalies
de développement d'origine génétique:
Achondroplasie et syndrome de Cornelia de Lange
A propos de 06 cas

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Ayoub OUMA

Né le 02 Avril 1996 à Chefchaouen

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Retard statural; Anomalies de développement; Achondroplasie;
Syndrome de Cornelia de Lange

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Asmâa MDAGHRI ALAOUI

Professeur de Pédiatrie

Madame Latifa CHAT

Professeur de Radiologie

Madame Zineb IMANE

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

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

ADMINISTRATION :

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

**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
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

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. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie

**Enseignant militaire*

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

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

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

**Enseignant militaire*

Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique

**Enseignant militaire*

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

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 Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
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
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

**Enseignant militaire*

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. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. ALAyachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital 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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie

**Enseignant militaire*

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 Lhoussain*
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. TLOGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

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*
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

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. KARBOUBI Lamy
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
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. DARBI Abdellatif*
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 Moutassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
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*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie 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

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale

**Enseignant militaire*

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie

**Enseignant militaire*

Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
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

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

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

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

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

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
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces



A ma chère Mère

Mme Essebai Fatima

A la plus tendre, la plus douce, la plus belle de toutes les mamans.

*Je ne trouverai jamais les mots pour décrire l'immense amour que je te porte ni la
profonde gratitude que j'éprouve envers toi*

*Tes encouragements, tes conseils, ta confiance en moi depuis que tu m'as mis au
monde sont la torche qui illumine les sombres jours.*

*Ta force, ta détermination, ton courage m'ont toujours inspiré et sont les piliers
de mes principes*

*T'étais toujours à mes cotés, à donner sans compter, à sacrifier le tous pour mon
bien-être et mon éducation.*

C'est grâce à toi maman que je deviens médecin

Je t'aime. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver

et t'accorder santé, longue vie et bonheur ...

A mon cher Père

Mr Ouma Mohamed

A mon idole dans cette vie. Mon immense respect pour toi s'intensifie jour après jour.

Tes sacrifices le long de mon existence, ta bienveillance et ton soutien indéfectible ont fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui.

Tu m'as appris à être responsable, à être honnête, à ne jamais baisser les bras, et à être juste. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi.

Puisse ton existence pleine de sagesse, d'amour me servir d'exemple dans ma vie et dans l'exercice de ma profession.

Mon amour éternel et ma gratitude absolue pour toi ne pourront pas être exprimé par tous les mots qui puissent exister.

Que dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie

A mon petit frère

Mr Ouma Younes

A nos moments plein de joie et de rires, à nos blagues, à notre complicité, à notre sarcasme je dédie ce travail

Je te souhaite tous le bonheur, et le succès dans ta vie personnelle et professionnelle

Tu mérites tout ce qu'il ya de meilleur

A ma grande sœur

Mme Ouma Safae

A celle qui a excellé à plusieurs niveau, t'était depuis toujours la sœur parfaite, la deuxième maman du fait de ta tendresse et de tes conseils, et ma première amie qui m'entendait et à la quelle je peux tout confier.

Tu n'as jamais hésité à m'aider ou à me soutenir, pour cela tu as toute ma gratitude et mon amour

Ce travail est dédié à toi Sister

Je te souhaite tous le bonheur, et le succès dans ta vie personnelle et professionnelle

A mon grand frère

Mr Ouma Saad

*A nos souvenirs d'enfance, à tous ce que j'ai appris grâce a toi, à ton soutien
inconditionné.*

*Ta présence dans ma vie, et ta bienveillance m'ont permis d'avoir la certitude que
j'ai quelqu'un à mes cotés sur lequel je peux compter.*

Merci à toi grand frère

*Je te souhaite tous le bonheur, et le succès dans ta vie personnelle et
professionnelle*

A ma très chère Ilham Leemrani Eflah

Ta présence à mes cotés le long de ce parcours l'a rendu plein de bonheur et de beaux souvenirs.

T'étais là à chaque moment de désespoir, de fatigue, et de stresse pour me rappeler que je suis capable de m'en sortir.

Ce travaille est dédiée à toi en témoignage de mon affection, et de l'estime que j'ai pour toi.

A mes chers Amis et Confrères

Khalil el Moussaoui

Mohammed el Hammouchi

Omar Boughafour

Mohammed el bouirtou

Driss El Bakouri

Koutar Oussaleh

Issam Mouaa

Mohammed Chkili

Abir Boulhilat

El M'siaada Mounsef

Zakaria Slaihi

Sans vous, ces années d'étude n'auraient pas eu de goût.

*Je vous dédie ce travail et vous souhaite beaucoup de succès et de bonheur,
autant dans votre vie professionnelle que familiale.*

A mes tentes et mes oncles

A mes cousines et cousin

A toute la famille Ouma

A toute la famille Essebai

Je vous remercie de votre amour inconditionnel

J'espère vous avoir rendu fiers

Que ce travaille puisse vous exprimer mon profond attachement et mon respect



Remerciements



A Notre Maître et Président du Jury

Monsieur Gaouzi Ahmed

Professeur de pédiatrie

Nous sommes infiniment sensibles à l'insigne honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre thèse. Votre sérieux, votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement professionnel sans limites et vos qualités humaines sont pour nous un objet d'admiration et un exemple dans l'exercice de la profession. Veuillez accepter, cher maître, l'expression de notre reconnaissance et de notre profonde estime.

A Notre Maître et Rapporteur de thèse

Madame Mdaghri Alaoui Asmaā

Professeur de pédiatrie

Merci pour la qualité de votre encadrement, pour votre grande disponibilité, et pour votre aide dans la réalisation de ce travail. J'ai eu la chance et le grand plaisir de travailler sous votre direction, j'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie. Votre sérieux et votre rigueur de travail, votre dévouement sincérité et amour pour ce métier ; vos qualités humaines et professionnelles nous servent d'exemple. Veuillez accepter, cher Maître, mes sincères remerciements avec toute la reconnaissance et l'appréciation que je vous témoigne.

A Notre Maître et Juge de thèse

Madame Chat Latifa

Professeur de Radiologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter aimablement de siéger dans notre jury.

Vos compétences professionnelles, votre disponibilité et votre gentillesse suscitent respect et admiration. Permettez-nous, cher Maître, de vous exprimer notre reconnaissance et notre respect à travers ce modeste travail

A Notre Maître et Juge de thèse

Madame Imane Zineb

Professeur de pédiatrie

Nous sommes infiniment sensibles à l'insigne honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger notre thèse. Votre sérieux, votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement professionnel sans limites, sont pour nous un objet d'admiration et un exemple dans l'exercice de la profession. Veuillez accepter, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et notre profonde estime.



Liste des abréviations



Abréviations

ATR	: Ataxia Telangiectasia and Rad3-related serine/threonine-protein kinase
DS	: Déviations standards
GH	: Hormone de croissance
MI	: Membres inférieurs
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
RCH	: Rectocolite hémorragique
RCIU	: Retard de croissance intra utérin.
RS	: Retard statural
RX	: Radiographie
SCL	: Syndrome de Cornelia de Lange



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Image montrant la dysmorphie faciale d'achondroplasie chez patient N1...	10
Figure 2: Image montrant l'aspect incurvé des MI chez le patient N1	11
Figure 3: Rx du squelette complet montrant des os longs d'aspect trapu et transparence métaphysaire excessive chez patient N1	11
Figure 4: Courbe de croissance patient N1	12
Figure 5: Image montrant la dysmorphie faciale d'achondroplasie chez patiente N2.	14
Figure 6: Rx des Mbs inférieurs montrant un aspect trapu et raccourcissement des os longs.....	14
Figure 7: Courbe de croissance patient N2	15
Figure 8: Rx du crâne montrant une condensation de la voûte crânienne chez patient N3.....	18
Figure 9: Rx des Mbs inférieurs et supérieurs montrant : l'aspect trapu et l'élargissement métaphysaire du fémur et humérus et le raccourcissement de l'humérus et cubitus chez patient N3.....	18
Figure 10: Courbe de croissance patient N3	19
Figure 11: Courbe de croissance patient N4	22
Figure 12: Image montrant la dysmorphie faciale du syndrome de Cornelia de Lange chez patient N5.....	25
Figure 13: Image montrant l'ectrodactylie chez patient N5	26
Figure 14: Image montrant une ectopie testiculaire + micropénis chez patient N5.....	27
Figure 15: Radiographie des membres chez patient N5 montrant 4 rayons MCP à Dte et 3 à Gche	28
Figure 16 : Mécanismes moléculaires du retard statural :Le retard statural est causée par de multiples défauts moléculaires, notamment la signalisation intracellulaire, la matrice extracellulaire et la régulation paracrine et endocrine. Les formes ovoïdes représentent les chondrocytes du cartilage de croissance. Les flèches indiquent les mécanismes de régulation des chondrocytes. Des exemples de syndrome clinique et de cause génétique relevant de mécanismes moléculaires différents sont présentés dans chaque case.	37

Figure 17: L'achondroplasie chez les civilisation et cultures antiques	40
Figure 18: Image patient N1 Achondroplasie	46
Figure 19: Image patient N1 : caractéristiques faciales de l'achondroplasie	46
Figure 20: Image patient Nb1 : Atteinte des MI dans l'achondroplasie.....	47
Figure 21: Image patiente Nb2 :Atteinte des MI dans l'achondroplasie.....	47
Figure 22: Image patient N1 achondroplasie : Radiographie prenant l'ensemble du squelette.....	49
Figure 23: Image patient N2 achondroplasie : Radiographie bassin et Mbs inférieurs.....	49
Figure 24: Scanner et IRM de la charnière crania-cervicale : sténose majeure de la jonction bulbo-médullaire nécessitant une décompression chirurgicale	52
Figure 25: Décompression de la charnière crania-cervicale avec ouverture du foramen occipital, résection de l'arc postérieur de l'atlas, des tissus fibreux occipito-C1, et dédoublement de la dure-mère	52
Figure 26: Dr. Cornelia Catharina de Lange 1871-1950	54
Figure 27: Image patient SCL :Aspect facial.....	57
Figure 28: Image Patient SCL : Aspect crânien.....	58
Figure 29: Algorithme Conduite diagnostique devant le retard statural avec anomalies du développement d'origine génétique :	65

Liste des Tableaux

Tableau 1: Tableau récapitulatif des observations des cas d'achondroplasie.....	20
Tableau 2: Tableau récapitulatif des observations des cas de syndrome de Cornelia de Lange	31
Tableau 3: Exemples de syndromes génétiques avec retard statural chez l'enfant (Syndrome s dysmorphiques, Didier Iacombe, édition 2013).....	35
Tableau 4: Tableau regroupant les aspects et signes du SCL et leur pourcentage chez les patients atteints	61



Sommaire



Introduction	1
Matériel et méthodes	6
A) Matériel d'étude	7
I. Type d'étude :	7
II. Critères d'inclusion.....	7
III. Critères d'exclusion	7
B) Méthodes d'études	7
Résultats	8
Observations médicales	9
Observation N : 1	9
Observation N : 2	13
Observation N : 3	16
Observation N : 4	21
Observation N : 5	23
Observation N : 6	29
Discussion	32
I. Epidémiologie du retard statural	33
II. Particularités étiopathogéniques du retard statural d'origine constitutionnelle	33
1. Le retard statural constitutionnel :.....	33
2. Particularités étiopathogéniques.....	36

III. L'achondroplasie	39
1. Généralités et histoire	39
2. Physiopathologie :	41
3. Diagnostique Clinique et Paraclinique	42
a) Période prénatale.....	42
b) Après la naissance.....	42
4. Evolution et traitement de la maladie.....	50
IV. Syndrome de Cornelia de Lange	53
1. Généralités et histoire	53
2. Physiopathologie :	55
3. Diagnostique Clinique et Paraclinique	56
4. Evolution et traitement de la maladie.....	63
V. Recommandations pratiques de prise en charge.....	65
1. Arbre décisionnel devant retard statural et syndromes génétiques.....	65
2. Modalités de prise en charge : Achondroplasie	66
3. Modalités de prise en charge : Sd de Cornelia de Lange	68
Conclusion	70
Résumés	72
Bibliographie	76



Introduction



Le retard de la croissance staturale est un motif de consultation fréquent en pédiatrie.

L'étude précise de la taille et du poids de l'enfant en utilisant des techniques standardisées représente une entité fondamentale de la consultation en pédiatrie, le traçage d'une courbe de croissance et sa comparaison avec des courbes standardisées selon l'âge et le sexe permet d'identifier les déviations potentielles par rapport à la normale. Le déficit de croissance par rapport à des enfants du même sexe et âge d'une population cible est exprimé en déviations standard.

Des courbes de croissances spécifiques pour certaines pathologies ont été réalisées, à titre d'exemple celles utilisées pour les enfants atteints de trisomie 21.

Le retard statural désigne le déficit en taille chez l'enfant qui est inférieur à moins de deux déviations standard (-2 DS) pour l'âge et le sexe par rapport à la moyenne d'une population cible (courbes de Sempé et Pédrón), ou 3^{ème} de percentile selon les courbes de l'OMS.

Une taille < -2 DS de la taille cible parentale (taille cible garçon = $(T \text{ père} + T \text{ mère} + 13)/2$; taille cible fille = $(T \text{ père} + T \text{ mère} - 13)/2$), ou une vitesse de croissance faible (1), soit moins de 47 cm chez le nouveau-né à terme et moins de 152 cm à l'âge adulte.

L'anomalie du développement est définie comme un défaut de morphogénèse anatomique ou fonctionnel survenant à un des stades du développement.

Les troubles du développement en prénatal sont à l'origine des anomalies congénitales, ils représentent une cause de mortalité périnatale et infanto-juvénile, de morbidités en postnatale.

