

UNIVERSITE MOHAMMED V-SUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT

ANNEE : 2011

THESE N° : 28

La Maladie du Cri du Chat :
À propos d'un cas et revue de la littérature

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

Par

Melle MOUGUELIS AMALE

Née le 16 juin 1985 à Khemisset

**Pour l'Obtention du
Doctorat en Médecine**

Mots clés : Maladie du cri du chat, délétion 5p, 5p-.

JURY

Mme. B. S. BENJELLOUN DAKHAMA

Professeur de Pédiatrie

Mr. O. CHOKAIRI

Professeur d'Histologie Embryologie

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Mr. A. RAGALA

Professeur de Gynécologie Obstétrique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

"مِنْ أَجْلِ ذَلِكَ كَتَبْنَا عَلَى بَنِي
إِسْرَائِيلَ أَنَّهُ مَنْ قَتَلَ نَفْسًا
بِغَيْرِ نَفْسٍ أَوْ فَسَادٍ فِي الْأَرْضِ
فَكَأَنَّمَا قَتَلَ النَّاسَ جَمِيعًا وَمَنْ
أَحْيَاهَا فَكَأَنَّمَا أَحْيَا النَّاسَ
جَمِيعًا

وَلَقَدْ جَاءَتْهُمْ رُسُلُنَا
بِالْبَيِّنَاتِ ثُمَّ إِنَّ كَثِيرًا
مِّنْهُمْ بَعْدَ ذَلِكَ فِي الْأَرْضِ
لَمُسْرِفُونَ"

صدق الله
العظيم

سورة المائدة، الآية 32



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hamed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*	Pneumo-phtisiologie
17. Pr. BALAFREJ Amina	Pédiatrie
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia	Rhumatologie
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine	Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*	Neurochirurgie
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
25. Pr. NAJI M'Barek *	Immuno-Hématologie
26. Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
28. Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
30. Pr. IHRAI Hssain *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
31. Pr. IRAQI Ghali	Pneumo-phtisiologie
32. Pr. KZADRI Mohamed	Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali	Radiologie
34. Pr. AMMAR Fanid	Pathologie Chirurgicale
35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE	Gastro-Entérologie
36. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
37. Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*	Chimie-Toxicologie Expertise
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
41. Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
42. Pr. OHAYON Victor*	Médecine Interne
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
45. Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
46. Pr. FAIK Mohamed	Urologie
47. Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
48. Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
50. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54. Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH	Pédiatrique
56. Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne

57. Pr. HACHIMI Mohamed
58. Pr. KHARBACH Aïcha
59. Pr. MANSOURI Fatima
60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
61. Pr. SEDRATI Omar*
62. Pr. TAZI Saoud Anas

Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
64. Pr. ATMANI Mohamed*
65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
70. Pr. BENSOUA Yahia
71. Pr. BERRAHO Amina
72. Pr. BEZZAD Rachid
73. Pr. CHABRAOUI Layachi
74. Pr. CHANA El Houssaine*
75. Pr. CHERRAH Yahia
76. Pr. CHOKAIRI Omar
77. Pr. FAJRI Ahmed*
78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
79. Pr. KHATTAB Mohamed
80. Pr. NEJMI Maati
81. Pr. OUAAALINE Mohammed*
82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
103. Pr. BENJAFFAR Noureddine
104. Pr. BENJELLOUN Samir

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale

105.Pr. BEN RAIS Nozha
 106.Pr. CAOUI Malika
 107.Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 108.Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
 109.Pr. EL AOUDAD Rajae
 110.Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 111.Pr. EL HASSANI My Rachid
 112.Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
 113.Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
 114.Pr. ERROUGANI Abdelkader
 115.Pr. ESSAKALI Malika
 116.Pr. ETTAYEBI Fouad
 117.Pr. HADRI Larbi*
 118.Pr. HASSAM Badredine
 119.Pr. IFRINE Lahssan
 120.Pr. JELTHI Ahmed
 121.Pr. MAHFOUD Mustapha
 122.Pr. MOUDENE Ahmed*
 123.Pr. OULBACHA Said
 124.Pr. RHRAB Brahim
 125.Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
 126.Pr. SLAOUI Anas

Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127.Pr. ABBAR Mohamed*
 128.Pr. ABDELHAK M'barek
 129.Pr. BELAIDI Halima
 130.Pr. BRAHMI Rida Slimane
 131.Pr. BENTAHILA Abdelali
 132.Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 133.Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 134.Pr. CHAMI Ilham
 135.Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 136.Pr. EL ABBADI Najia
 137.Pr. HANINE Ahmed*
 138.Pr. JALIL Abdelouahed
 139.Pr. LAKHDAR Amina
 140.Pr. MOUANE Nezha

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

141.Pr. ABOUQUAL Redouane
 142.Pr. AMRAOUI Mohamed
 143.Pr. BAIDADA Abdelaziz
 144.Pr. BARGACH Samir
 145.Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
 146.Pr. BENAZZOUEZ Mustapha
 147.Pr. CHAARI Jilali*
 148.Pr. DIMOU M'barek*
 149.Pr. DRISSE KAMILI Mohammed Nordine*
 150.Pr. EL MESNAOUI Abbes
 151.Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 152.Pr. FERHATI Driss
 153.Pr. HASSOUNI Fadil
 154.Pr. HDA Abdelhamid*

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie

155.Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 156.Pr. IBRAHIMY Wafaa
 157.Pr. MANSOURI Aziz
 158.Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 159.Pr. RZIN Abdelkader*
 160.Pr. SEFIANI Abdelaziz
 161.Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

162.Pr. AMIL Touriya*
 163.Pr. BELKACEM Rachid
 164.Pr. BELMAHI Amin
 165.Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 166.Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 167.Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 168.Pr. GAOUZI Ahmed
 169.Pr. MAHFOUDI M'barek*
 170.Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 171.Pr. MOHAMMADI Mohamed
 172.Pr. MOULINE Soumaya
 173.Pr. OUADGHIRI Mohamed
 174.Pr. OUZEDDOUN Naima
 175.Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

176.Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 177.Pr. BEN AMAR Abdesselem
 178.Pr. BEN SLIMANE Lounis
 179.Pr. BIROUK Nazha
 180.Pr. BOULAICH Mohamed
 181.Pr. CHAOUIR Souad*
 182.Pr. DERRAZ Said
 183.Pr. ERREIMI Naima
 184.Pr. FELLAT Nadia
 185.Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 186.Pr. HAIMEUR Charki*
 187.Pr. KANOUNI NAWAL
 188.Pr. KOUTANI Abdellatif
 189.Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 190.Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 191.Pr. NAZI M'barek*
 192.Pr. OUAHABI Hamid*
 193.Pr. SAFI Lahcen*
 194.Pr. TAOUFIQ Jallal
 195.Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196.Pr. AFIFI RAJAA
 197.Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 198.Pr. ALOUANE Mohammed*
 199.Pr. BENOMAR ALI
 200.Pr. BOUGTAB Abdesslam
 201.Pr. ER RIHANI Hassan
 202.Pr. EZZAITOUNI Fatima

Gastro-Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie

203.Pr. KABBAJ Najat
204.Pr. LAZRAK Khalid (M)

Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205.Pr. BENKIRANE Majid*
206.Pr. KHATOURI ALI*
207.Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208.Pr. ABID Ahmed*
209.Pr. AIT OUMAR Hassan
210.Pr. BENCHERIF My Zahid
211.Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
212.Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
213.Pr. CHAOUI Zineb
214.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
215.Pr. ECHARRAB El Mahjoub
216.Pr. EL FTOUH Mustapha
217.Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
218.Pr. EL OTMANYAzzedine
219.Pr. GHANNAM Rachid
220.Pr. HAMMANI Lahcen
221.Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
222.Pr. ISMAILI Hassane*
223.Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
224.Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
225.Pr. TACHINANTE Rajae
226.Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

227.Pr. AIDI Saadia
228.Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229.Pr. AJANA Fatima Zohra
230.Pr. BENAMR Said
231.Pr. BENCHEKROUN Nabiha
232.Pr. CHERTI Mohammed
233.Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
234.Pr. EL HASSANI Amine
235.Pr. EL IDGHIRI Hassan
236.Pr. EL KHADER Khalid
237.Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238.Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
239.Pr. HSSAIDA Rachid*
240.Pr. LACHKAR Azzouz
241.Pr. LAHLOU Abdou
242.Pr. MAFTAH Mohamed*
243.Pr. MAHASSINI Najat
244.Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
245.Pr. NASSIH Mohamed*
246.Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

247.Pr. ABABOU Adil
248.Pr. AOUAD Aicha

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie

249.Pr. BALKHI Hicham*
 250.Pr. BELMEKKI Mohammed
 251.Pr. BENABDELJIL Maria
 252.Pr. BENAMAR Loubna
 253.Pr. BENAMOR Jouda
 254.Pr. BENELBARHDADI Imane
 255.Pr. BENNANI Rajae
 256.Pr. BENOUACHANE Thami
 257.Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258.Pr. BERRADA Rachid
 259.Pr. BEZZA Ahmed*
 260.Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med Larbi
 261.Pr. BOUHOUC Rachida
 262.Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263.Pr. CHAT Latifa
 264.Pr. CHELLAOUI Mounia
 265.Pr. DAALI Mustapha*
 266.Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 267.Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268.Pr. EL HIJRI Ahmed
 269.Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270.Pr. EL MADHI Tarik
 271.Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272.Pr. EL OUNANI Mohamed
 273.Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274.Pr. ETTAIR Said
 275.Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276.Pr. GOURINDA Hassan
 277.Pr. HRORA Abdelmalek
 278.Pr. KABBAJ Saad
 279.Pr. KABIRI EL Hassane*
 280.Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281.Pr. LEKEHAL Brahim
 282.Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283.Pr. MEDARHRI Jalil
 284.Pr. MIKDAME Mohammed*
 285.Pr. MOHSINE Raouf
 286.Pr. NABIL Samira
 287.Pr. NOUINI Yassine
 288.Pr. OUALIM Zouhir*
 289.Pr. SABBAB Farid
 290.Pr. SEFIANI Yasser
 291.Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 292.Pr. TAZI MOUKHA Karim

Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

293.Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 294.Pr. AMEUR Ahmed *
 295.Pr. AMRI Rachida
 296.Pr. AOURARH Aziz*
 297.Pr. BAMOU Youssef *
 298.Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 299.Pr. BENBOUAZZA Karima
 300.Pr. BENZEKRI Laila

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie

301.Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 302.Pr. BERNOUSSI Zakiya
 303.Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 304.Pr. CHOHO Abdelkrim *
 305.Pr. CHKIRATE Bouchra
 306.Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 307.Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 308.Pr. EL BARNOUSSI Leila
 309.Pr. EL HAOURI Mohamed *
 310.Pr. EL MANSARI Omar*
 311.Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 312.Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 313.Pr. HADDOUR Leila
 314.Pr. HAJJI Zakia
 315.Pr. IKEN Ali
 316.Pr. ISMAEL Farid
 317.Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 318.Pr. KRIOULE Yamina
 319.Pr. LAGHMARI Mina
 320.Pr. MABROUK Hfid*
 321.Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 322.Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 323.Pr. MOUSTAINE My Rachid
 324.Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 325.Pr. OUJILAL Abdelilah
 326.Pr. RACHID Khalid *
 327.Pr. RAISS Mohamed
 328.Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 329.Pr. RHOUE Hakima
 330.Pr. SIAH Samir *
 331.Pr. THIMOU Amal
 332.Pr. ZENTAR Aziz*
 333.Pr. ZRARA Ibtisam*

Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334.Pr. ABDELLAH El Hassan
 335.Pr. AMRANI Mariam
 336.Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 337.Pr. BENKIRANE Ahmed*
 338.Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339.Pr. BOUGHLEME Mohamed*
 340.Pr. BOULAADAS Malik
 341.Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342.Pr. CHAGAR Belkacem*
 343.Pr. CHERRADI Nadia
 344.Pr. EL FENNI Jamal*
 345.Pr. EL HANCHI ZAKI
 346.Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347.Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348.Pr. HACHI Hafid
 349.Pr. JABOUIRIK Fatima
 350.Pr. KARMANE Abdelouahed

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie

351.Pr. KHABOUZE Samira
 352.Pr. KHARMAZ Mohamed
 353.Pr. LEZREK Mohammed*
 354.Pr. MOUGHIL Said
 355.Pr. NAOUMI Asmae*
 356.Pr. SAADI Nozha
 357.Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358.Pr. TARIB Abdelilah*
 359.Pr. TIJAMI Fouad
 360.Pr. ZARZUR Jamila

Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

361.Pr. ABBASSI Abdellah
 362.Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363.Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364.Pr. ALLALI Fadoua
 365.Pr. AMAR Yamama
 366.Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367.Pr. AZIZ Nouredine*
 368.Pr. BAHIRI Rachid
 369.Pr. BARKAT Amina
 370.Pr. BENHALIMA Hanane
 371.Pr. BENHARBIT Mohamed
 372.Pr. BENYASS Aatif
 373.Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 374.Pr. BOUKLATA Salwa
 375.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376.Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377.Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 378.Pr. HAJJI Leila
 379.Pr. HESSISSEN Leila
 380.Pr. JIDAL Mohamed*
 381.Pr. KARIM Abdelouahed
 382.Pr. KENDOUCI Mohamed*
 383.Pr. LAAROUSSI Mohamed
 384.Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385.Pr. NIAMANE Radouane*
 386.Pr. RAGALA Abdelhak
 387.Pr. SBIHI Souad
 388.Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 389.Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique

434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiham
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOU SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Moncef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale

485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHER Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie

Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* Enseignants Militaires

Dédicaces



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il
faut...*

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

l'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse ...



A mon très cher père, MOHAMMED

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites.

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études.

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être.

Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.

Puisse Dieu te garder et te procurer santé et longue vie.





A ma merveilleuse mère, SAIDA

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection.

A toi maman, je dédie ce travail, que sans ton soutien, ton amour, n'aurait pu voir le jour.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien moral au long de mes études.

Veillez trouver, chère mère, dans ce travail le fruit de ton dévouement et de tes sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour.

Puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie et te procurer longue vie.





A mes chers frères AMINE et YOUSSEF

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.





titre posthume je dédie cette thèse

*à mes grands-parents maternels, à mon grand-père paternel,
et à mon arrière-grand-mère.*

*J'aurai tant aimé que vous soyez présents aujourd'hui.
Que Dieu ait vos âmes et vous accueille dans son paradis en vous
entourant sa clémence et de sa sainte miséricorde.*





A toute ma famille

Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon affection indéfectible.

Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.





A mes très chers amis

*Amal, Fatima, Fatima zahra, Salssabile, Kamal, Youssouf,
Ilham, Siham, Tarek, Salma, Siham, safae, nouama et tous
ceux que j'ai omis de citer*

*Veillez percevoir à travers ce travail, l'expression de ma
profonde affection et énorme respect.*

*Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite
beaucoup de bonheur dans votre vie.*



Remerciements



*A notre Maître et Président de thèse Madame le
Professeur BENJELLOUN DAKHAMA
Badr.Sououd
Professeur DE Pédiatrie*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de
juger notre thèse.*

*Votre compétence, votre rigueur et vos qualités
humaines ont suscité en nous une grande admiration.*

*Veuillez accepter Maîtresse, l'assurance de mon
estime et de mon profond respect.*



À notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur CHOKAIRI OMAR
Professeur d'Histologie Embryologie

J'ai été touchée par l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé, et par la manière avec laquelle vous m'avez guidée par vos précieux conseils.

Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines ont suscité en moi une grande admiration et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Permettez-moi, cher maître, en la circonstance de vous exprimer ma profonde reconnaissance et mes chaleureux remerciements



À notre maître et juge de thèse

Madame le professeur JABOVIRIK FATIMA

Professeur de PEDIATRIE

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi
les membres de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration
pour vos qualités d'enseignant et votre compétence.*



A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur RAGALA ABÉDELHAK
Professeur de Gynécologie Obstétrique

Vous avez accepté avec grande amabilité de juger ce travail.

Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer.

Cher Maître, nos sincères remerciements et notre profonde reconnaissance.



SOMMAIRE

I- INTRODUCTION	1
II- MATERIEL ET METHODES.....	4
III-RESULTATS.....	7
IV-DISCUSSION.....	11
A- DEFINITION.....	12
B- HISTORIQUE.....	13
C- EPIDEMIOLOGIE.....	14
✓ <i>La fréquence</i>	
✓ <i>Les Facteurs de risque</i>	
✓ <i>Le sex-ratio</i>	
D- RAPPEL GENETIQUE.....	15
1- Structure et organisation des chromosomes.....	15
2- Anomalies chromosomiques.....	19
a- De nombre	
b- De structure	
3- Techniques utilisées pour mettre en évidence les anomalies chromosomiques.....	27
<u>a)-Cytogénétique classique</u>	
<u>b)-Cytogénétique moléculaire</u>	

E- DIAGNOSTIQUE POSITIF	32
I. Diagnostic Post natal	32
1)- <i>LA CLINIQUE</i>	<i>32</i>
➤ <i>La dysmorphie crânio-faciale.....</i>	<i>32</i>
➤ <i>Le cri.....</i>	<i>37</i>
➤ <i>Le retard mental et physique</i>	<i>38</i>
➤ <i>LES MALFORMATIONS ASSOCIEES</i>	<i>45</i>
▪ <i>Cardio-vasculaires</i>	
▪ <i>Cardio-vasculaires</i>	
▪ <i>Orthopédiques</i>	
▪ <i>Uro-génitales</i>	
▪ <i>Ophtalmiques</i>	
▪ <i>Divers</i>	
2)- <i>LES DERMATOGLYPHES</i>	<i>49</i>
3)- <i>LA BIOLOGIE.....</i>	<i>53</i>
4)- <i>CYTOGENETIQUE ET MALADIE DU CRI DU CHAT.....</i>	<i>53</i>
❖ <i>La délétion</i>	
❖ <i>L'origine parentale de la délétion « de novo »</i>	
5)- <i>BIOLOGIE Moléculaire</i>	<i>59</i>
❖ <i>La région critique de la maladie du cri du chat</i>	
❖ <i>La corrélation phénotype-génotype</i>	
II. Diagnostic Prénatal.....	69

F- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	80
G-TRAITEMENT.....	82
H- EVOLUTION ET SURVIE.....	84
I- PREVENTION.....	85
CONCLUSION.....	86
RESUMES.....	88
BIBLIOGRAPHIE.....	92
REFERENCES DES ILLUSTRATIONS.....	100

INTRODUCTION

I- INTRODUCTION

La maladie du cri du chat est une maladie génétique rare, avec une incidence allant de 1 cas sur 15.000 (Higurashi, La Médina et coll.) à 1 cas sur 50.000 naissances (Niebuhr et coll.), ses aspects génétiques ont été décrits la première fois par LEJEUNE et coll. en 1963. Elle résulte d'une délétion du bras court du chromosome 5 (5p-).

Les signes cliniques les plus caractéristiques de cette maladie, sont un cri félin aigu ressemblant à un miaulement d'un chaton (par conséquent le nom du syndrome), une dysmorphie crânio-faciale caractéristique avec une microcéphalie importante, et un retard psychomoteur et mental grave.

Plusieurs malformations peuvent être associées à ce syndrome, en particuliers cardiaques et cérébrales, mais ces derniers sont rares et peu spécifiques.

La majorité des délétions responsables de la maladie du cri du chat surviennent de novo, probablement au cours de la gamétogénèse. Dans 10 à 15% des cas, le chromosome anormal est transmis par l'un des parents.

Le caryotype métaphasique en bandes R et/ou G permet dans la majorité des cas de confirmer le diagnostic clinique. La délétion est de taille variable, allant de la totalité du bras court à la seule bande p15.2.

Actuellement, une étude par FISH (hybridation in situ en fluorescence) avec une sonde spécifique de la région permet d'identifier une très courte délétion, et d'analyser plus précisément une délétion du bras court du chromosome 5 s'accompagnant d'un tableau clinique inhabituel.

Comme dans la plupart des autres syndromes avec retard mental, aucun traitement spécifique n'est disponible actuellement. Par contre on peut seulement proposer un traitement symptomatique.

Le conseil génétique et le diagnostic prénatal ont un rôle essentiel dans l'information, la prévention et le diagnostic de cette maladie.

Dans ce travail nous allons présenter un cas de syndrome du cri du chat, qui a été diagnostiqué au laboratoire de biologie, cytogénétique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

Nous discuterons notre cas à la lumière des données de la littérature.

MATERIEL
ET
METHODES

II- MATERIEL ET METHODES

A- Matériel:

Ce travail a été réalisé au laboratoire de cytogénétique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de rabat. Il s'agit d'une étude portant sur un patient adressé au dit laboratoire pour la réalisation du caryotype afin de détecter l'aberration chromosomique responsable du tableau clinique. Le patient a été reçu avec son dossier comportant les renseignements suivants :

- Le numéro de dossier
- L'âge
- Les renseignements cliniques
- Les bilans faits
- Le service d'origine

B- Méthodes:

Chez notre patient le caryotype a été réalisé de la manière suivante:

- Prélèvement du sang veineux sur tubes héparinés en respectant les conditions d'asepsie
- Mise en culture pendant 72heures à 37°C en présence de phytohémaglutinine
- Blocage des mitoses en métaphase par la colchicine
- Lyse des cellules bloquées en métaphase par la création d'un choc osmotique
- Fixation et étalement sur lames

-Coloration au Giemsa après action de la trypsine pour l'obtention des bandes G

-Observation au photo microscope

-Classification des chromosomes

RESULTATS

III-RESULTATS

Il s'agit de l'enfant K.B, un garçon âgé de 3ans et demi, habitant Kenitra, issu de parents normaux avec un âge moyen maternel de 30 ans, et un âge paternel moyen de 34ans, qui a été référé par un médecin pédiatre privé, pour la suspicion d'une aberration chromosomique.

Le patient présentait un retard staturo-pondéral non précisé, un visage allongé, un retard mental peu sévère, avec une voix sans particularités ; rien n'a été rapporté par les parents.

Une échographie abdominale a été réalisée, et qui a suspectée un rein en fer à cheval.

Un caryotype a été établi le 14 /06/2005, et a objectivé une délétion du bras court du chromosome 5.

FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE -RABAT-

LABORATOIRE D'HISTOLOGIE
EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE

Examen n° : A63.
Photo n° : 5874



LE CARYOTYPE DU MALADE

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET
DE PHARMACIE . RABAT

LABORATOIRE D'HISTOLOGIE ,
D'EMBRYOLOGIE ET DE CYTOGENETIQUE

C A R Y O T Y P E

Numéro : A63

Etabli le 14 / 06 / 2005 A la demande du Dr

Nom et Prénom B K Age 30/2 ans Sexe Masculin

#####

Nombre de cellules examinées : 30 mitoses examinées phototypées

Techniques utilisées : standard - Band G

Formule chromosomique : 46, XY Sp-

Commentaire et conclusion :

Les mitoses examinées montrent
une sélection du bras court du
chromosome 5.
Il n'a pas été possible de donner
avec précision le site exact de la
sélection avec les techniques utilisées.

Signé:

P.O.  Rabat
Laboratoire d'Histologie
et d'Embryologie

LE COMPTE RENDU CYTOGENETIQUE

DISCUSSION

A- DEFINITION

La maladie du cri du chat, est une affection génétique rare, avec une incidence allant de 1 cas sur 15.000 (Higurashi, La Médina et coll.) à 1 cas sur 50.000 naissances (Niebuhr et coll.). Le syndrome a été décrit pour la première fois, par Lejeune et coll. (1963) (1), et est associé à une délétion du bras court du chromosome 5(2), plus précisément, de la région critique comportant la mi-bande 1,2 de 5p15.2 à 5p15.3 (Church et coll., Mainardi et coll.). (3)

Les manifestations cliniques varient considérablement d'un patient à l'autre, mais incluent typiquement un cri aigu dans l'enfance (Sohner et Mitchell, 1991 ; Étincelles et Hutchinson, 1980), un dysmorphisme facial distinct, et une microcéphalie(2).Le retard mental grave est constant et plusieurs malformations ont été également associées à ce syndrome, particulièrement cardiaques et cérébrales.

B-HISTORIQUE

En 1961, Herbert Cooper et Kurt Hirschhorn publient dans le Mammalian Chromosomes Newsletter le cas d'un enfant ayant une anomalie de fusion de la ligne médiane et une délétion sur le bras court d'un des chromosomes du groupe B.(4)

Le 18 novembre 1963 J. LEJEUNE et ses collaborateurs (1), présentaient à l'Académie des Sciences l'observation de trois nourrissons, non apparentés, mais affectés d'anomalies congénitales communes et dont les seules données cliniques suffisaient à les reconnaître ; il s'agissait de

« la maladie du cri du chat » encore dénommée « cat's cry syndrome » par les auteurs anglo-saxons, liée à une délétion partielle du bras court d'un des chromosomes du groupe B. Ils décidaient arbitrairement que c'est la délétion du chromosome 5 qui est responsable du syndrome clinique.(4)

C'est en 1964 que German et ses collaborateurs démontrent qu'il est possible par marquage autoradiographique de distinguer les chromosomes 4 et 5.(4)

Depuis, de nombreuses séries ont été publiées aidant ainsi à la définition et à la caractérisation du phénotype.

C-EPIDEMIOLOGIE

✓ *La fréquence :*

La fréquence exacte de la maladie du cri du chat est inconnue.

SERGOVICH(5) a trouvé un cas sur 2 159 naissances successives.

LUBBS ET RUDDLE(6) n'en ont trouvé aucun sur 4 000 nouveau-nés examinés

BERGER(7) a estimé que cette fréquence se situe entre 1 pour 50 000 et 1 pour 100 000 naissances.

Plus tard, une incidence entre 1 cas sur 15.000 (Higurashi, La Médina, et coll.) et 1 cas sur 50.000 naissances (Niebuhr et coll.) a été estimée (2).

✓ *Les Facteurs de risque :*

Il n'y a pas d'évènements spécifiques qui puissent être associés à la naissance d'enfants avec un caryotype 5p-, l'ordre de naissance n'intervient pas non plus. Selon une étude réalisée par NIEBUHR(8) et portant sur 202 patients, l'âge moyen de la mère au moment de la naissance est de 26,9 ans $\pm$ 5,4 et celui du père est de 30,8 ans $\pm$ 5,7.

✓ *Le sex-ratio :*

NIEBUHR(8), a remarqué qu'il semble exister une prédominance du sexe féminin, avec une sex-ratio de 0,72. La raison en reste inconnue.

Il n'y a pas plus d'avortements spontanés ou de taux plus élevés de mortalité néonatale chez les patients de sexe masculin.

L'excès de sexe féminin peut être lié à une image clinique plus typique menant à une détection plus précoce ...

D-RAPPEL GENETIQUE

La maladie du cri du chat est due à une aberration chromosomique. Venant voir c'est quoi un chromosome ? Quelles sont les anomalies qui les affectent ? Et comment peut-on les mettre en évidence ?

1. Structure et organisation des chromosomes

(9-10-11-12)

Le nombre des chromosomes et le contenu en ADN des cellules eucaryotes varient selon les espèces et selon les cellules d'un même organisme.

Les gamètes (spermatozoïdes et ovules) des mammifères, sont les cellules sexuelles spécialisées dont le nombre de chromosomes est égale à la moitié de celui des cellules somatiques. Les gamètes sont dites haploïdes, les cellules somatiques sont diploïdes.

Dans les cellules humaines, les gamètes proviennent de cellules souches du testicule et de l'ovaire. Elles contiennent 23 chromosomes, dont un chromosome sexuel (chromosome qui détermine le sexe X ou Y) et 22 autosomes.

Les cellules diploïdes somatiques ont pour origine primitive la fusion de deux cellules haploïdes. Au cours de la fécondation de l'œuf par un spermatozoïde, les génomes haploïdes des deux pronucléus mâle et femelle, fusionnent pour donner le génome diploïde de l'œuf fécondé résultant (zygote).