Les anomalies du développement sont hétérogènes, de sévérité variable, de la simple anomalie mineure, sans caractère pathogène, aux malformations majeures incompatibles avec la vie. Uniques ou multiples, primaires ou secondaires, elles sont parfois accidentelles. D'autres sont d'origine génétique, l'identification de sa nature est nécessaire pour évaluer les risques de récurrence.

En effet, les étiologies du retard statural et anomalies du développement englobent :

- * des causes tératogènes ou infectieuses en anténatal
- * des pathologies générales comme les affections endocriniennes :
hypothyroïdie congénitale, déficit en hormones de croissance...,
- * les anomalies chromosomiques : le syndrome de Turner, la trisomie 21
- * les syndromes génétiques monogéniques avec ou sans maladies osseuses constitutionnelles

Ainsi, les syndromes dysmorphiques d'origine génétique avec retard statural sont nombreux, mais chaque pathologie est très rare dans la population générale.

En effet, selon les bases de données consultées le 24 JUIN 2021, le nombre de syndromes génétiques avec retard statural est de :

- 1286 syndromes dans la base de données de LONDON DYSMORPHOLOGY DATABASE ;

- 1300 syndromes au site de recherche Phenomizer ;
- Et 1637 pathologies génétiques selon Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).

Le retard statural dû à des causes constitutionnelles, nécessite une prise en charge diagnostique et thérapeutique adéquates, ainsi qu'une évaluation du pronostic de la taille en vue d'assurer une prise en charge optimale de l'affection. (2)

Généralement, les causes constitutionnelles du retard statural donnent un déficit de croissance en intra utérin et stable dans le temps.

Par contre, certaines anomalies chromosomiques, comme par exemple le syndrome de Turner, le ralentissement progressif de la croissance se manifeste en post natale (3).

L'identification précoce des retards de croissance et l'orientation rapide vers des soins spécialisés offre aux enfants présentant un syndrome génétique les meilleures chances d'obtenir une prise en charge diagnostique et thérapeutique appropriées. Aussi faut-il souligner que l'hormonothérapie substitutive curative par l'hormone de croissance est discutable selon les syndromes génétiques et à son efficacité à long terme reste variable.

Ainsi, devant toute anomalie du développement d'origine génétique avec retard statural, plusieurs questions sont soulevées :

- o Quel est le diagnostic de cette pathologie ?
- o Quelles mesures thérapeutiques préconisées ? quelle est la place de l'hormone de croissance ?

- Quelles sont les modalités de surveillance et les éventuelles mesures prophylactiques ?
- Qu'en est-il de l'impact psychologique et social de la petite taille sévère sur la qualité de vie de l'enfant?

Pour répondre à ces questions, nous avons colligés les observations d'enfants atteints de retard statural et anomalies du développement d'origine constitutionnelle à savoir les cas d'achondroplasie et du syndrome de Cornelia de Lange suivis à l'unité de dysmorphologie et anomalies du développement du service de pédiatrie 2 hôpital d'enfants, CHU IBN SINA Rabat.

A la lumière des données de la littérature médicale et des observations recensées, le but de ce travail est de :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, étiopathogéniques et génétiques, cliniques et paracliniques ainsi que les particularités thérapeutiques et évolutives de ces deux affections.
- Proposer des recommandations de prise en charge pratique de ces affections.



Matériel et méthodes



A) Matériel d'étude

I. Type d'étude :

Notre travail est d'une étude rétrospective descriptive portant sur 6 cas suivis en consultation et à l'unité de dysmorphologie et anomalies du développement du service de pédiatrie P2 à l'hôpital des enfants de Rabat, sur une période de 05 ans de décembre 2015 à janvier 2021.

II. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans cette étude présentaient tous un retard statural d'origine constitutionnel secondaire à deux pathologies à savoir : l'achondroplasie, et le syndrome de Cornelia de Lange.

III. Critères d'exclusion

Ont été exclus de cette étude les patients suivis pour retard statural relevant d'autres étiologies génétiques, chromosomiques et des causes acquises notamment digestives (maladie de Crohn , maladie cœliaque, malabsorption ...), inflammatoires chroniques (arthrite juvénile), hématologiques (anémies chroniques), endocriniennes (hypercorticisme, hypothyroïdie, résistance au GH), rénales (insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique).

B) Méthodes d'études

✓ Recueil des données

Le recueil des différents paramètres pour chaque patient a été fait sur une fiche d'exploitation individuelle à partir des dossiers colligés (Voir annexe 1)



Résultats



Au cours de la période d'étude, 6 patients ont été suivis à l'unité et recensés pour notre travail :

* 3 cas d'achondroplasie.

*3 cas de syndrome de Cornelia de Lange.

Les observations de nos patients sont les suivantes.

Observations médicales

Les observations des cas d'achondroplasie

Observation N : 1

Il s'agit de B A enfant de 11 mois, sexe masculin habitant et originaire de Rabat, né le 13/03/2020, mère âgé de 45 ans G1P1, âge du père : 67ans.

L'enfant consulte le 06/02/2021 pour une dysmorphie faciale et retard de croissance.

Antécédents

Pas de cas similaires dans la famille ; Pas d'antécédents personnelles spécifiques. Pas de consanguinité parentale.

L'examen clinique

A l'inspection il présente un syndrome dysmorphique fait de :

Tête disproportionnel volumineuse ; membres supérieurs courts et coudes en flexion, les membres inférieurs sont incurvés.

Au niveau du visage on a retrouvé une ensellure nasale, un front large.

L'enfant est conscient, tonique, et vigilant ; l'examen clinique retrouve une polypnée FR à 35, un retard staturo-pondéral avec une taille à 64cm (-3DS), poids à 8,2kg (-2DS), Périmètre Crânien : 48cm (+1DS).

- **Radiologie :**

La radiographie complète du squelette a montré des lésions en faveur d'une achondroplasie, notamment des os longs d'aspect trapu, transparence métaphysaire excessive, raccourcissement bilatéral des os longs, réduction de l'hauteur du bassin.

Examen échographique : sans particularités.

Examens biologiques : NFS, T4, TSHus normaux

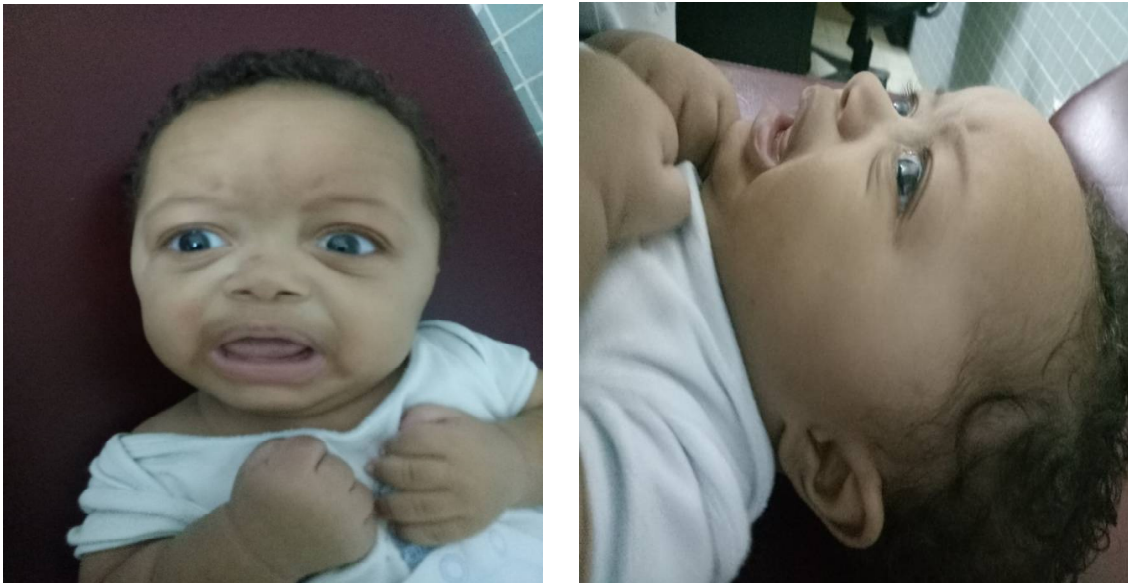


Figure 1: Image montrant la dysmorphie faciale d'achondroplasie chez patient N1



Figure 2: Image montrant l'aspect incurvé des MIchez le patient N1



Figure 3: Rx du squelette complait montrant des os longs d'aspect trapu et transparence métaphysaire excessive chez patient N1

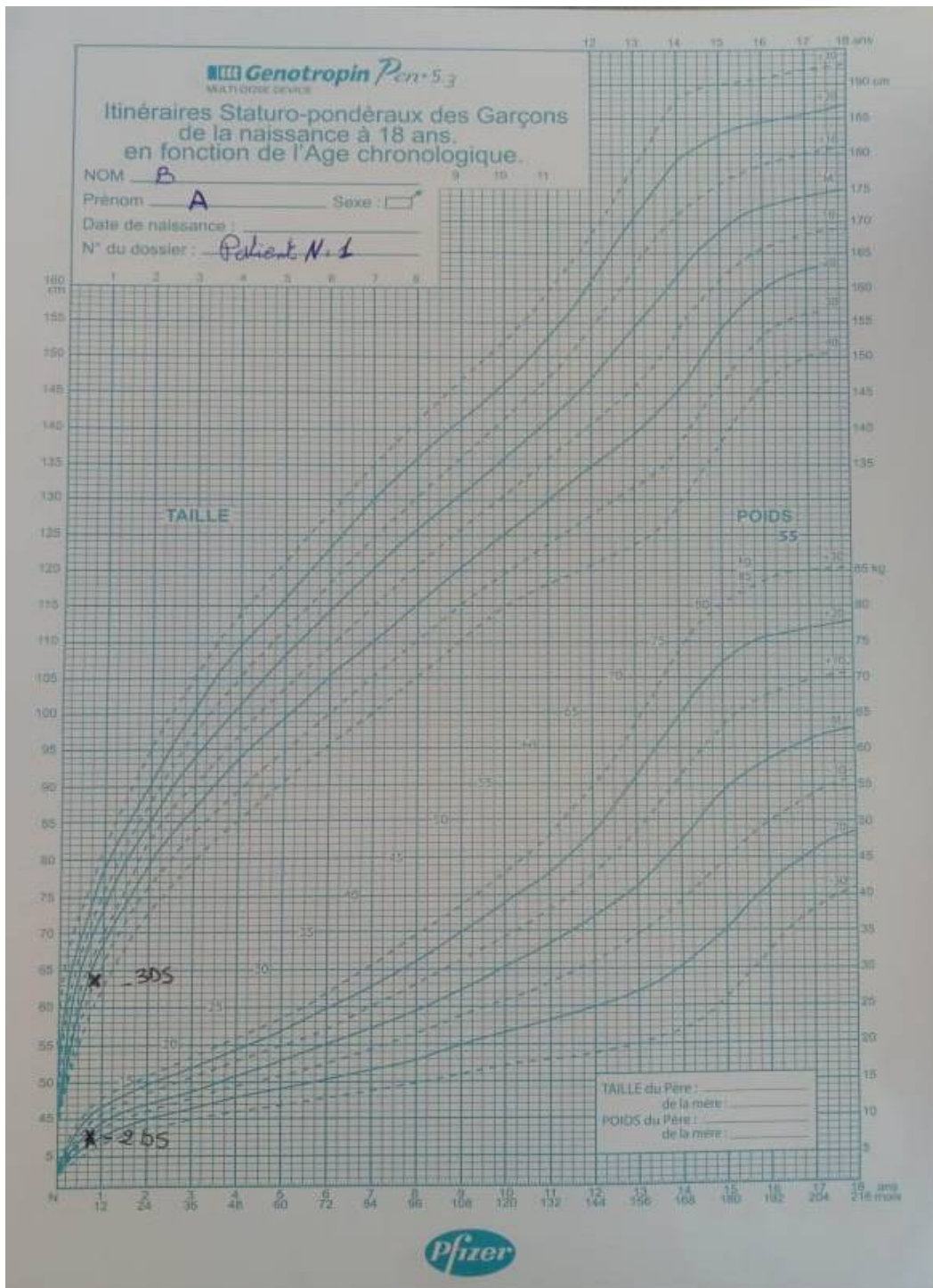


Figure 4: courbe de croissance patient N1

Observation N : 2

Il s'agit de Hidaya Tahach enfant de 07 mois, sexe féminin, habitante et originaire de kénitra, né le 07/2020, mère âgé de 18 ans G1P1, âge du père : 27ans.

L'enfant consulte le 28/01/2021 pour une dysmorphie faciale et retard de croissance.

Antécédents :

Pas de cas similaires dans la famille ; Pas d'antécédents personnelles spécifiques. Pas de consanguinité parentale.

L'examen clinique

A l'inspection il présente un syndrome dysmorphique fait de :

Tête disproportionnel volumineuse ; raccourcissement des membres supérieurs et coudes en flexion, les membres inférieurs sont incurvés

Au niveau du visage on a retrouvé un pont nasal aplati et un front bombé.

L'enfant est conscient, avec une légère hypotonie; l'examen clinique retrouve un nasonnement nasal, un retard statural avec une taille à 58cm (-3DS).

Une macrocéphalie avec un périmètre Crânien à 46cm (+2DS), poids : 7,6kg (normal).

• Radiologie :

La radiographie complète du squelette ainsi que la radiographie du bassin ont montré des lésions en faveur d'une achondroplasie, notamment :

- Des os longs d'aspect trapu. -Raccourcissement de l'humérus et fémur.

-Examen échographique : sans particularités.