Les cellules somatiques humaines contiennent normalement 46 chromosomes : 22 paires homologues d'autosomes et 1 paire de chromosomes sexuels.

Les 2 chromosomes sexuels peuvent être complètement homologues (XX) ou hétérozygotes (XY).

Le cycle cellulaire comporte une courte étape de division : la phase M (mitose), et une longue phase intermédiaire : interphase, qui comporte trois phases : la phase S (synthèse d'ADN), la phase G₁ (intermédiaire entre les phases M et S) et la phase G₂ (intermédiaire, entre les phases S et M).

Les cellules entrent normalement en phase S uniquement lorsqu'elles doivent subir la mitose, les cellules quiescentes demeurent en phase G₁, parfois appelée G₀.

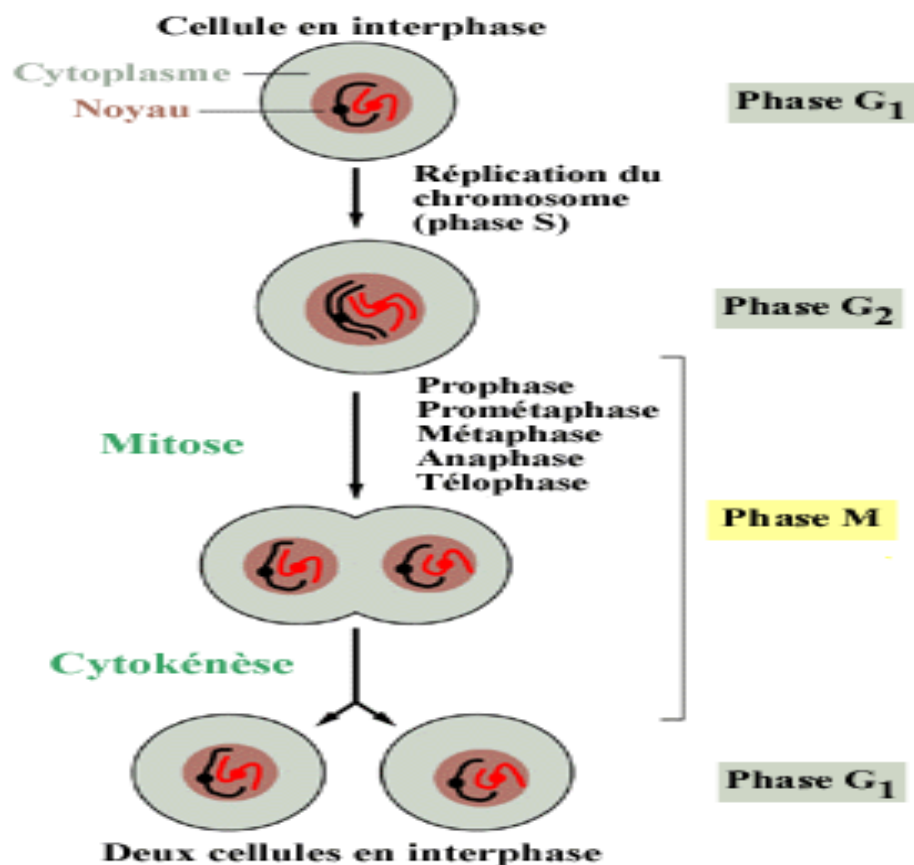


Figure n°1 : Vue générale du cycle cellulaire [1 ic]

La molécule d'ADN est une molécule longue. Pour être contenue dans un noyau de quelques microns elle doit être empaquetée. (Figure n°2)

L'empaquetage de l'ADN dans les chromosomes met en jeu plusieurs niveaux de repliement de l'ADN.

Dans la cellule, la structure de chaque chromosome est strictement ordonnée et la compaction de l'ADN chromosomique (2nm de diamètre) est réalisée grâce à son association avec des protéines de liaison à l'ADN.

L'unité fondamentale d'empaquetage est le nucléosome qui est formé d'un complexe central de huit protéines histones basiques (deux de chaque histone H2A, H2B, H3, H4) entourées d'un segment d'ADN double brin de 146 paires de bases enroulées pour former 1,75 tour.

Les nucléosomes adjacents sont connectés par de courts segments d'ADN espaceur (spacer). La fibre élémentaire des nucléosomes liés à un diamètre approximatif de 10nm et elle est enroulée dans une fibre chromatinienne de 30nm de diamètre qui peut-être visualisée en microscopie électronique.

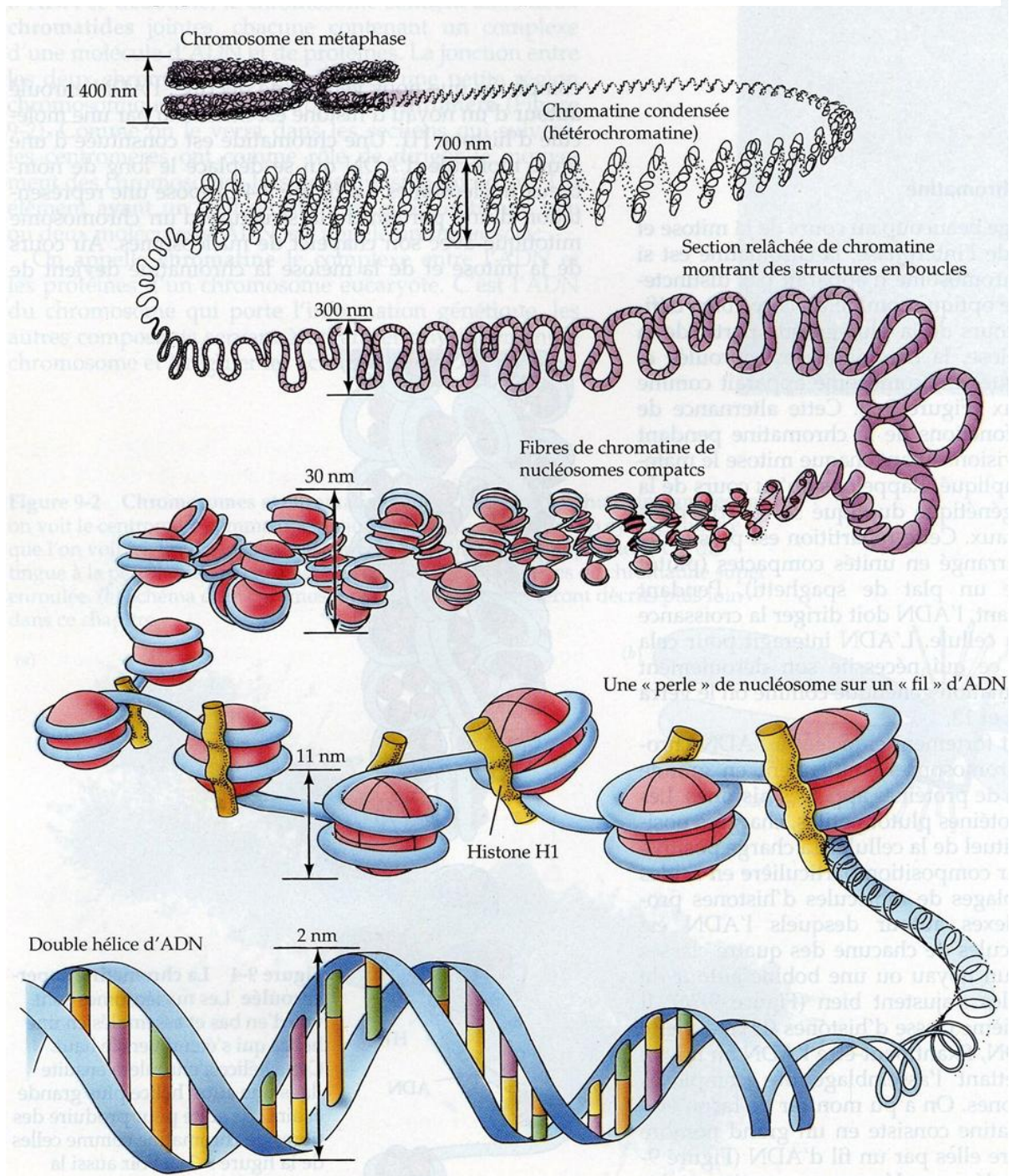


Figure n° 2 : Empaquetage de l'ADN. Représentation schématique des différents niveaux d'empaquetage de l'ADN pour former la chromatine ou les chromosomes [2 ic].

2- Anomalies chromosomiques

(9-10-11-12)

Les chromosomes peuvent être normaux comme ils peuvent comporter des anomalies chromosomiques qu'on appelle aberrations chromosomiques qui appartiennent en règle à l'une des deux catégories : anomalies de nombre ou anomalies de structure.

a- Les Anomalies de nombre :

Ils résultent de trois mécanismes :

- Soit de la non disjonction chromosomique lors de la méiose.

Elles sont à l'origine d'anaploïdie (trisomie ou monosomie)

- Soit par fusion aberrante lors de la fécondation.

Elles sont à l'origine de polyploïdie. La triploïdie est la plus fréquente.

- Soit elles résultent d'un mosaïcisme, ou plus rarement d'un chimérisme, qui sont dues à des anomalies chromosomiques de l'œuf après fécondation.

Elles sont à l'origine de mixoploïdie.

b- Anomalies de structure:

Elles résultent d'une cassure chromosomique.

Quand un chromosome se casse en un point unique, les deux extrémités de la cassure sont normalement rapidement rejointes par les enzymes de réparation.

Cependant, il arrive parfois que les fragments distaux (c'est à dire les fragments qui sont détachés du centromère ou acentriques, et qui ne possèdent donc pas de centromère) soient perdus (délétion terminale).

Bien que le grand fragment restant contienne un centromère, l'absence d'un télomère fonctionnel à l'une des extrémités conduit fréquemment à l'instabilité du chromosome.

Si la cassure survient en deux ou plusieurs sites, les enzymes de réparation distinguent difficilement les différentes extrémités cassées, pouvant entraîner de nombreuses aberrations chromosomiques structurales.

Les anomalies chromosomiques structurales peuvent être équilibrées lorsqu'il n'y a pas de gain ou de pertes nettes du matériel chromosomique, ou déséquilibrées s'il existe un gain ou perte nets du matériel chromosomique.

On peut les scinder en deux grands groupes selon que les modifications de structure ne concernent qu'un chromosome ou, qu'au contraire, elles intéressent deux chromosomes.

La connaissance de ces anomalies est importante car si elles sont équilibrées chez le sujet porteur, elles peuvent entraîner de graves perturbations à la méiose, et conduire à la formation de gamètes déséquilibrés d'où un risque génétique certain pour la descendance de l'individu.

On peut ainsi distinguer :

Les modifications intra chromosomiques qui n'intéressent qu'un seul chromosome réunissant : les délétions, les inversions, et les duplications. Et les remaniements interchromosomiques qui touchent deux chromosomes ou plus à la fois : les translocations et les fusions.

b-1)-Les anomalies de structure portant sur un seul chromosome :

Les cassures sont supposées survenir sous l'action d'un seul événement cassant (de nature indéterminée) ce même accident pouvant produire en fonction de la disposition intranucléaire du filament chromosomique une, deux ou trois cassures.

❖ Les délétions :

Elles se traduisent par la perte d'un segment de chromosome ne portant pas de centromère.

Les délétions ne mettent en jeu qu'un chromosome et peuvent être de deux types (Figure 3.1.a) :

- Lorsque la délétion se situe en position terminale du chromosome ou télomère, on parle de **déficiencia**. Dans ce cas il n'y a qu'une seule cassure chromosomique et le segment ne comportant pas de centromère est perdu.
- Lorsqu'il y a deux cassures chromosomiques, on parle de **délétion segmentaire ou interstitielle**. Il y a alors une perte du fragment situé entre les deux cassures.

La formation d'un **chromosome en anneau** résulte en l'occurrence d'une double délétion intervenant sur les deux extrémités du même chromosome accompagnée d'un recollement entre les deux extrémités de celui-ci. (Figure 3.1.b).

❖ Les inversions :

Elles correspondent à un retournement à 180° d'un segment de chromosome. Dans ce cas, il y a également une double cassure chromosomique, mais non accompagnée d'une perte de matériel chromosomique car le segment cassé est « recollé » après rotation.

Les inversions ne concernent qu'un seul chromosome. Selon que le centromère soit ou non impliqué dans l'inversion, on distingue :

- Les inversions paracentriques, si le centromère n'est pas inclus dans l'inversion.
- Les inversions péricentriques, si le centromère est inclus dans l'inversion. Dans ce cas, une inversion peut transformer un chromosome acrocentrique en un chromosome métacentrique et inversement (Figure 3.1.c).

❖ *Les duplications :*

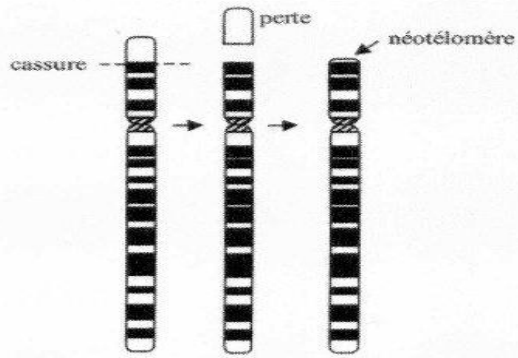
Elles conduisent à une augmentation du matériel chromosomique se traduisant par une répétition, une copie, d'un fragment de chromosome.

Une duplication peut être envisagée comme une insertion mais la séquence insérée est une copie d'une région qui est déjà présente sur le chromosome receveur.

Une répétition peut être:

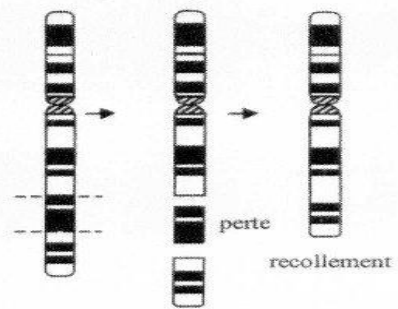
- Intra chromosomique, dans ce cas, la répétition se fait sur un même chromosome. Elle peut être contiguë, en tandem, sur le même bras, ou être non contiguë, sur le même bras ou sur un bras différent.
- Inter chromosomique, dans ce cas, la répétition se fait sur un autre chromosome.

Un iso chromosome est un cas particulier de la duplication car il s'agit d'une duplication qui concerne un bras entier et la perte de l'autre bras. Leur formation résulterait d'une cassure transversale au niveau du centromère (Figure 3.1.d).



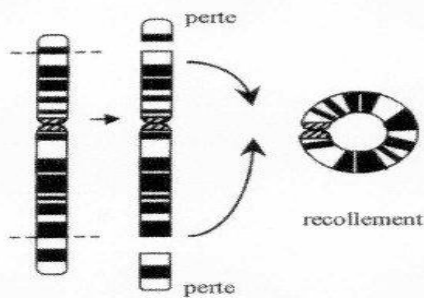
a) Délétion terminale

Exemple: $\text{del}(4)(p15.3)$



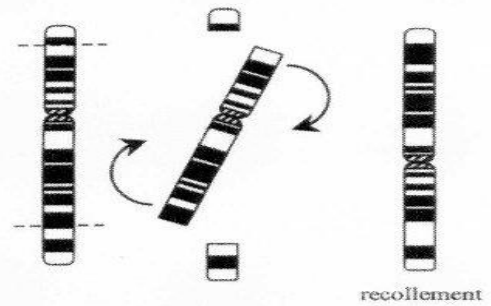
Délétion intercalaire

Exemple: $\text{del}(7)(q31.1q32)$



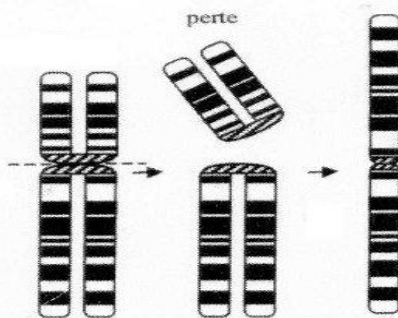
b) Anneau

Exemple: $\text{r}(X)(p22.2q26)$



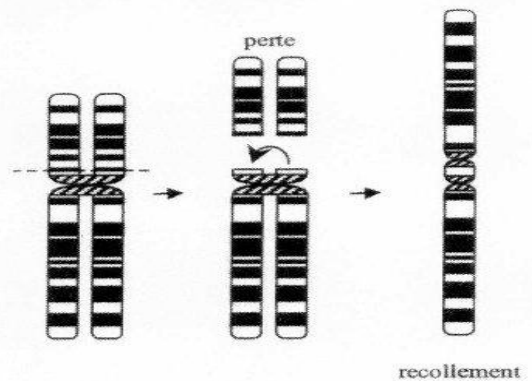
c) Inversion péricentrique

Exemple: $\text{inv}(X)(p22.2 q26)$



d) Isochromosome monocentrique

Exemple: $\text{i}(X)(q10)$



Isochromosome dicentrique

Exemple: $\text{idic}(X)(p11)$

Figure 3.1. Principaux mécanismes d'apparition des anomalies de structure

[3 ic]

b-2)-Les anomalies de structure portant sur deux ou plusieurs chromosomes :

❖ *Les translocations :*

Elles correspondent au transfert d'un segment de chromosome sur une autre région du génome.

Notons que le segment chromosomique peut être inséré de façon inversée.

On distingue trois mécanismes de transfert :

➡ Les insertions correspondent au transfert d'un segment de chromosome dans un autre, homologue ou hétérologue. les translocations simples, correspondent à un type particulier d'insertion ; dans ce cas, il n'y a qu'une seule cassure chromosomique, d'un segment, d'un chromosome et ce segment se soude à l'extrémité d'un autre chromosome. Ce cas est probablement très rare.



Figure n°4 : Schéma montrant le mécanisme de l'insertion chromosomique. [4 ic]

↳ Les translocations réciproques correspondent à un transfert de segments de chromosomes entre deux chromosomes non homologues. Il se produit un échange de segments chromosomiques terminaux entre deux chromosomes qui ont subi chacun une cassure en un point plus ou moins proche de leur extrémité.

Cette translocation peut être équilibrée s'il n'y a pas d'altération quantitative du matériel génétique. Sinon elle est dite déséquilibrée.