Examens biologiques : NFS, ionogramme, T4, TSHus normaux



Figure 5: Image montrant la dysmorphie faciale d'achondroplasie chez patiente N2



Figure 6: Rx des Mbs inferieurs montrant un aspect trapu et raccourcissement des os longs

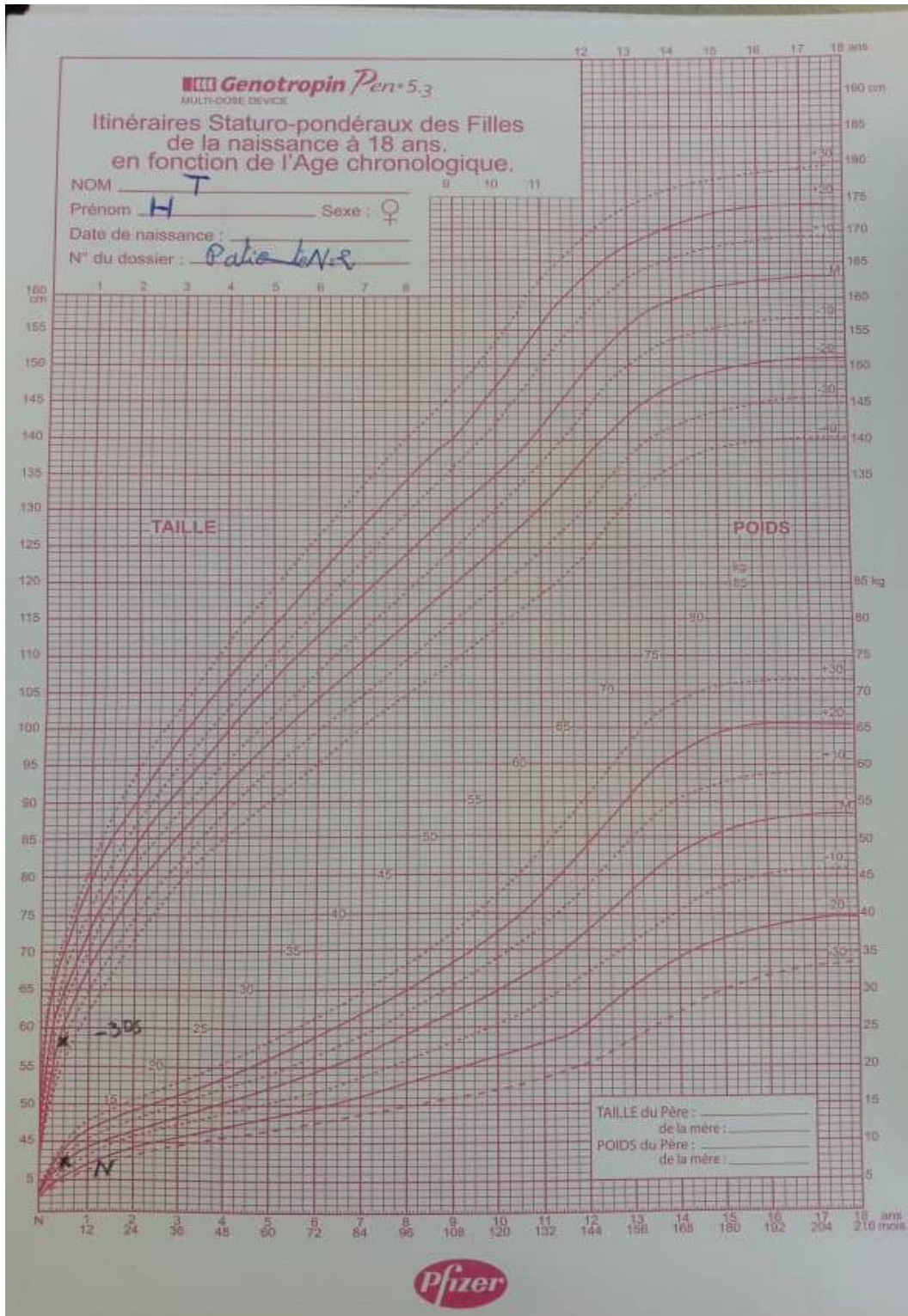


Figure 7: Courbe de croissance patient N2

Observation N : 3

Il s'agit de Houari Yassine, âgé de 3 ans habitant et originaire de Ain Fali, né le 01/01/2015

Hospitalisé le 06 /04 / 2018 pour retard de croissance.

Antécédents :

- **Personnels :**

Grossesse mal suivie, accouchement par voie basse à domicile.

Station assise et maintien de la tête à 6 mois

Premier mots à 2 ans

- **Familiaux :**

Pas de notion de consanguinité

Pas de cas similaire dans la famille

Histoire de la maladie

L'histoire de la maladie remonte à la naissance par la constatation d'une dysmorphie faciale associée à une déformation au niveau du genou, puis l'apparition d'un retard de croissance touchant la taille et le poids.

L'examen clinique

Le 06/04/2018, le patient à été adressé au service de pédiatrie P2 De Rabat pour diagnostique et prise en charge L'examen clinique a trouvé :

- Un patient conscient bien orienté dans le temps et l'espace, des conjonctives normocolorées
- Une dysmorphie faciale.

- Un genou varum important, et des membres inférieurs d'aspect court par rapport au tronc.
- Un retard staturo-pondéral fait d'une taille à 76cm (<-4DS) et un poids à 12 kg (<-2DS).
- L'examen abdominal retrouve un abdomen souple avec une respiration normale, pas d'hépatosplénomégalie.
- l'examen génitale retrouve un micropenis et des testicules haut situés par rapport aux bourses.

Le reste de l'examen est sans particularité.

Examens complémentaires :

- **Radiologie :**

- RX du crâne montrant une condensation de la voûte crânienne
- RX des membres montrent :

Un aspect trapu et élargissement métaphysaire du fémur et humérus,

Un retard d'apparition des noyaux épiphysaires du poignet.

Raccourcissement de l'humérus et cubitus.

En conclusion : aspect radiologique évoquant une maladie osseuse constitutionnelle type achondroplasie.

- **Biologie :**

L'ensemble des bilans biologiques étaient sans anomalies sauf pour le bilan lipidique et hépatique où on a trouvé :

- ASAT : 44UI/l.
- Triglycérides à 1,90 g/l



Figure 8: Rx du crane montrant une condensation de la voute crânienne chez patient N3

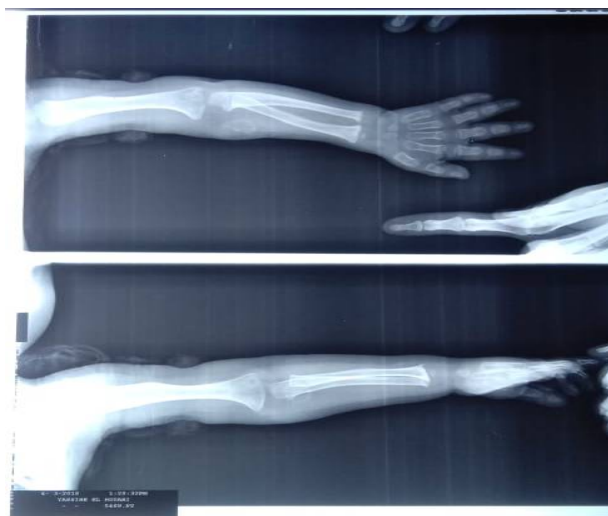


Figure 9: Rx des Mbs inferieurs et superieurs montrant : l'aspect trapu et l'élargissement métaphysaire du fémur et humérus et le raccourcissement de l'humérus et cubitus chez patient N3

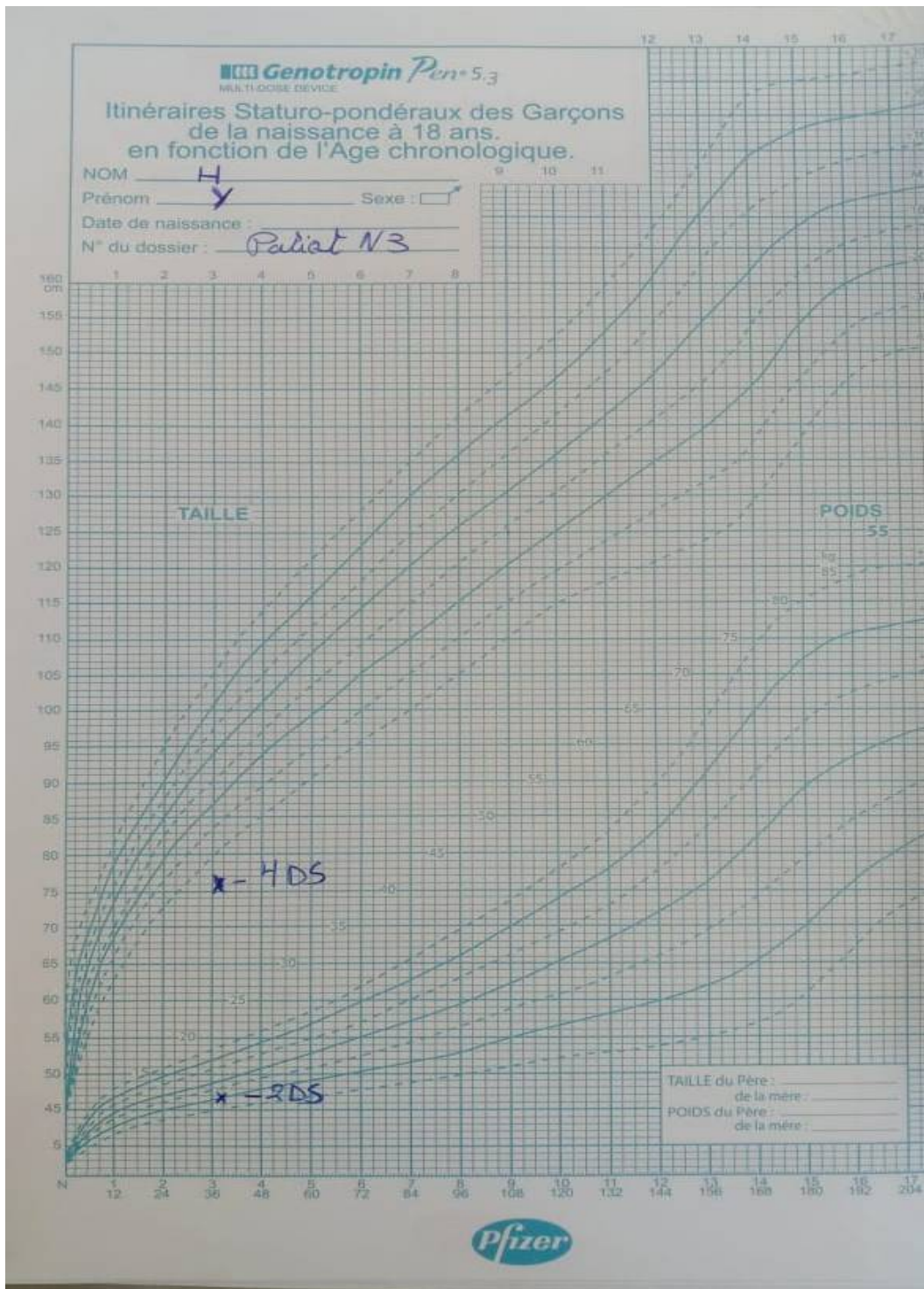


Figure 10: Courbe de croissance patient N3

Identité	Patient N1	Patient N2	Patient N3
Sexe	Masculin	Féminin	Masculin
Age à la Consultation	11 mois	7mois	3ans
Age de la mère	45 ans	18 ans	28ans
Age du père	67ans	27ans	36ans
Motif de consultation	Dysmorphie faciale et retard de croissance.	Dysmorphie faciale et retard de croissance.	Dysmorphie faciale et retard de croissance.
Age de la première consultation	10mois	2mois	6mois
Antécédents	Pas de cas similaires dans la famille ; Pas d'antécédents personnelles spécifiques	Pas de cas similaires dans la famille ; Pas d'antécédents personnelles spécifiques	Grossesse mal suivie, accouchement par voie basse à domicile. Pas de cas similaires dans la famille
Consanguinité parents	non	non	non
Taille	64cm (-3DS)	58cm (-3DS)	76cm (<-4DS)
Poids	-2DS	Normal	<-2DS
Périmètre crânien	+1DS	+2DS	+
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Retard staturo-pondéral -Tête disproportionnel volumineuse -Membres supérieurs courts et coudes en flexion, -Membres inférieurs sont incurvés. -Ensellure nasale, un front large. -Polypnée, et nasonnement 	<ul style="list-style-type: none"> -Retard statural - pont nasal aplati et un front bombé -Tête disproportionnel volumineuse -Raccourcissement des membres supérieurs et coudes en flexion, -Membres inférieurs incurvés 	<ul style="list-style-type: none"> -Retard staturo-pondéral. -Dysmorphie faciale. -Genou varum -MBI d'aspect court par rapport au tronc. -Micropénis
<u>Radiologie</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Os longs d'aspect trapu -Transparence métaphysaire excessive. -Raccourcissement bilatéral des os longs. - Réduction de la hauteur du bassin 	<ul style="list-style-type: none"> - Des os longs d'aspect trapu. -Raccourcissement de l'humérus et fémur 	<ul style="list-style-type: none"> -Condensation de la voûte crânienne. -Aspect trapu et élargissement métaphysaire du fémur et humérus. -Raccourcissement de l'humérus et cubitus

Tableau 1: Tableau récapitulatif des observations des cas d'achondroplasie

Les observations du syndrome de Cornelia de Lange

Observation N : 4

Il s'agit de A M enfant, de sexe féminin, âgé de 11 mois, née le 22/01/2015 habitante et originaire de Bab Berred, mère âgée de 23 ans G2P2, âge du père : 31ans.

L'enfant consulte le 17/12/2015 pour dysmorphie crânienne et retard de croissance.

Antécédents :

- **Personnels :**

Grossesse suivie au centre de santé.

Notion de retard de croissance intra utérin

Accouchement à terme par césarienne pour oligoamnios sévère avec circulaire du cordon.

Cris retardé à la naissance. PDN à 1kg800.

- **Familiaux :**

Pas de cas similaires dans la famille.

Pas de consanguinité parentale

L'examen clinique

A l'inspection on a retrouvé un aspect facial dysmorphique caractéristique du syndrome de Cornelia de Lange fait de microcéphalie sévère, synophris, arête nasale courte, une micrognathie, des petites dents espacées.

L'enfant est conscient, tonique; vigilant, l'examen retrouve un retard statur pondéral avec une taille à 56cm (<-3DS) et un poids à 4,4kg (<-3DS), une microcéphalie avec un périmètre Crânien à 37,5cm (<-3DS).

- **Radiologie :**

La radiographie des mains à montré une brachymétacarpie au niveau du premier métacarpe.

Examen échographique : sans particularités

- **Examens biologiques :** NFS : anémie microcytaire, ferritine basse ; ionogramme, T4,TSHus normaux.

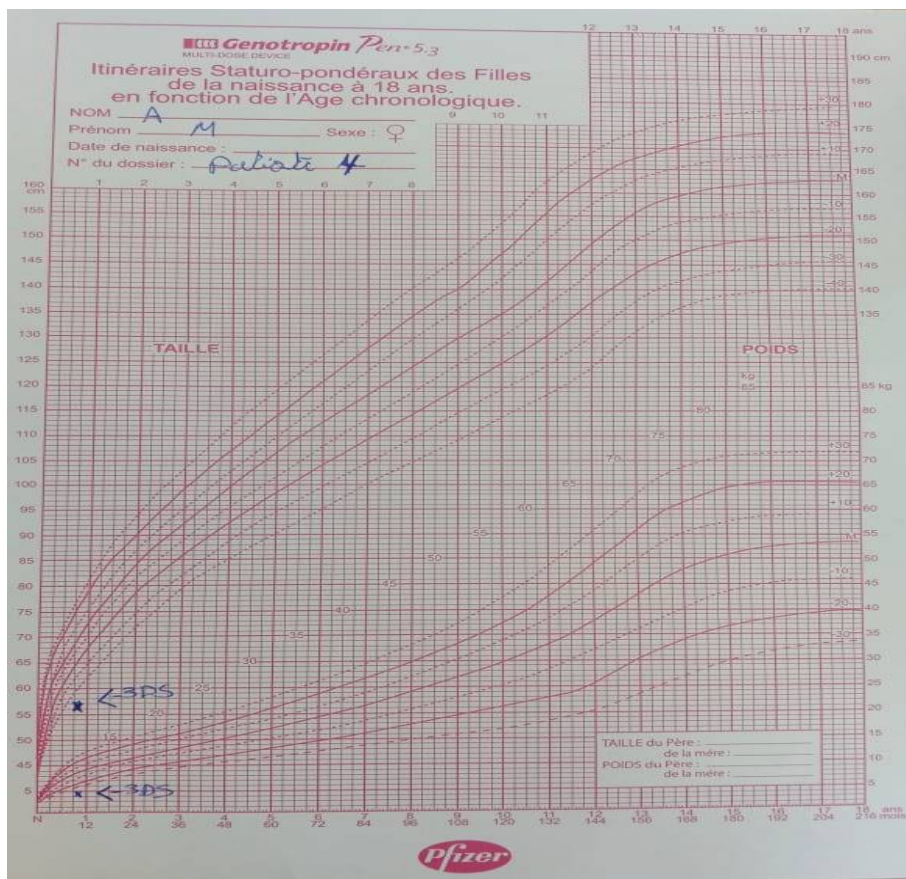


Figure 11: Courbe de croissance patient N4

Observation N : 5

Il s'agit de A M A enfant de sexe masculin, né le 31/10/2017, habitant Salé, mère âgé de 32 ans G4P2, âge du père : 36ans.

L'enfant consulte le 15/11/2018 pour dysmorphie faciale et retard de croissance.

Antécédents :

• Personnels :

Grossesse suivie en secteur privé, accouchement par césarienne programmée à terme pour retard de croissance intra utérin sévère.

Hypotrophie à la naissance avec un PDN : 1kg800.

• Familiaux :

Pas de cas similaires dans la famille.

Pas de consanguinité parentale

La mère a eu 2 grossesses extra utérines avant la naissance du patient.

L'examen clinique le 15/11/2018 à l'âge de 13 mois

L'examen retrouve un retard staturo-pondéral sévère avec une taille à 59cm (-7DS) et un poids à 5kg (-5DS), une microcéphalie avec un Périmètre Crânien à 40cm (-5DS)

On a retrouvé une incapacité de s'asseoir, une poursuite oculaire normale, strabisme, avec ptosis de l'œil gauche une dysmorphie faciale faite de synophrys et micrognathie, palais ogivale, insertion basse des oreilles.

On note la présence d'une ectrodactylie bilatérale.

L'enfant est conscient, tonique; vigilant, l'examen retrouve une raideur des articulations,. Pas de fente palatine.

Présence d'une ectopie testiculaire et micropénis

Radiologie :

La radiographie des mains a montré des anomalies osseuses :

4 rayons métacarpo-phalangiens à droite et 3 rayons MCP à gauche.

Rx du squelette sans particularités.

Examen échographique : sans particularités.

- **Examens biologiques** : NFS : anémie microcytaire, ferritine basse ; ionogramme, T4, TSH us normaux.

- **Caryotype** : 46XY, caryotype masculin sans anomalies.

Le diagnostic du syndrome de Cornelia de Lange a été retenu sur la base des signes cliniques typiques de la maladie.

Evolution : le 28/02/2019

A l'âge de 16 mois pas de position assise, retard du langage.

le poids est à 5kg200(-5DS), taille :62cm(-5DS) et PC :40,5 cm(-5DS)

EEG normal, ex ophtalmo et ORL en cours

NFS et ferritinémie de contrôle demandé plus VitD.



Figure 12: Image montrant la dysmorphie faciale du syndrome de Cornelia de Lange chez patient N5



Figure 13: Image montrant l'ectrodactylie chez patient N5



Figure 14: Image montrant une ectopie testiculaire + micropenis chez patient N5



Figure 15: Radiographie des membres chez patient N5 montrant 4 rayons MCP à Dte et 3 à Gche

Observation N : 6

Il s'agit de F H enfant de, sexe féminin, née le 19/07/2016, habitante et originaire de Zair, mère âgé de 28 ans G2P2, âge du père : 32ans.

L'enfant consulte le 13/12/2018 pour dysmorphie et retard de croissance.

Antécédents :

• Personnels :

Notion de retard de croissance intra utérin à l'échographie prénatal.

Grossesse bien suivie, accouchement par voie basse à l'hôpital.

Hypotrophie à la naissance, PDN :1kg700 avec présence d'une dysmorphie faciale

• Familiaux :

Pas de cas similaires dans la famille.

Pas de consanguinité parentale

Sœur aînée née en décembre 2011 opérée pour cardiopathie congénitale.

Un oncle paternel suivi pour cardiopathie.

L'examen clinique : le 26/12/2019

L'enfant est conscient, tonique; vigilant, l'examen retrouve un retard staturo-pondéral sévère avec une taille à 74cm (<-3DS) et un poids à 7kg (<-5DS), une microcéphalie avec un périmètre Crânien à 41cm (<-5DS).

A l'examen ostéoarticulaire : ankylose des 2 coudes et raideur articulaire des membres.

L'examen de la cavité buccale trouve un palais ogival, pas de fente palatine.

On note aussi la présence d'un retard de langage.

Caryotype demandé mais non fait, diagnostique du syndrome de Cornelia de Lange retenu suite à la présence de signes cliniques typiques de la maladie.

Bilan demandé :

- NFS
- IRM cérébrale
- RX rachis et membres.

Identité	Patient N1	Patient N2	Patient N3
Sexe	Féminin	Masculin	Féminin
Age à la Consultation	11 mois	13mois	3ans 2 mois
Age de la mère	23 ans	32 ans	28ans
Age du père	31ans	36ans	32ans
Motif de consultation	Dysmorphie faciale et retard de croissance.	Dysmorphie faciale et retard de croissance.	Dysmorphie et retard de croissance.
Age de la première consultation	10mois	2mois	6mois
Antécédents	-Notion de RCIU -Accouchement à terme par césarienne pour oligoamnios sévère avec circulaire du cordon. Pas de cas similaires dans la famille	-Accouchement par césarienne programmée à terme pour retard de croissance intra utérin sévère -La mère a eu 2 GEU. Pas de cas similaires dans la famille	-Sœur aînée opérée pour cardiopathie congénitale. -Pas de cas similaires dans la famille.
Consanguinité parents	non	non	non
Taille	56cm <-3DS	59cm (-7DS)	61cm (<-3DS)
Poids	<-3DS	-5DS	<-5DS
Périmètre crânien	<-3DS	-5DS	<-5DS
Clinique	- Retard staturo-pondéral -Microcéphalie -Synophris. -Arête nasale courte.– Micrognathie. -Petites dents espacées.	- Retard staturo-pondéral -Microcéphalie -Strabisme, avec ptosis de l'œil gauche -Synophrys. -Micrognathie, -Palais ogivale. -Insertion basse des oreilles -Ectrodactylie bilatérale. -Raideur des articulations,. -Ectopie testiculaire et micropénis	-Retard staturo-pondéral. -Microcéphalie -Ankylose des 2 coudes et raideur articulaire des membres. -Palais ogival -Retard de langage
Radiologie	-Brachymétacarpe au niveau du premier métacarpe.	- 4 rayons métacarpo-phalangiens à droite. -3 rayons MCP à gauche	-Demandé non fait.

Tableau 2: Tableau récapitulatif des observations des cas de syndrome de Cornelia de Lange



Discussion



I. Epidémiologie du retard statural

L'Incidence du retard statural est difficile à évaluer du fait de sa diversité au sein de chaque population.

Dans une étude menée au département pédiatrique du Severence Hospital à la Corée du Sud sur 3371 enfants le long d'une période de 03 ans, 10,6% des patients présentaient un retard statural alors que 89,4% avait une taille normale.(4)

Dans une étude plus ancienne menée par Kim et Yoo menée entre 1994 et 1996, parmi les 579 patients étudiés, 80 enfants (13,8%) présentaient un retard statural.(5)

Le retard statural peut toucher les deux genres sur un même pied d'égalité, dans une étude menée à Singapore en 2011 sur 167 enfants le sex-ratio observé était de 1,17/1. (6)

II. Particularités étiopathogéniques du retard statural d'origine constitutionnelle

1. Le retard statural constitutionnel :

Le retard statural chez l'enfant peut être issue de causes acquises divers, mais le plus souvent il est le résultat d'un défaut constitutionnel présent dès les premières étapes de développement.

L'évolution rapide de la technologie a entraîné un flot de nouvelles découvertes sur les causes génétiques des troubles congénitaux, y compris celle du retard statural. (7)

Au cours de la première décennie du XXI^e siècle, la boîte à outils génétique s'est enrichie d'un réseau du génome entier de polymorphisme nucléotidique unique (SNP) et d'un réseau d'hybridation génomique comparative (array-CGH) qui ont pour but la détection de micro délétions ou de micro duplications .Au cours de la deuxième décennie, un outil encore plus performant est devenu disponible - le séquençage de l'exome complet (WES) pour la détection de mutations génétiques comme causes possibles de troubles congénitaux. (8)

Tout cela a permis d'identifier des centaines de troubles génétiques et d'anomalies de développement qui sont à l'origine du retard statural.

Ce tableau résume les Principales causes constitutionnelles de retard statural de L'enfant (9) :

Type de cause	Pathologies	Caractéristiques cliniques , paracliniques
Anomalies chromosomiques	Trisomie 21 Syndrome de Turner	Trisomie 21 : Facies évocateur, anomalies cardiaques, digestives Turner : dysmorphie, ralentissement statural progressif, Caryotype chez toute fille ayant un retard statural < - 2 DS
Syndromes génétiques	Syndrome de SHORT Syndrome d'Aarskog Syndrome 3M Syndrome de Silver-Russel Syndrome de cornélia de Lange	Syndrome de SHORT : Anomalies oculaire : hypoplasie de l'iris, lipo atrophie aspect progéroïde, hyperlaxité ligamentaire, RS, diabète insulino-résistant, ovaires polykystiques Syndrome d'Aarskog : anomalies des extrémités, anomalies génitales, dysmorphies Syndrome 3M : RCIU, et retard post natal sévère, hyper laxité, hypogonadisme et hypospade chez l'homme Syndrome de Silver-Russel : visage triangulaire, RCIU et post natal, périmètre crânien normal avec asymétrie corporelle dans 30% des cas Syndrome de cornélia de Lange : dysmorphie caractéristique, anomalies des extrémités, hirsutisme, RCIU et post natal sévère
Maladies osseuses constitutionnelles	Achondroplasie ostéogénèse imparfaite Dyschondrostéose	Achondroplasie : nanisme micromélique, macrocéphalie avec enclature nasale marquée ostéogénèse imparfaite : fragilité osseuse, entités variable, en anténatale : déformation et fractures des os Dyschondrostéose : dysplasie osseuse avec mésomélie (raccourcissement prédominant sur les avant-bras et les jambes), déformation de Madelung du poignet et de l'avant-bras, mutation du gène SHOX ; traitement par hormone de croissance peut être envisagé

**Tableau 3: Exemples de syndromes génétiques avec retard statural chez l'enfant
(Syndromes dysmorphiques, Didier Lacombe, édition 2013)**

2. Particularités étiopathogéniques

Le retard statural est un problème médical courant que les pédiatres et les endocrinologues pédiatriques évaluent souvent dans leur pratique quotidienne, du fait qu'il peut être un symptôme d'une maladie sous-jacente traitable.