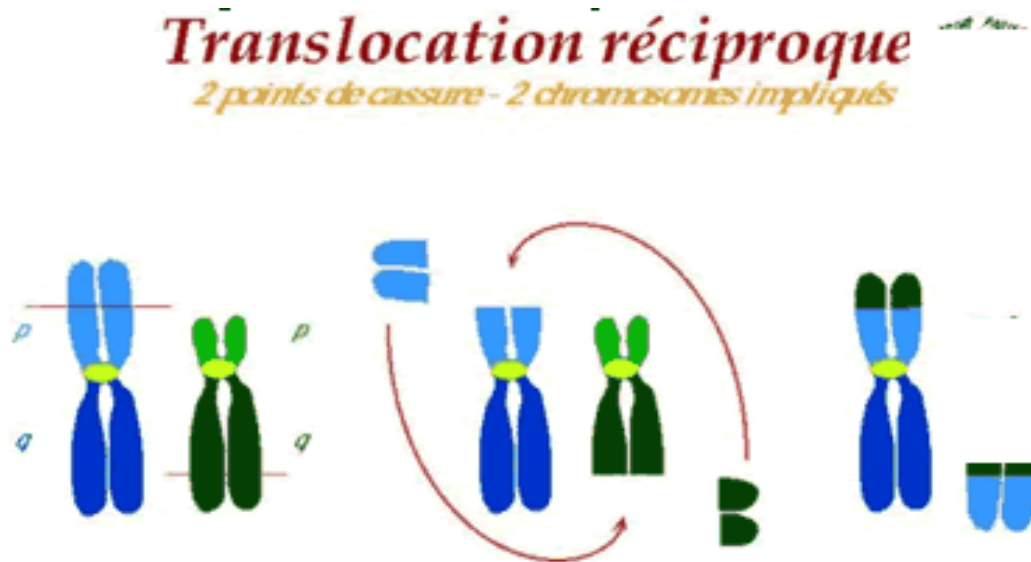


Figure n°5 : Schéma montrant le mécanisme de la translocation réciproque. [5ic]

❖ *Les fusions :*

Elles correspondent à la formation d'un seul chromosome à partir de deux. Ce sont des translocations mais qui intéressent le transfert d'un chromosome entier.

On distingue:

↳ Les translocations robertsonniennes ou fusions centriques, dans ce cas il y a fusion de deux chromosomes acrocentriques par leurs centromères en un chromosome métacentrique.

Translocation robertsonienne :

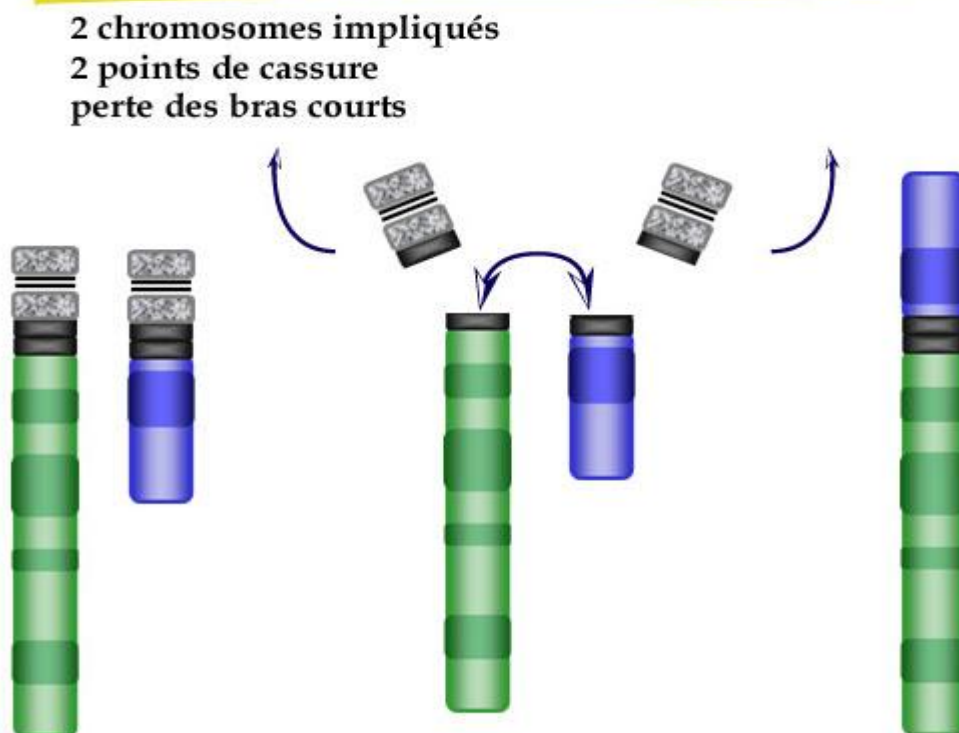


Figure n°6 : Schéma décrivant le mécanisme de formation d'une translocation robertsonienne. [6 ic]

↳ et les translocations en tandem par fusion de deux chromosomes en un seul soit par la jonction des télomères soit par la jonction d'un télomère au centromère d'un chromosome acrocentrique.

3-Techniques utilisées pour mettre en évidence les anomalies chromosomiques

(13)

a)-Cytogénétique classique :

Les chromosomes peuvent être observés dans toute cellule capable de se diviser. Dans certains tissus, l'index mitotique est suffisamment élevé pour permettre une étude directe (moelle osseuse, certains épithéliums, quelques tumeurs, villosités chorales), mais il est possible d'obtenir des cellules en division à partir de très nombreux autres tissus (lymphocytes, fibroblastes ou cellules amniotiques) grâce aux techniques de culture cellulaire. Des cellules vivantes peuvent être obtenues même quelques heures après la mort d'un individu ou d'un embryon. Il est donc possible d'obtenir un caryotype dans de nombreuses situations cliniques.

- *Obtention des préparations chromosomiques :*

Pour obtenir des préparations chromosomiques de bonne qualité, la méthode la plus largement répandue est de stimuler les lymphocytes du sang périphérique avec un mitogène, la phytohémagglutinine (PHA) ; en 48 à 72 heures, on dispose d'un nombre suffisant de lymphocytes en division ; puis, les cellules sont bloquées en métaphase en ajoutant un poison du fuseau mitotique comme la colchicine. Les cellules sont ensuite traitées par une solution hypotonique, fixées et étalées. On obtient ainsi des préparations de chromosomes métaphasiques.

Les techniques dites de coloration ordinaire (Giemsa), qui colorent de façon uniforme les chromosomes, sont devenues obsolètes (Figure. 7A). Elles permettent simplement un classement des chromosomes selon leur taille et la position du centromère, qui peut être médian, submédian ou terminal (chromosomes métacentriques, submétacentriques ou acrocentriques) (Figure.8).

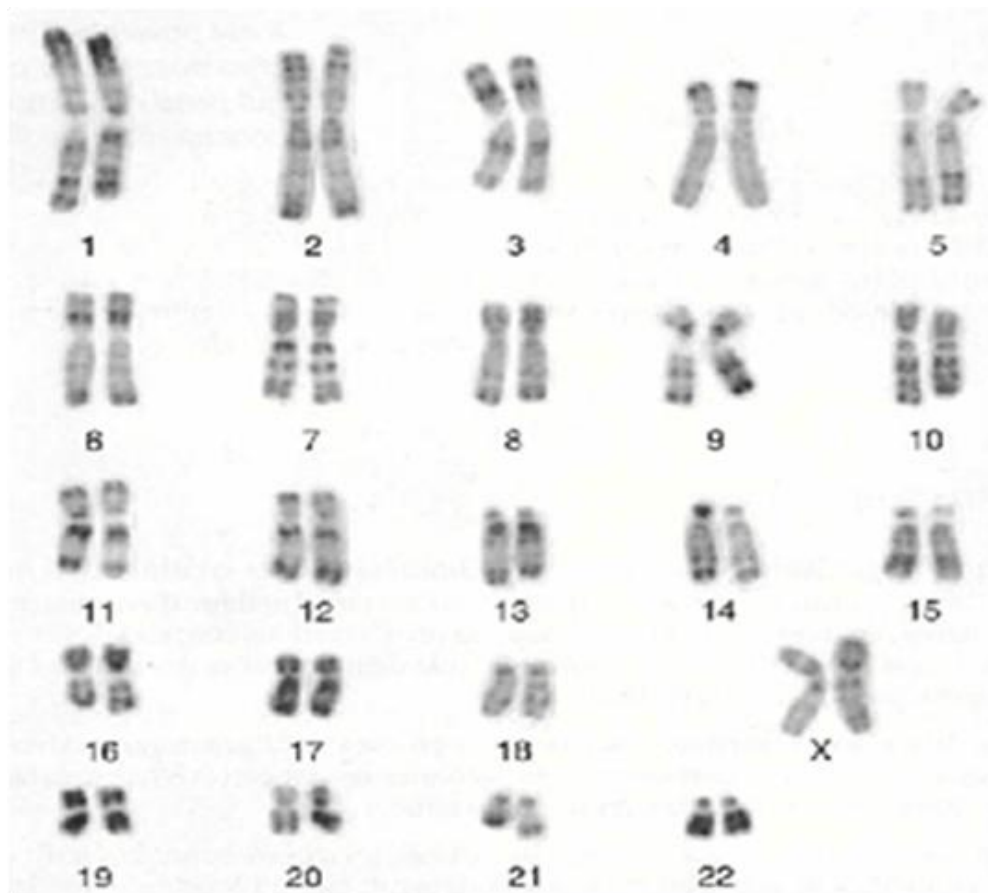


Figure n°8. Caryotype féminin normal 46, XX par la technique des bandes R. [8ic]
Groupe A (1, 2, 3) : chromosomes de grande taille, métacentrique ou submétacentriques.

Groupe B (4, 5) : grands chromosomes submétacentriques.

Groupe C (6 à 12 et X) : chromosomes de taille moyenne (métacentriques ou submétacentriques).