La croissance linéaire est le résultat de la chondrogenèse qui se déroule au niveau du cartilage de croissance et toutes les formes du retard statural sont donc dues à une chondrogenèse insuffisante. (10)

A coté des facteurs systémiques, notamment l'apport nutritionnel, les hormones et les cytokines inflammatoires, la chondrogenèse est régulée par de multiples facteurs locaux au niveau du cartilage de croissance, principalement les mécanismes de régulation intracellulaires des chondrocytes, Les composants de la matrice extracellulaire du cartilage et les facteurs paracrines.

En conséquence, les défauts génétiques dans ces systèmes locaux sont à l'origine du retard statural constitutionnel. (figure7)

La variation de la taille dans la fourchette normale fait intervenir des mécanismes similaires, une étude GWA (agenome-wide association) a identifié environ 400 locus qui sont associés à la taille dans la population générale, ces locus se sont révélés enrichis en gènes importants pour le fonctionnement du cartilage de croissance.

Ces résultats suggèrent que la croissance normale est modulée par plusieurs centaines, voire des milliers de gènes, de ce fait le polymorphisme et les mutations légères dans ces gènes peuvent moduler la taille dans la fourchette normale et peuvent causer une petite taille polygénique légère, tandis que les mutations ayant un effet important sur la fonction des protéines et/ou les mutations bi-alléliques peuvent causer une petite taille monogénique significative ou des dysplasies squelettiques.(10)

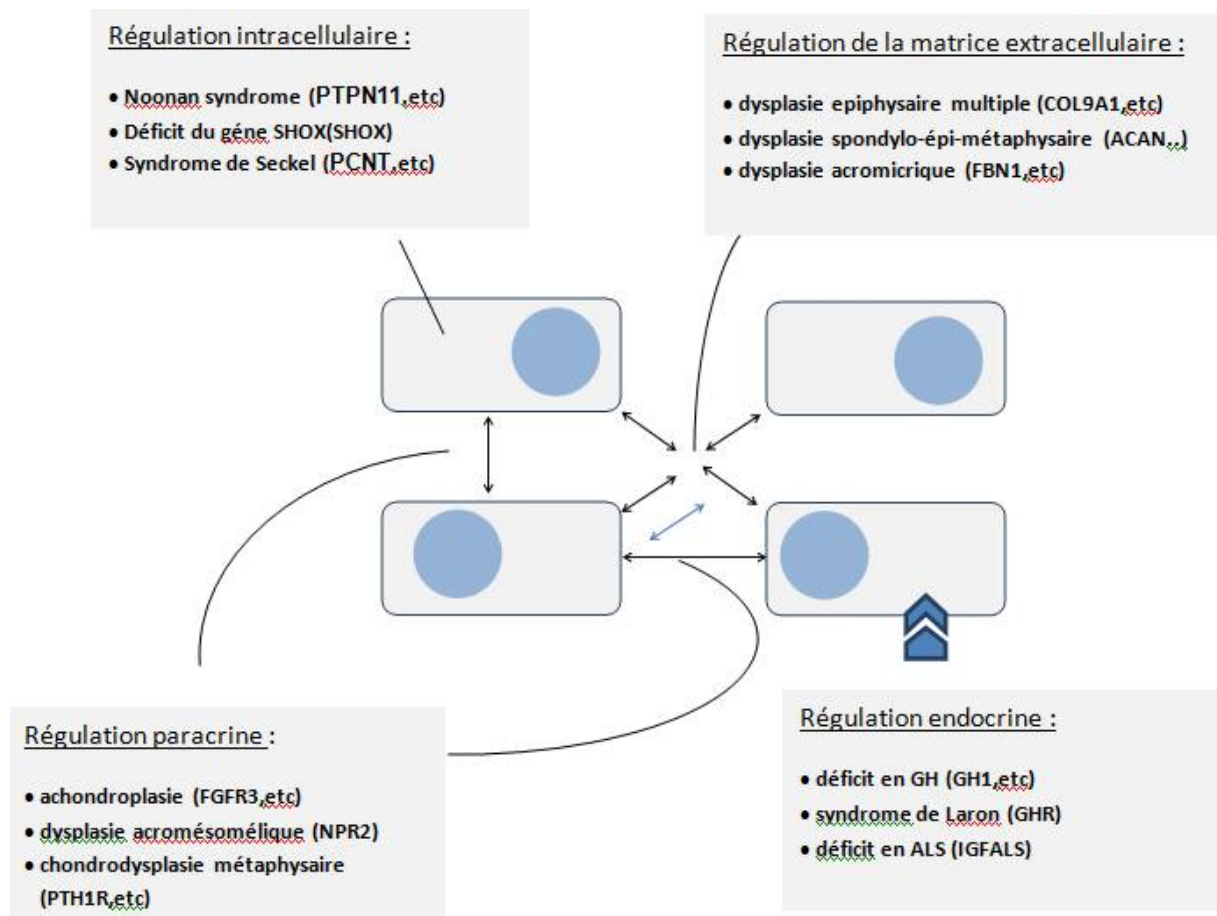


Figure 16 : Mécanismes moléculaires du retard statural : Le retard statural est causée par de multiples défauts moléculaires, notamment la signalisation intracellulaire, la matrice extracellulaire et la régulation paracrine et endocrine. Les formes ovoïdes représentent les chondrocytes du cartilage de croissance. Les flèches indiquent les mécanismes de régulation des chondrocytes. Des exemples de syndrome clinique et de cause génétique relevant de mécanismes moléculaires différents sont présentés dans chaque case.

L'identification et la compréhension de la base génétique du retard statural ont un impact significatif sur la prise en charge des enfants souffrant de ces pathologies. Un diagnostic génétique précis orientera la prise en charge et contribuera à limiter les tests inutiles, il permettra aussi de reconnaître les risques sanitaires associés, et d'améliorer la compréhension du développement et de la croissance du squelette, et pourrait éventuellement conduire au développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Dans notre travail on va décrire deux parmi ces anomalies, notamment ceux dont le diagnostic se base sur les caractéristiques cliniques et radiologiques, particulièrement :

- L'achondroplasie étant une maladie osseuse constitutionnelle résultant d'un défaut de régulation paracrine caractérisé par une macrocranie et un développement intellectuel normal.
- Le syndrome du Cornelia de Lange qui est à l'origine d'un nanisme primordial associé à une microcéphalie et retard psychomoteur causé par une anomalie de régulation de la cohésine (un processus cellulaire fondamentale).

III. L'achondroplasie

1. Généralités et histoire

L'achondroplasie est une maladie osseuse constitutionnelle qui représente la pathologie la plus fréquente des dysplasies squelettique non létale.

Son incidence est comprise entre 1 sur 10 000 et 1 sur 30 000. Le phénotype est caractérisé par une petite taille disproportionnée, une tête élargie, une hypoplasie de la face moyenne, des mains courtes et une hyper lordose lombaire, associés à un développement cognitif normal.(11)

Le terme "achondroplasie" a été utilisé pour la première fois par Jules Parrot en 1878, puis en 1900, Pierre-Marie a décrit les principales caractéristiques chez les enfants et les adultes. Toutefois, cette affection était déjà connue auparavant, l'art égyptien, grec et romain en témoigne. (12)

L'achondroplasie est l'anomalie de croissance humaine qui a le plus frappé l'imagination de l'homme depuis l'Antiquité.

Le nanisme achondroplasique est présent dans la mythologie égyptienne sous la forme des dieux Ptah ou Abeilles, parmi les gladiateurs romains et dans les cours royales d'Europe et de Chine. (13) (figure18)

L'achondroplasie étant l'affection la plus courante associée à une petite taille disproportionnée, représente probablement l'une des chondrodysplasies les mieux connues et définies.



Figure 17:L'achondroplasie chez les civilisation et cultures antiques

2. Physiopathologie :

L'achondroplasie est une affection génétique qui se transmet selon un mode autosomique dominant. Cependant, 90 % des nouveaux cas naissent de parents sains (cas sporadiques); il s'agit d'une mutation de novo, dont la fréquence

Augmenterait avec l'âge paternel de conception(14).

Le locus de l'achondroplasie a été cartographié sur le chromosome 4p16.3 en 1994 et une mutation hétérozygote récurrente du FGFR3 a été identifiée ensuite.

Presque tous les patients atteints d'achondroplasie présentent la même substitution d'acide aminé dans le domaine transmembranaire des mutations du FGFR3 (15)

La famille des récepteurs FGF (facteurs de croissance fibroblastiques) comprend 4 récepteurs qui lient les FGF avec différentes affinités.

Ces FGF spécifiques sont au nombre de 18 et jouent un rôle important dans la différenciation des cellules mésenchymateuses et neuro-ectodermes.

Les 4 récepteurs partagent une organisation commune comprenant 3 domaines extracellulaires Ig-like, un domaine hydrophobe transmembranaire et deux sous-domaines cytoplasmiques responsables de l'activité catalytique (tyrosinekinase).

La mutation G380R du gène FGFR3 aurait pour conséquence d'activer ce récepteur, ce qui aurait des conséquences sur le signal de transduction initié par l'association du récepteur à son ligand FGF.

FGFR3 agissant comme régulateur négatif de la croissance osseuse, son activation excessive, comme observée dans l'achondroplasie, conduit au ralentissement de la croissance des os longs et des vertèbres.(16)

3. Diagnostique Clinique et Paraclinique

Le diagnostique de l'achondroplasie peut être posé suite à la présence des caractéristiques cliniques qui sont distincts à la naissance associés à des signes radiologiques de la pathologie, ou bien avant, durant la période prénatale lors d'une échographie de routine du 3eme trimestre.

a) Période prénatale

Pendant la grossesse, le diagnostic d'achondroplasie peut être évoqué au troisième trimestre suite à la constatation d'anomalies morphologiques caractéristiques à l'échographie associées à un retard de croissance, à savoir un raccourcissement des membres (<3e percentile), un diamètre bipariétal accru (>95e percentile) et un pont nasal bas(17).

La constatation de signes anormaux lors de l'échographie de routine peut conduire à une imagerie intra-utérine, Les caractéristiques radiographiques anténatales de l'achondroplasie sont des os longs raccourcis avec des métaphyses larges, et une zone mince et radio transparente dans le fémur proximal et le toit acétabulaire horizontal.(18)

b) après la naissance

Malgré que le diagnostic puisse être réalisé en anténatal, suite à la présence d'os longs courts au contrôle échographique du troisième trimestre, le diagnostic d'achondroplasie va le plus souvent être évoqué après la naissance et parfois même après plusieurs mois comme le cas de nos 3 patients.

Les caractéristiques cliniques et radiologiques bien définies de l'achondroplasie permettent généralement une quasi-certitude du diagnostique (19).

❖ **à l'examen clinique : (figure3)**

Les caractéristiques phénotypiques principales de cette maladie sont les suivantes :

➤ **le retard statural :**

Il évidant chez l'enfant et l'adulte mais n'est pas constant chez les nourrissons, qui peuvent avoir une taille dans la fourchette normale.

➤ **Raccourcissement proximal (rhizomélique) des membres :**

Le raccourcissement rhizomélique est constant chez les personnes atteintes d'achondroplasie, il est présent au moins au niveau des bras. (20)

➤ **Macrocéphalie :**

Le périmètre crânien est généralement grand à la naissance et le reste tout au long de la vie, cela est associé à des bosses frontales proéminentes.(21)

Dans notre série chez les 3 patients atteints d'achondroplasie le périmètre crânien variait entre 1DS et 2 DS au-dessus de la norme.

➤ **Aspect facial évocateur: (figure 4)**

Le sous-développement des os cartilagineux de la face entraîne un aplatissement au niveau de la face médiane et un aplatissement du pont nasal, une épine nasale courte et une antéversion du nez.(21)

➤ **Un thorax étroit :**

En addition du fait que le thorax est souvent plus petit que la moyenne, les côtes sont souples(21). Il en résulte des mouvements paradoxaux lors de l'inspiration, qui sont souvent interprétés à tort comme des rétractions reflétant la détresse respiratoire.

➤ **la cyphose thoraco-lombaire**

Pratiquement tous les nourrissons développent une cyphose thoraco-lombaire dynamique dans leur enfance [22], mais qui n'est pas présente à la naissance.

➤ **Hyperlordose lombaire :**

Une lordose qui exagérée dite en "swayback" qui apparaît au début de la marche(21).

➤ **Limitation de l'extension du coude :**

Contrairement à la plupart des autres articulations, les coudes sont rigides et peuvent, avec l'âge, devenir progressivement plus rigides.

➤ **Au niveau des mains :**

Les doigts sont courts avec conformation de la main en trident.(23)

➤ **Au niveau des membres inférieures (figure 5,6)**

On retrouve un genu varum qui n'est pas congénitale et qui survient le plus souvent dans la petite enfance et peut progresser à un rythme imprévisible jusqu'à la fin de la croissance.(21)

Les Hanches et les genoux sont hypermobiles.

➤ **Hypotonie :**

La plupart des nourrissons atteints d'achondroplasie sont hypotoniques [24].

L'association d'une hypermobilité articulaire et d'une hypotonie signifie que de nombreux nourrissons semblent particulièrement "mous".

En résumé, les caractéristiques les plus utiles au diagnostic chez le nouveau-né et le nourrisson sont les suivantes :

Le raccourcissement rhizomélique des bras, la macrocéphalie, l'hypoplasie faciale et l'antéversion nasale, une petite poitrine, des doigts courts avec une configuration en trident, ainsi que l'hypermobilité des hanches et des genoux, hypotonie. Reste à savoir qu'il n'est pas obligatoire de trouver tous ces caractéristiques chez un même patient atteint d'achondroplasie.



Figure 18: Image patient N1 Achondroplasie



Figure 19: Image patient N1 : caractéristiques faciales de l'achondroplasie



Figure 20: Image patient Nb1 : Atteinte des MI dans l'achondroplasie



Figure 21: Image patiente Nb2 :Atteinte des MI dans l'achondroplasie

❖ Radiologie :

La confirmation du diagnostic de l'achondroplasie nécessite une évaluation radiographique.

Bien que l'achondroplasie soit une dysplasie métaphysaire, les changements métaphysaires généralisés sont légers et non spécifique(21).

Les caractéristiques radiologiques utiles au diagnostic sont les suivantes (19):

- Les os« longs » sont courts et robustes.
- Un acétabulum plat et horizontal.
- Un rétrécissement marqué de l'encoche sacro-sciatique.
- Une radioclarité fémorale proximale caractéristique.
- Un rétrécissement de la distance interpédiculée de la colonne vertébrale caudale.
- Des courtes phalanges proximales et moyennes.
- Réduction de l'hauteur du bassin.

On obtient généralement un examen complet du squelette (figures 7).

Toutefois, la plupart des caractéristiques critiques du point de vue diagnostique seront appréciées sur une seule radiographie antéropostérieure du bassin et du fémur.(figure 8)

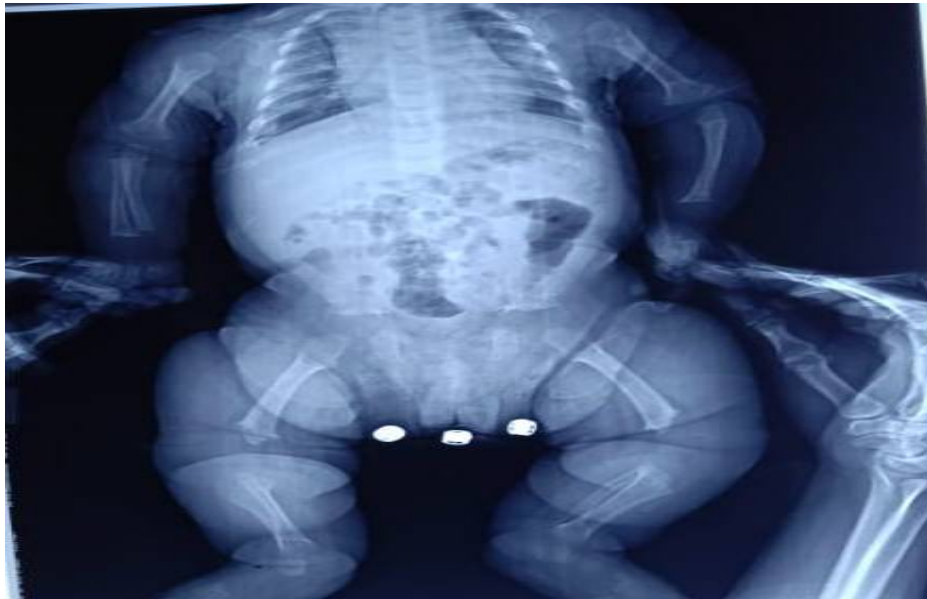


Figure 22: Image patient N1 achondroplasie : Radiographie prenant l'ensemble du squelette



Figure 23: Image patient N2 achondroplasie : Radiographie bassin et Mbs inferieurs

4. Evolution et traitement de la maladie

La plupart des personnes atteintes d'achondroplasie auront une espérance de vie normale. Toutefois, il existe un risque accru de décès prématurés [25] lié non seulement à des décès inattendus durant la petite enfance, mais aussi, semble-t-il, à des complications cardiovasculaires au milieu de la vie adulte [26].

Dans l'ensemble, la durée de vie moyenne est d'environ 10 ans inférieurs à celle de la population générale [25],

Actuellement, il n'existe pas de traitement pour l'achondroplasie. Cependant, une prise en charge multidisciplinaire est recommandée dans les trois premières années de vie du patient, Plusieurs spécialistes peuvent intervenir, dont un généticien, un médecin ORL, un orthopédiste, un pédiatre, un kinésithérapeute.

Plusieurs problèmes médicaux doivent être traités chez les personnes atteintes d'achondroplasie qui touche les différents systèmes et organes,

Cependant, il existe un problème majeur à explorer par le praticien : la sténose du foramen occipital, qui peut être fatale durant l'enfance. [21].

❖ la sténose du foramen occipital

La possibilité que les nourrissons atteints d'achondroplasie courent un risque accru de décès inattendu a été évoquée dès 1982 par Pauli & Lebovitz[21].

On savait déjà que les nourrissons atteints d'achondroplasie présentaient une croissance réduite de la base du crane, qui est d'origine cartilagineuse, et un petit foramen magnum [27]. La diminution de la taille du foramen résulte directement de la diminution de la croissance de l'os cartilagineux,

De plus, le foramen magnum a souvent une forme anormale, souvent en forme de « trou de serrure », Ceci a probablement pour effet de réduire encore plus l'espace disponible. (Figure 9)

Elle se manifeste le plus souvent dans la petite enfance, avec une compression de la jonction bulbo-médullaire, qui entraîne une paralysie avec hypotonie et syndrome pyramidal, des troubles de la déglutition et des troubles respiratoires avec syndrome d'apnées du sommeil de type central.

Il existe de ce fait un risque de mort subite.

Il peut être nécessaire de décompresser le foramen occipital voire aussi de dégager les voies respiratoires supérieures, parfois de faire une chirurgie d'avancée faciale avec distraction. (Figure 10)

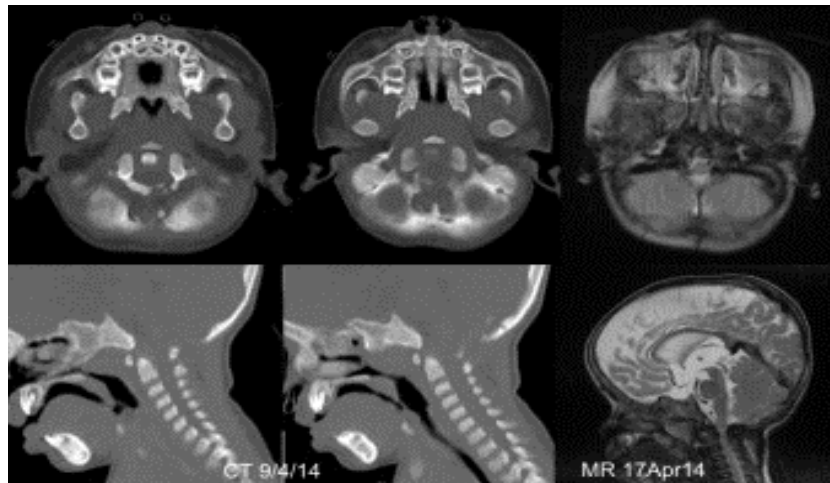


Figure 24:Scanner et IRM de la charnière crano-cervicale : sténose majeure de la jonction bulbo-médullaire nécessitant une décompression chirurgicale

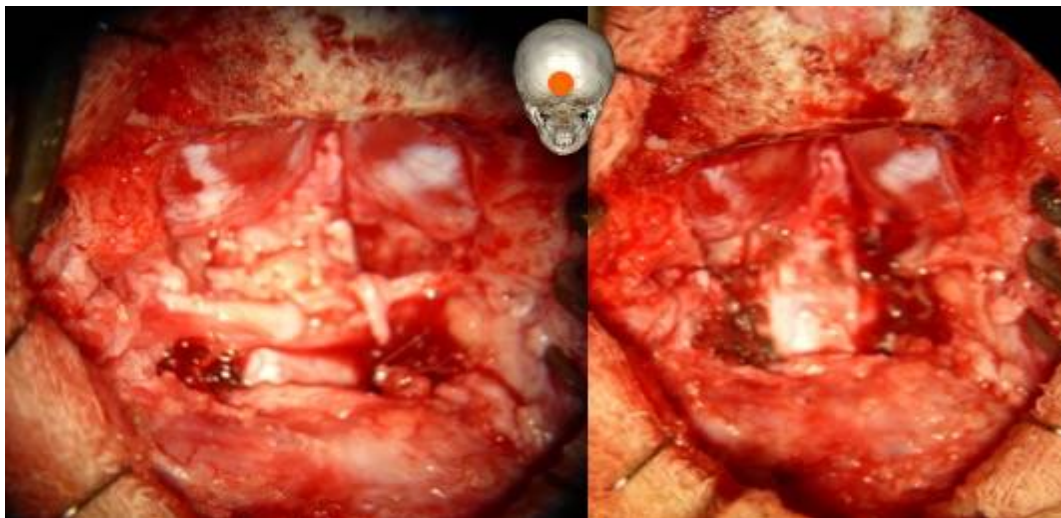


Figure 25: Décompression de la charnière crano-cervicale avec ouverture du foramen occipital, résection de l'arc postérieur de l'atlas, des tissus fibreux occipito-C1, et dédoublement de la dure-mère

IV. Syndrome de Cornelia de Lange

1. Généralités et histoire

Le syndrome de Brachman de Lange ou syndrome de Cornelia de Lange (SCL) est une maladie génétique qui peut entraîner de graves anomalies de développement. Il affecte à la fois le développement physique et intellectuel de l'enfant. Il se caractérise par des déformations squelettiques cranio faciales, des malformations gastro-intestinales et cardiaques.(28)

Ce syndrome est rare et touche entre 1/10 000 et 1/60 000 nouveau-nés.(29)

Le SCL s'agit d'un syndrome malformatif congénital d'expression multiple entraînant un déficit intellectuel et un retard de croissance de sévérité variable. (30)

Le tout premier cas documenté de ce syndrome a été en 1916 par W.Brachmann, puis en 1933 par Cornelia de Lange, une pédiatre néerlandaise, d'où le nom du syndrome de Cornelia de Lange donné à cette pathologie. (29)

Le SCL présente des anomalies caractéristiques, notamment une microcéphalie, un retard de croissance, des anomalies du développement des mains, une petite taille, une croissance excessive des cheveux, des sourcils épais, une micrognathie, une bouche tournée vers le bas, un hirsutisme

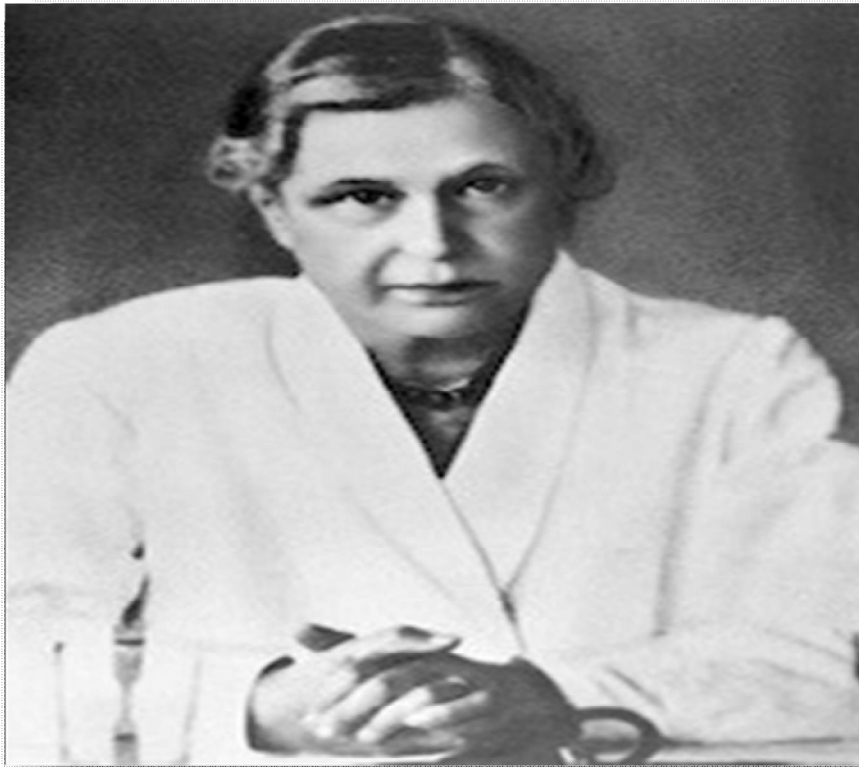


Figure 26:Dr. Cornelia Catharina de Lange 1871-1950

2. Physiopathologie :

Pour distribuer de manière égale le matériel génétique dans leur descendance, les cellules dupliquent leurs chromosomes en phase S du cycle cellulaire, reconnaissent le produit dupliqué en tant que chromatides sœurs, puis les ségrégent entre les deux cellules filles lors de la mitose. À la fin de la période de réplication, les chromatides dupliqués sont appariés sur toute leur longueur. Ce lien, appelé cohésion, assure leur identification en tant que chromatides sœurs.(31)

Les cohésines s'associent à l'ADN en phase G1. À ce stade, elles ne sont pas encore fonctionnelles. Elles doivent être activées lors de la phase d'établissement de la cohésion. Ceci a lieu en phase S lors du passage de la fourche de réplication. (32)

Le syndrome de Cornelia de Lange est un syndrome malformatif rare congénital d'expression variable, qui est dû à des mutations de gènes responsables de cette cohésion.

Dans environ 60 % des cas, il s'agit du gène NIPBL (5p13.2). D'autres gènes sont également impliqués : SMC1A (Xp11.22-p11.21), *HDAC8* (Xq13.1) associés à une forme de syndrome Cornelia de Lange liée à l'X, ainsi que SMC3 (10q25.2) et *RAD21* (8q24.11).