Groupe D (13,14, 15) : chromosomes acrocentriques de taille moyenne.

Groupe E (16, 17,18) : chromosomes de petite taille, métacentriques ou submétacentriques.

Groupe F (19, 20) : chromosomes de petite taille, métacentriques.

Groupe G (21, 22, Y) : petits chromosomes acrocentriques.

- *Techniques de marquage chromosomique :*

Le caryotype est maintenant réalisé avec des techniques de bandes qui permettent d'identifier précisément chaque paire chromosomique sans qu'il soit possible de distinguer les chromosomes d'origine maternelle de ceux d'origine paternelle (Figure. 8). L'International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) fournit, en 1981 puis en 1995, des idéogrammes ou représentations de chaque chromosome correspondant à environ 400, 550 ou 850 bandes par set haploïde de chromosomes. Le bras court est désigné p, le bras long q ; chaque bras est divisé en régions, elles-mêmes subdivisées en bandes et en sous-bandes. Ce type de nomenclature, le plus généralement admis, permet de définir les points de cassure, lors des remaniements.

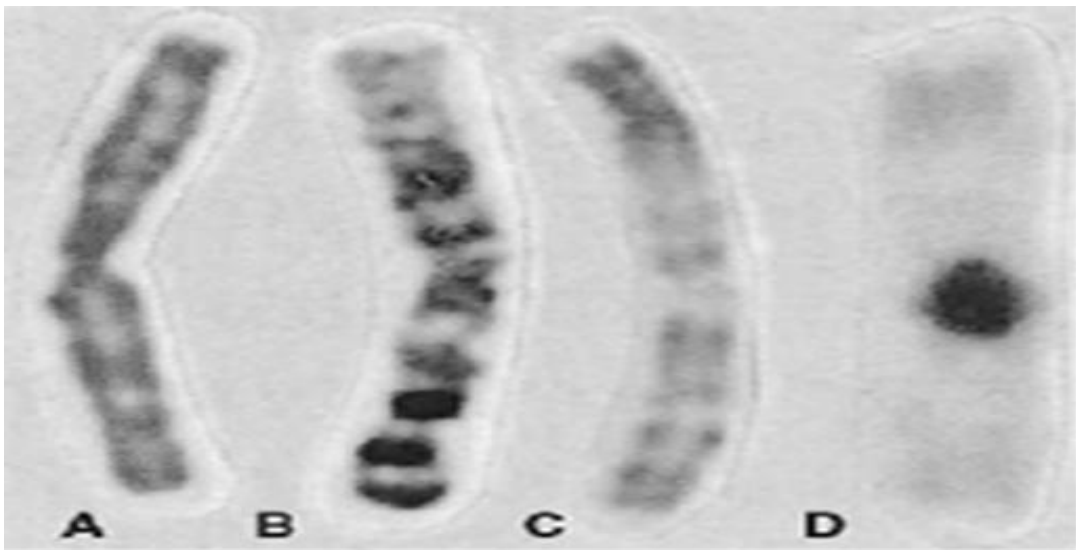


Figure n°7. Chromosome 1 en coloration ordinaire (A), en bandes G (B), en bandes R (C), en bandes C (D). Cette dernière technique ne marque que l'hétérochromatine péricentromérique. [7 ic]

Les techniques des bandes Q, G, R font apparaître le long du chromosome une succession de bandes caractéristiques de chaque complément chromosomique (Figure.7 B, C). La technique des bandes C ne colore que les régions centromériques et la région distale du bras long du chromosome Y (Figure. 7D). Les techniques NOR et DAPI peuvent être utiles dans certains cas.

- *Etude des chromosomes prométaphasiques :*

Une amélioration importante a été apportée par l'étude des chromosomes en prométaphase, un stade plus précoce du cycle cellulaire. Grâce à la synchronisation des cellules par divers agents bloquants (thymidine ou méthotrexate), il est possible d'obtenir des chromosomes plus longs montrant trois à quatre fois plus de bandes que les chromosomes métaphasiques habituels (800 bandes au lieu de 200 à 300, voire 2000 bandes dans certaines préparations de très haute qualité).

- *Etude de la réplication d'acide désoxyribonucléique (ADN) :*

L'introduction de techniques basées sur l'incorporation du 5-bromodésoxyuridine (BrdU) dans les chromosomes a donné beaucoup d'informations sur le mode de réplication de l'ADN le long du chromosome durant la phase S du cycle cellulaire. Ce type de technique est également utile pour étudier les échanges de chromatides sœurs, les cassures chromosomiques (carcinogenèse et mutagenèse).

b)-Cytogénétique moléculaire

Si les techniques de cytogénétique classique permettent d'accéder à des remaniements de plusieurs millions de paires de base (1million de paires = 1 mégabase, Mb), il faut recourir à d'autres techniques pour détecter des déséquilibres de taille inférieure à 5Mb. Ces techniques dites de cytogénétique moléculaire associent deux techniques : la cytogénétique classique et la biologie moléculaire.

Les techniques d'hybridation in situ révélée par fluorescence (FISH) sont basées sur l'appariement spécifique de séquences préalablement marquées dites « sondes » avec des régions du génome ; sous certaines conditions techniques, les complexes formés sont stables et peuvent être visualisés en utilisant des fluorochromes ou des réactions enzymatiques.

Deux propriétés physicochimiques de l'ADN rendent possibles ces techniques : sa faculté de dénaturation /renaturation sans altérer la molécule et la propriété des chaînes d'ADN de s'apparier avec leur séquence complémentaire.

- *FISH sur noyaux interphasiques :*

Cette technique s'applique aux noyaux interphasiques : en effet, chaque chromosome occupe dans le noyau une position bien définie appelée domaine. Ces domaines peuvent être visualisés grâce à des sondes fluorescentes (sondes de peinture), spécifiques d'un chromosome donné. En pratique, les sondes répétitives spécifiques de régions alphasatellites centromériques sont les plus utilisées : Par simple comptage des signaux dans les noyaux, il devient possible de faire le diagnostic d'anomalies du nombre.

- *FISH sur chromosomes métaphasiques :*

La FISH sur des préparations de chromosomes métaphasiques obtenues après culture cellulaire est une aide précieuse pour analyser la structure fine des chromosomes ; l'utilisation de sondes spécifiques d'une séquence d'ADN génomique permet de reconnaître des anomalies dites cryptiques indétectables par le caryotype : délétions, duplications, translocations.

- *Cartographie des gènes :*

Enfin, plusieurs sondes marquées avec des fluorochromes différents peuvent être utilisées simultanément, ce qui contribue à la cartographie des gènes

E- Diagnostic positif

I. Diagnostic Post natal

1) LA CLINIQUE :

Un diagnostic clinique correct est habituellement possible chez la plupart des patients, il repose sur la découverte d'un ensemble de caractéristiques cliniques sans pour autant que chacune soit pathognomonique.

Par exemple l'hypertélorisme est un élément frappant dans cette maladie. En fait, il serait plus correct de parler « d'impression des yeux anormalement espacés », car souvent les mesures nécessaires à confirmer cette impression ne sont pas faites. La distance interorbitaire, quand elle est mesurée, est seulement modérément augmentée et un véritable hypertélorisme est rarement présent. (8)

Cette « impression des yeux anormalement espacées » est due à un ensemble d'autres signes : notamment ensellure nasale plate et large, épicanthus, qui réalisent en quelque sorte une « illusion d'optique ». (8)

Ceci étant, la description suivante de caractéristiques isolées est d'une aide certaine pour le diagnostic clinique.

➤ *La dysmorphie crânio-faciale*

On reconnaît :

Une microcéphalie prononcée pendant les deux premières années, une déviation de plus de trois déviations standards est courante.

Une dolichocéphalie ou mésocéphalie

Un visage « lunaire » chez les nouveaux-nés mais moins fréquent chez les enfants plus grands, et les adolescents. (14)