Dans la plupart des cas, le syndrome résulte de mutations spontanées.(30)

Une transmission familiale, selon un mode autosomique dominant, est parfois observée.

3. Diagnostique Clinique et Paraclinique

Le diagnostic peut être effectué à n'importe quel âge.

❖ à l'examen clinique

L'expression clinique du syndrome est variable avec une forme classique et une forme modérée.

Le SCL doit être suspecté chez les patients présentant les caractéristiques cliniques suivantes : (33)

➤ Aspect cranio-facial distinctif : (voir figure 12 ,13)

Il est souvent reconnaissable et comprend :

- Microcéphalie: périmètre crânien <2DS
- Synophrys : des sourcils arqués et confluent
- Les cils sont longs
- Arête nasale courte et narines antéversées
- Bouche aux coins tombants avec une lèvre supérieure très fine
- Une implantation basse des oreilles
- Une micrognathie
- Des petites dents très espacées



Figure 27:Image patient SCL :Aspect facial



Figure 28: Image Patient SCL : Aspect crânien

➤ **Le retard de croissance :**

Les patients atteints de SCL présente un petit poids et une petite taille dès la naissance puis ils grandissent suivant une courbe de croissance établie pour le syndrome.

➤ **Un retard psychomoteur :**

➤ **Anomalies des membres :**

Ces anomalies comprennent des graves défauts de réduction, voir une absence complète des avants bras ; on note aussi la présence de divers formes d'oligodactylie touchant principalement les extrémités supérieures,

Une atteinte phalangienne : clinodactylie du 5éme doigt avec premier MTP court entrainant un positionnement proximal du pouce .

Les bras et les jambes sont souvent courts.

➤ **Hypertrichose :**

Un cuir chevelu épais qui s'étend souvent sur les régions temporales et parfois sur le visage, les oreilles, le dos et les bras.

➤ **Des signes digestifs associés:**

Au cours des premières années les difficultés d'alimentation sont généralement importantes et souvent aggravées par un reflux gastro-œsophagien. Les anomalies du palais présentes chez un tiers des nourrissons peuvent aussi majorer ces difficultés et sont en général corrigées chirurgicalement dans la petite enfance.

➤ **Une scoliose :** Possible à l'âge adulte.

➤ **Une surdité, une myopie et une épilepsie :** peuvent être présentes.

➤ **Immunodéficience**

Une déficience en anticorps a été décrite chez plusieurs personnes atteintes de SCL, ce qui indique la nécessité d'un dépistage immunologique et de la prise en charge de l'immunodéficience chez les personnes affectées par une infection grave ou récurrente.

➤ **Une difficultés d'acquisition du langage**

➤ **Un troubles du comportement de type autistique**

Ce tableau regroupe les différents aspects et signes du SCL et leur pourcentage chez les patients atteints : (33)

Signes	% des patients présentant le signe
Synophrys	98%
Difficultés d'alimentation	>95%
Retard de croissance	>95%
Retard mental	>95%
petites mains/pieds	>90%
Microcéphalie	>90%
Cils longs	>90%
Lèvre supérieure très fine	>90%
Bouche aux coins tombants	>90%
Problèmes dentaires	>90%
Hypertrichose :	>80%
Surdité	80%
Micrognathie	80%
Reflux gastro-œsophagien	75%
Clinodactylie	70%
Ptosis	60%
comportement auto agressif	56%
Troubles de sommeil	50%
Scoliose	33%
Troubles cardiaques congénitaux	30%
Oligodactylie	25%

Tableau 4: Tableau regroupant les aspects et signes du SCL et leur pourcentage chez les patients atteints

Les caractéristiques et les fréquences sont largement dérivées de Jackson et al [1993], Kline et al [2018] et des références qui s'y rapportent.

❖ **Radiologie :**

Chez les personnes ne souffrant pas de réduction des membres, la présence d'un premier métacarpien court sur une radiographie simple entraînant un pouce placé de façon proximale peut être utile au diagnostic

Les anomalies radiologiques qui peuvent être aperçues : un retard de maturation osseuse, une microbrachycéphalie, anomalies thoraciques et réduction des angles acétabulaires

❖ **Diagnostic positif**

Il n'existe pas de critère unique pour établir un diagnostic définitif. La variabilité en est telle que seul un médecin familiarisé avec le syndrome peut l'évoquer (34)

Le diagnostic de SCL est établi chez un patient présentant les caractéristiques cliniques et radiologiques décrites ci-dessus et par l'identification, lors d'un test génétique moléculaire, d'un variant pathogène hétérozygote dans les gènes NIPBL, RAD21, SMC3 ou BRD4 ou d'un variant pathogène hémizygotique dans HDAC8 ou SMC1A. (33)

Les tests génétiques incluent une combinaison de tests ciblés sur les gènes (tests monogéniques en série ou panel multigénique) et des tests génomiques complets (séquençage de l'exome, exome array, séquençage du génome) en fonction du phénotype.

Étant donné que le phénotype du SCL peut être large, les personnes présentant les caractéristiques distinctives des gènes en cause sont susceptibles d'être diagnostiquées à l'aide d'un test ciblé sur les gènes, tandis que celles chez qui le diagnostic du SCL n'a pas été envisagé sont plus susceptibles d'être diagnostiquées à l'aide d'un test génomique.

- **Le conseil génétique**

Le conseil génétique est le processus qui consiste à fournir aux individus et aux familles des informations sur la nature, le mode d'hérédité et les implications des troubles génétiques afin de les aider à prendre des décisions médicales et personnelles éclairées.

Presque tous les cas du SCL sont sporadiques. Une transmission familiale avec un mode autosomique dominant est parfois observée.

Si une mutation est identifiée dans une famille, un test ADN est réalisé pour établir le diagnostic prénatal et doit être également proposé aux parents apparemment indemnes de la maladie en raison du risque de mosaïque germinale.(30)

Ainsi le moment optimal pour déterminer le risque génétique de survenue du SCL et de discuter la disponibilité des tests prénataux/préimplantatoires est avant la grossesse. (33)

4. Evolution et traitement de la maladie

Il n'existe pas de traitements curatifs pour SCL. Cependant, une prise en charge psychoéducatrice permet de stimuler mentalement l'enfant, et de l'aider à mieux communiquer avec son entourage.

Les aides et les accompagnements doivent être proposés le plus tôt possible après une évaluation spécifique de la situation, car les conséquences du SCL varient selon les personnes, leurs besoins, leurs attentes, leurs projets de vie et l'évolution de la maladie. Le suivi doit se faire de préférence en lien avec un centre de référence des anomalies du développement et des syndromes malformatifs. (30)

Des séances chez l'orthophoniste sont conseillées afin de développer chez

l'enfant des moyens de communication non-verbaux. Les consultations en pédopsychiatrie sont quelquefois nécessaires étant données les perturbations psychologiques dont peuvent souffrir ces enfants.

Un suivi médical régulier auprès d'un ophtalmologue et d'un ORL est évidemment nécessaire, pour éviter les risques de myopie et de surdité. Le reflux gastro-œsophagien nécessite une prise en charge spécifique comprenant souvent une gastrostomie et une intervention anti-reflux (fundoplicature de Niessen).

La prise en charge fait intervenir une équipe multidisciplinaire médicale dont la coordination est assurée par le généticien en lien avec le médecin traitant, et comporte une équipe de professionnels paramédicaux et sociaux. (30)

L'accompagnement des familles et de l'entourage est important pour améliorer l'environnement des personnes atteintes, maintenir leur autonomie et leur offrir la meilleure qualité de vie possible.

V. Recommandations pratiques de prise en charge

1. Arbre décisionnel devant retard statural et syndromes génétiques

<p>*Retard statural entre -2DS et -4DS</p> <p>**Retard statural sévère: inf à -4DS jusqu'à -7DS</p> <p>Enquête familiale, examen clinique, bilan malformatif orienté par la clinique: (échographie cardiaque, rénale, examen ORL, ophtalmologique, radiographies du squelette, imagerie cérébrale) Bilan génétique : caryotype, FISH, biologie moléculaire...</p>		
<p>Microcéphalie</p> <p>*Syndrome de cornelia de Lange</p> <p>*syndrome de Rubstein tayebi</p> <p>*cassures chromosomiques: Fanconi , Bloom</p> <p> ** Syndrome de Seckel</p> <p> **MOPD Type I, Type II, Type III</p>	<p>Périmètre cranien conservé:</p> <p>*Syndrome de Noonan</p> <p>*Syndrome de Silver Russel</p> <p>*Syndrome 3M</p> <p>*Syndrome MULIBREY</p> <p>*Syndrome d'Aarskog</p>	<p>Macrocéphalie:</p> <p>maladies osseuses constitutionnelles:</p> <p>ostéochondrodysplasie:</p> <p>*achondroplasie</p>

Figure 29: Algorithme Conduite diagnostique devant le retard statural avec anomalies du développement d'origine génétique :

2. Modalités de prise en charge : Achondroplasie

Les algorithmes ci-dessous résume les modalités de PEC diagnostique thérapeutique et évolutive de l'achondroplasie.

Algorithme de la PEC diagnostique, thérapeutique et évolutive de l'enfant atteint d'achondroplasie

Diagnostic positif



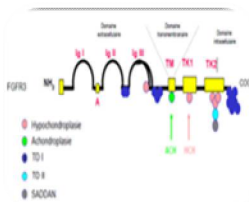
Caractéristiques phénotypiques:

Nanisme micromélique, macrocéphalie, ensellure nasale marquée, taille définitive entre 1m20 et 1m30, développement intellectuel normal



Caractéristiques Radiologiques:

Aspect trapu des os, éversion brusque de la région métaphysaire, asymétrie des condyles fémoraux, toits des cotyles horizontaux, distances interpédiculaires des dernières vertèbres lombaires réduits, pédicules courts sur le profil, bord postérieur du corps vertébral concave



Caractéristiques génétiques:

Mutation au codon 380 du gène FGFR3

Prise en charge thérapeutique

* Dès la 1ère année:

Kinésithérapie musculaire dorsale: prévention du flessum de hanche

* **PEC orthopédique: varus des MI**

* **PEC ORL , neurochirurgicale si hydrocéphalie ou compression médullaire**

* **PEC Nutritionnelle et psychologique**

* **Ergothérapie**

Evolution et pronostic

Complications neurologiques:

Trouble de circulation du LCR, discrète hydrocéphalie, Hypotonie

(IRM Cérébrale et médullaire : rétrécissement du trou occipital)

Etroitesse du canal rachidien à l'âge adulte: paresthésie, périmètre de marche réduit + troubles sphinctériens

Complications respiratoires: *Difficultés respiratoires:

Apnées du sommeil par Réduction des VAS, Etroitesse du thorax et Compression médullaire

Complications ORL: Otites Séreuses

Complications orthopédiques: Cyphose dorsale, flessum de la hanche responsable de l'hyperlordose, varus des membres inférieures par laxité du genou et inégalités de croissance entre tibia et péroné

Autres complications: Obésité, problèmes psychologiques

3. Modalités de prise en charge : Sd de Cornelia de Lange

Les algorithmes ci-dessous résument les modalités de PEC diagnostique thérapeutique et évolutive du syndrome de Cornelia de Lange.

Algorithme de PEC diagnostique, thérapeutique et évolutive de l'enfant atteint du syndrome de Cornelia de Lange

Diagnostic positif: Aspect facial typique



Caractéristiques phénotypiques:

Dysmorphie faciale : Microcéphalie, sourcils arqués, étage moyen du visage plat, philtrum long, lèvres supérieures fines, palis ogival, fente palatine muqueuse, micrognathie, oreilles bas implantés, cou court, hirsutisme

Retard statural, anomalies réductionnelles des membres supérieures, retard psychomoteur, déficience intellectuelle, épilepsie, trouble psychiatrique



Bilan paraclinique:

*Imagerie médicale:

-Imagerie cérébrale: Dilatation ventriculaire, atrophie de la substance blanche, hypoplasie des noyaux gris centraux et du vermix cérébelleux

-RX: ectrodactylie, oligodactylie, Echo coeur: CIV, CIA

-Echographie Abdominale: Anomalies rénales

* EEG

Caractéristiques génétiques:

60% des cas: Gène NIPBL (5p13.2)

Autres: SMCIA (Xp11.22-p11.21), HDAC8 (Xq13.1)

Prise en charge thérapeutique

Dés la 1^{ère} année:

PEC des pathologies associées: RGO, Scoliose , des cardiopathies congénitales

PEC ORL et PEA , ophtalmologique, neurologique.....

PEC Nutritionnelle et psychologique

PEC en psychomotricité, en orthophonie

Ergothérapie

Evolution et pronostic: pathologies associées

* **Neurologiques:** épilepsies, troubles psychiatriques: automutilation, autisme

* **Digestives:** RGO

* **Respiratoires:** pneumopathies d'inhalation : cause de décès

Ohtalmologiques: myopies, blépharite, microcornées, pigmentations papillaires

ORL: Otites moyennes aiguës, surdité de perception et de transmission

Orthopédiques: scoliose , LCH, retard de maturation osseuse

Anomalies des organes génitaux: Cryptorchidie, micropénis, hypospadias

chirurgicales: Volvulus , sténose du pylore

Problèmes psychologiques et psychiatriques

Conseil génétique: prudent si parents sains



Conclusion



Le retard statural est un motif fréquent en consultation de pédiatrie.

Les étiologies d'origine génétiques, bien qu'elles sont mieux connues grâce au développement des études génétiques et de biologie moléculaire, elles soulèvent plusieurs difficultés dans la conduite diagnostique, étiologique, thérapeutique et évolutive durant notre pratique quotidienne.

Ce travail a souligné, à la lumière des données de la littérature médicale et à travers les cas recensés d'achondroplasie et du syndrome de Cornelia de Lange, dont le diagnostic est essentiellement clinique et radiologique, les points suivants :

*Pour l'achondroplasie : c'est la plus fréquente des chondrodysplasies, c'est un nanisme micromélique avec macrocéphalie, compatible avec une vie sociale et un développement intellectuel normal mais entraîne un handicap moteur, des déformations à dépiter et traiter précocement. Une prise en charge multidisciplinaire est essentielle pour prévenir les complications secondaires notamment orthopédiques et psychologiques.

* Quant au syndrome de Cornélia de Lange : il est caractérisé par un faciès typique : sourcils arqués, synophris, implantation basse des cheveux, philtrum long, hirsutisme (visage, dos et extrémités), microcéphalie, les anomalies des extrémités surtout aux membres supérieures, le retard des acquisitions psychomotrices et une déficience intellectuelle avec parfois des troubles de comportement, l'épilepsie et difficultés d'alimentation suite au reflux gastro-œsophagien sont fréquentes.

La prise en charge médicale est basée sur l'apport hypercalorique, le traitement anti-reflux.

Enfin, bien qu'aucune thérapie curative n'est disponible pour ces affections, la prise en charge de ces affections est multidisciplinaire en vue d'assurer les mesures préventives appropriées.



Résumés



Résumé

Titre: Retard statural et anomalies du développement d'origine génétique chez l'enfant : Achondroplasie et syndrome de Cornelia de Lange

Auteur: OUMA Ayoub

Rapporteur : Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmaa

Mot clefs: Retard statural, Anomalies de développement, Achondroplasie, Syndrome de Cornelia de Lange.

Introduction: Le retard statural constitue une cause fréquente de la consultation en pédiatrie, les pathologies endocriniennes osseuses et génétiques représentent les principales étiologies du retard de croissance.

Le but de ce travail est de décrire, à la lumière des observations d'enfants atteints de retard statural et anomalies de développement génétiques à type d'achondroplasie et du syndrome de Cornelia de Lange, les caractéristiques épidémiologiques, étiopathogéniques, génétiques, cliniques et paracliniques ainsi que les particularités thérapeutiques et évolutives de ces affections .

Matériels et méthodes: étude descriptive rétrospective portant sur 6 cas au sein de l'unité de dysmorphologie et anomalies de développement du service de pédiatrie P2 à l'hôpital des enfants de Rabat, sur une période de 05 ans du 2015 au 2021. Les patients inclus dans cette étude présentaient tous un retard statural d'origine constitutionnel secondaire à deux pathologies à savoir : l'achondroplasie, et le syndrome de Cornelia de Lange.

Résultats:

L'âge des enfants suivis variait entre 7 mois et 3ans 2mois.

L'examen clinique a révélé chez tous nos patients un retard statural associé :

- Chez les 3 cas d'achondroplasie à une dysmorphie faciale et une macrocraînie, sans altération intellectuelle.
- Chez les 3 cas de syndrome de Cornelia de Lange à une dysmorphie faciale, une microcéphalie, avec retard psychomoteur

Les auteurs soulignent l'importance d'une prise en charge précoce de ces affections pourvoyeuses d'une morbidité et d'une mortalité lourdes.

L'orientation rapide vers des soins spécialisés offre à ces enfants atteints de retard statural et dysmorphie les meilleures chances d'obtenir un diagnostic, une prise en charge thérapeutique adéquate.

Abstract

Title: Short stature and genetic developmental abnormalities in children: Achondroplasia, Cornelia de Lange Syndrome

Author: OUMA Ayoub

Rapporteur :Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmaa

Key words: Short stature, Developmental abnormalities, Achondroplasia, Cornelia de Lange syndrome

Introduction: Short Stature is a frequent cause of pediatrics consultation, endocrine, skeletal and genetic pathologies represent the main etiologies of growth retardation.

In the light of children's observations with short stature and developmental abnormalities, this work aims to describe the epidemiological etiopathogenic, clinical and paraclinical characteristics as well as the genetic and evolutionary particularities of these conditions.

Materials and methods: This is a retrospective descriptive study of 6 cases treated in the unit of dysmorphology and developmental abnormalities of the pediatric department P2 at the children's hospital of Rabat, over a period of 05 years from 2016 to 2021. The patients included in this study all had a constitutional short stature associated to Achondroplasia, or Cornelia de Lange syndrome.

Results: The analysis of the 6 observations identified in our work revealed the following data:

The age of the children followed varied between 7 months and 3 years 2 months.

The clinical examination revealed in all our patients a short stature associated:

- In the 3 cases of achondroplasia to a characteristic facial dysmorphia and macrocrania, without intellectual alteration.
- In the 3 cases of Cornelia de Lange syndrome to a typical facial dysmorphia and microcephaly, with psychomotor delay

Through these observations and data from the medical literature, the authors point out the importance of early management of these conditions that cause high morbidity and mortality.

Indeed, early referral to specialized care offers these children with short stature and dysmorphia the best chance for diagnosis, treatment and appropriate clinical improvement.

ملخص

العنوان: تأخر القامة و اضطرابات النمو الجينية عند الأطفال: القزامة ومتلازمة كورنيليا دي لانج

المؤلف: أوما أيوب

المقرر: أمضغري علوي أسماء

الكلمات الأساسية: تأخر القامة، اضطرابات النمو ، القزامة ، متلازمة كورنيليا دي لانج

مقدمة: يعد تأخر القامة سببًا شائعًا لاستشارة طب الأطفال ، وتمثل أمراض الغدد وأمراض العظام والأمراض الوراثية المسببات الرئيسية لتأخر النمو.

الهدف من هذا العمل <من خلال ملاحظة الأطفال الذين يعانون من تأخر القامة و اضطرابات النمو الجينية> هو وصف الخصائص الوبائية ، السريرية و شبه السريرية بالإضافة إلى الخصائص الوراثية والتطورية لهذه الحالات

المواد والأساليب: هذه دراسة وصفية بأثر رجعي لـ 6 حالات تم علاجها في وحدة التشوهات الخلقية و اضطرابات النمو بقسم الأطفال P2 في مستشفى الأطفال بالرباط على مدى 5 سنوات 2016 إلى 2021. أظهر جميع المرضى المشمولين في هذه الدراسة تأخرًا في القامة ناتجًا عن القزامة ، متلازمة كورنيليا دي لانج.

النتائج: كشف تحليل الملاحظات الـ 6 التي تم تحديدها في عملنا عن البيانات التالية :

عمر المرضى يتراوح بين 7 أشهر و 3 سنوات 2 أشهر.

تواجد تأخر القامة من خلال أختبار السريري لكل المرضى مصحوب ب :

- في 3 حالات القزامة تشوه وجهي مميز و ارتفاع في محيط الجمجمة ، دون إعاقة ذهنية
- في 3 حالات من متلازمة كورنيليا دي لانج تشوه الوجه نموذجي وصغر الرأس ، مع تأخر حركي و إعاقة ذهنية من خلال هذه الملاحظات والبيانات المأخوذة من الأدبيات الطبية ، يؤكد المؤلفون على أهمية التدبير المبكر لهذه الحالات التي تشكل وبشدة مصدرًا للمرضة والوفيات .

وبالفعل ، فإن الإحالة السريعة إلى الرعاية المتخصصة تقدم لهؤلاء الأطفال، الذين يعانون من تأخر القامة وخلل في الجسم، أفضل الفرص للحصول على التشخيص والعلاج والتحسين السريري المناسب.



Bibliographie



- [1] PatrikEdery, Syndromes génétiques avec retard statural, chapitre 6 in Syndromes dysmorphiques, édition DOIN, progrès en pédiatrie, 2013
- [2] Pr François Feillet, Service de médecine infantile I, hôpital d'Enfants, CHU Brabois, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, LA REVUE DU PRATICIEN / 2005 : 55
- [3] Université Médicale Virtuelle Francophone ; Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM), Item 36 : Retard de croissance staturo-pondérale
- [4] Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, Ann Pediatr Endocrinol Metab.2015 Mar; 20(1): 34–39. doi: 10.6065/apem.2015.20.1.34
- [5] Kim JBYoo HW, J Korean Soc Pediatr Endocrinol. 1997 Mar;2(1):1-9, Etiological Classifications of Children with Chief Complaint of Short Stature
- [6] Rabbani, M. W., Khan, W. I., Afzal, A. B., & Rabbani, W. (2012). Causes of short stature identified in children presenting at a tertiary care hospital in Multan Pakistan. Pakistan Journal of Medical Sciences, 29(1). doi:10.12669/pjms.291.2688
- [7-8] Wit, J. M., Oostdijk, W., Losekoot, M., van Duyvenvoorde, H. A., Ruivenkamp, C. A. L., & Kant, S. G. (2015). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Novel genetic causes of short stature. European Journal of Endocrinology, 174(4), R145–R173. doi:10.1530/eje-15-0937

- [9] Université Médicale Virtuelle Francophone ; Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM), Item 36 : Retard de croissance staturo-pondérale P:2
- [10] Wit, J. M., Oostdijk, W., Losekoot, M., van Duyvenvoorde, H. A., Ruivenkamp, C. A. L., & Kant, S. G. (2015). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Novel genetic causes of short stature. *European Journal of Endocrinology*, 174(4), R145–R173. doi:10.1530/eje-15-0937
- [11-12-18] Baujat, G., Legeai-Mallet, L., Finidori, G., Cormier-Daire, V., & Le Merrer, M. (2008). *Achondroplasia. Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 22(1), 3–18. doi:10.1016/j.berh.2007.12.008
- [13] Maroteaux P. (1988) *Achondroplasia — A Clinician's Viewpoint*. In: Nicoletti B., Kopits S.E., Ascani E., McKusick V.A., Dryburgh S.C. (eds) *Human Achondroplasia. Basic Life Sciences*, vol 48. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-8712-1_4
- [15] Baujat, G., Legeai-Mallet, L., Finidori, G., Cormier-Daire, V., & Le Merrer, M. (2008). *Achondroplasia. Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 22(1), 3–18. doi:10.1016/j.berh.2007.12.008
- [14-16] Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, Kaitila I, McIntosh I, Francomano CA. *Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3*. *Am J Hum Genet* 1995 ;56/2 :368-373

- [17] Mesoraca A, Pilu G, Perolo A et al. *Ultrasound and molecular mid-trimester prenatal diagnosis of de novo achondroplasia. Prenatal Diagnosis* 1996;16:764–768
- [19] Langer LO, Baumann PA, Gorlin RJ. *Achondroplasia. Am J Roentgenol.* 1967;100:12–26.
- [20] Shelmerdine SC, Brittain H, Arthurs OJ, Calder AD. *Achondroplasia: really rhizomelic? Am J Med Genet A.* 2016;170:2039–43.
- [21] Pauli RM. – *Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet J Rare Dis.* 2019 3;14(1):1
- [22] Pauli RM, Breed A, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. *Prevention of fixed, angular kyphosis in achondroplasia. J Pediatr Orthop.* 1997;17:726–33
- [23] Matthieu Thimmesch, Olivier Bouchain, Silvia Schröder, Adrienne Henrotaux, Frédéric Lebrun, *PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE L'ACHONDROPLASIE CHEZ L'ENFANT. PAEDIATRICA Vol. 32 / 1-2021*
- [24] Reynolds KK, Modaff P, Pauli RM. *Absence of correlation between infantile hypotonia and foramen magnum size in achondroplasia. Am J Med Genet.* 2001;101:40–5
- [25] Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. *Mortality in achondroplasia. Am J Hum Genet.* 1987;41:454–64

- [26] Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:2502–11.
- [27] Yang SS, Corbett DP, Brough AJ, Heidelberger KP, Bernstein J. Upper cervical myelopathy in achondroplasia. *Am J Clin Pathol*. 1977;68:68–72.
- [28] Leena Verma, Sidhi Passi, and Krishan Gauba, Department of Pedodontics, Dr. H.S.J. Institute of Dental Sciences and Research, Chandigarh, India, doi: 10.4103/0976-237X.76399, PMID: 22114436
- [29] Yamamoto K, Horiuchi K, Uemura K, Shohara E, Okada Y, Sugimura M, Yoshioka A *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1987 Aug; 16(4):484-91
- [30] hazy by handicap international; fiches médicales ; le syndrome de Cornelia de Lange ; hazy.org.
- [31] Dorée M. Le déclenchement de la mitose chez les eucaryotes supérieurs. *Med Sci (Paris)* 2003; 19 : 299–307 [Google Scholar]
- [32] Michel B, Baldacci G. Réplication (lexique). *Med Sci (Paris)* 1998; 14 : 1422–7. [Google Scholar]
- [33] Matthew A Deardorff, MD, PhD, Sarah E Noon, MS, and Ian D Krantz, MD. University of Washington, Seattle, October 15, 2020. Bookshelf ID: NBK1104 PMID: 20301283
- [34] Nabil Mathlouthi, Mohamed Amine Jellouli, Riadh Ben Temime, Tahar Makhoulouf, Masmoudi Aida, Gaigi-Siala Soumeiya, Leila Attia, Abdellatif Chachia, *La Tunisie Médicale* - 2012 ; Vol 90 (n°06) : 491 - 492

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:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 221

سنة : 2021

تأخر القامة و اضطرابات النمو الجينية عند الأطفال: القرامة ومتلازمة كورنيليادي لانج بصدد 6 حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

السيد أيوب أوما

المزاداد في 02 أبريل 1996 بشفشاون

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : تأخر القامة؛ اضطرابات النمو الجينية؛ القرامة؛
متلازمة كورنيليادي لانج

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

مشرفة

السيدة أسماء مدغري علوي

أستاذة في طب الأطفال

عضوة

السيدة لطيفة الشاط

أستاذة في طب الأشعة

عضوة

السيدة زينب إيمان

أستاذة في طب الأطفال