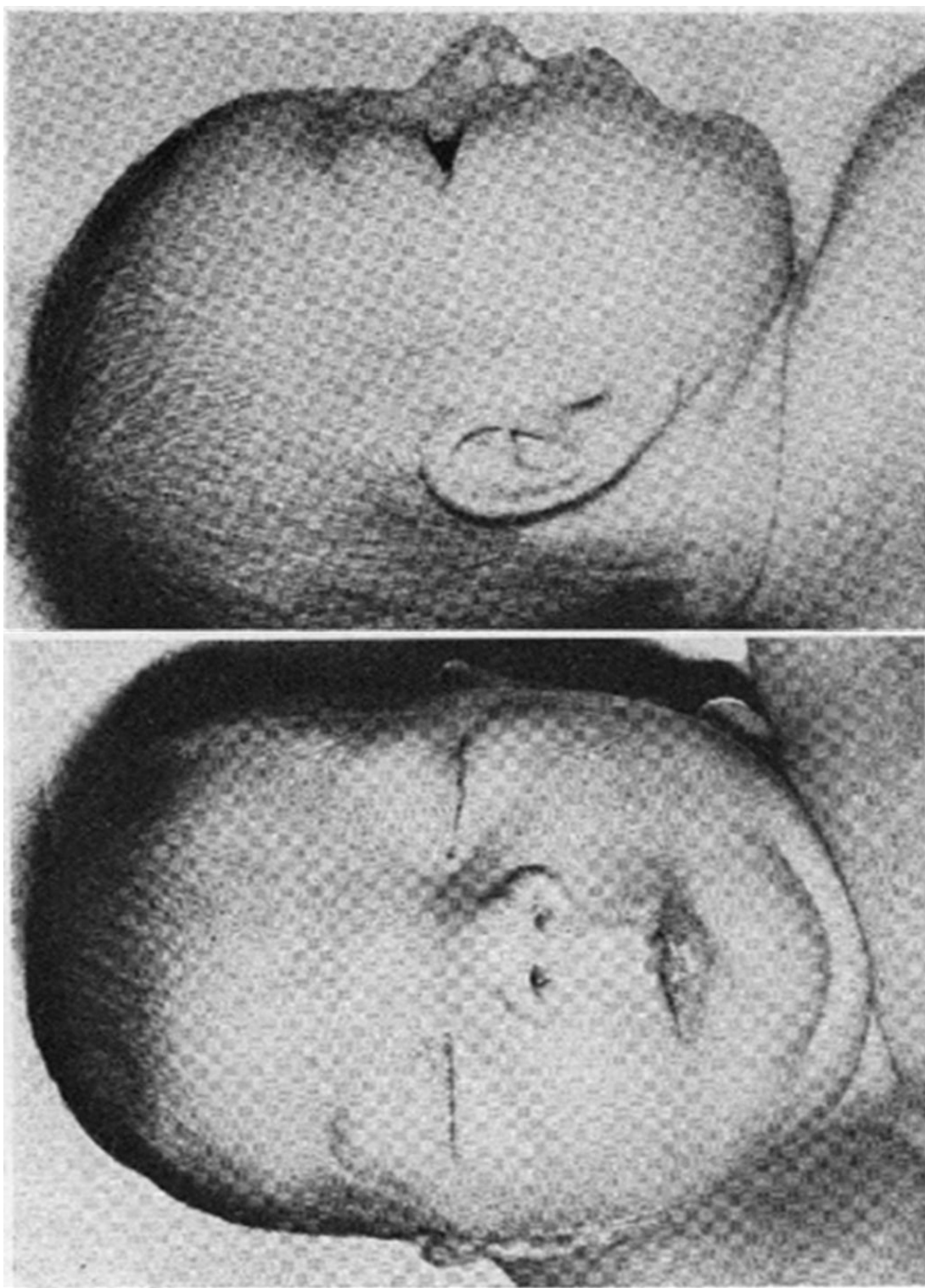


Figure n°9. Visage lunaire, hypertélorisme, fentes palpébrales antimongoloïdes, et microrétrognathisme. [9 ic]

Une asymétrie parfois très marquée.

Un épicanthus (repli cutané au bord interne de la paupière) qui tend à s'estomper avec l'âge.

Des fentes palpébrales antimongoloïdes (en bas et en dehors) ou parfois mongoloïdes (ZELLWEGER 1966, SCHLEGEL et COLL 1967, OLIVE et COLL 1968 (15), FLYNN et COLL 1971, SUTHERLAND et COLL 1976).

Une ensellure nasale plate chez le nouveau-né et plutôt proéminente chez l'adulte.

Quand des mesures sont faites (distance interorbitaire, volume crânien), l'hypertélorisme est rare.

Une microrétrognathie qui est frappante chez les nouveaux-nés mais moins prononcée chez les jeunes enfants, et peu fréquente chez les adultes, car la taille relative de la mandibule s'accroît probablement avec l'âge.

Une malocclusion des arcades dentaires avec des incisives supérieures qui pointent et des dents irrégulières.(14)

Une bouche large.

Un palais ogival mentionné par SCHLEGEL et COLL .1967.

Une fente palatine est rare (5%).

Une implantation basse des oreilles (50%) qui sont habituellement normales, parfois mal ourlées.

Il peut exister des conduits auditifs étroits, mais on ne signale pas de cas de surdité.

L'aspect du visage évolue avec l'âge ; il devient long et mince avec des angles de la mâchoire effacés.(8)

L'hypertélorisme et l'épicanthus s'atténuent, et la racine du nez devient saillante (fig. 10).

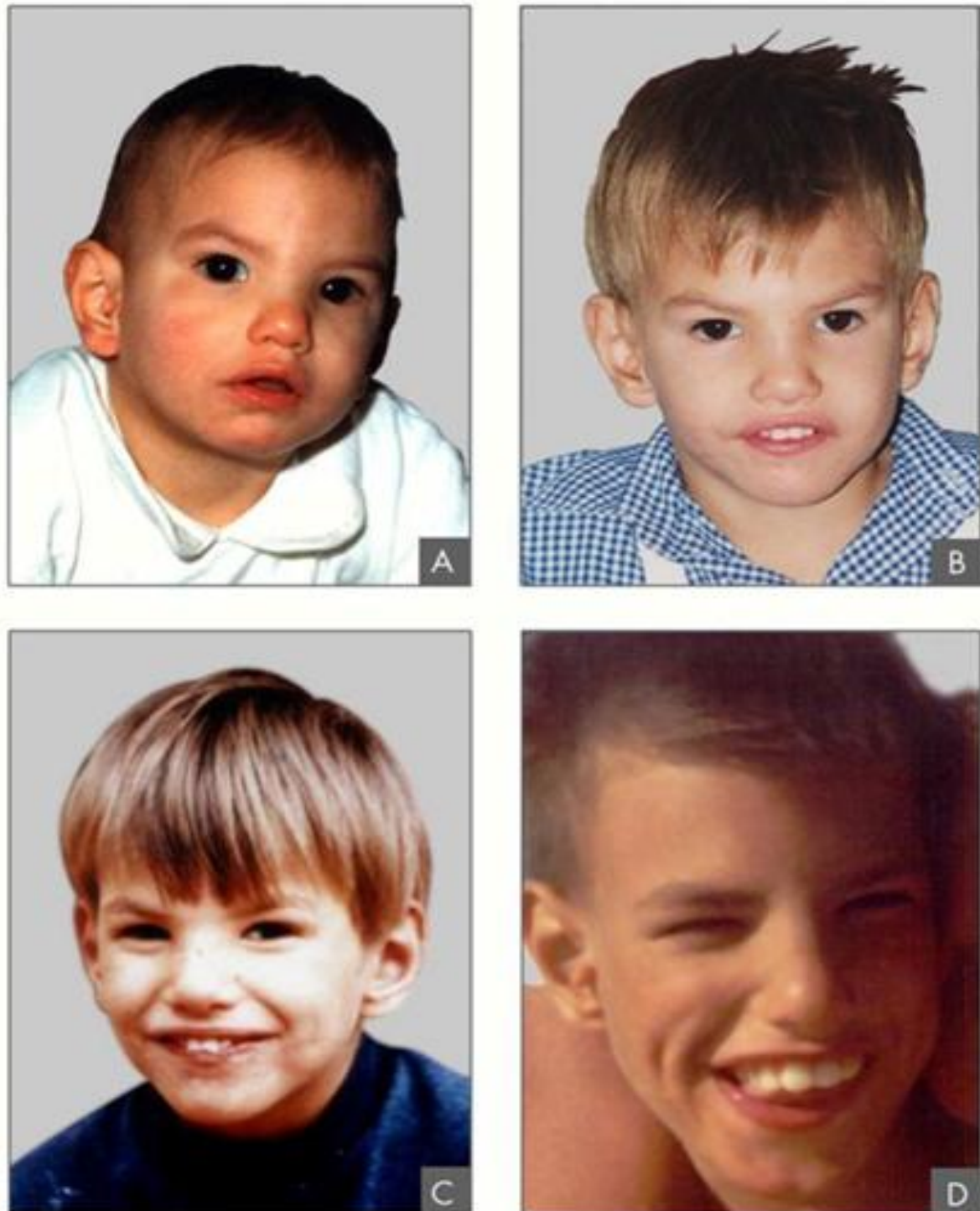


Figure n°10. Dysmorphie cranio- faciale chez un patient présentant le syndrome du Cri du Chat; à l'âge de 8 mois (a), 2 ans (b), 4 ans (c), et 9 ans (d). [10 ic]

- Les signes radiologiques :

LABRUNE en 1967 a fait une étude des signes radiologiques de la maladie du cri du chat (16).

L'étude a porté sur 12 enfants atteints du syndrome du cri du chat et sur 100 témoins " normaux ".

Le volume Crânien est apprécié par la mesure des trois dimensions suivantes :

- Le diamètre bitemporal de table interne à table interne sur un cliché de face.
- Le diamètre supéro-inférieur du bregma au bord antérieur du trou occipital.
- Le diamètre antéro-postérieur maximal de la protubérance occipitale interne à la table interne du frontal.

Le produit de ces trois diamètres est proportionnel au volume crânien, et désigné par la lettre (V)

La distance inter-orbitaire (D) est mesurée au bord supérieur de l'unguis (os lacrymal).

Le rapport V/D est toujours très inférieur à la normale. Cela peut s'expliquer par une distance interorbitaire augmentée, mais surtout par un volume crânien diminué de 30%.

Chez notre cas, on note la présence d'une dysmorphie faciale avec un visage allongé, aucun autre signe n'a été rapporté.

➤ *Le cri*

Un cri anormal, semblable au miaulement d'un chat ou d'un chaton, faible, haut perché, monotone et aigu, est le trait le plus frappant chez les nouveau-nés et les jeunes enfants. Plusieurs auteurs, ont argumenté que le cri disparaissait après quelques mois ou quelques années de vie. Une affirmation probablement plus correcte est que le cri se reproduit de manière moins fréquente et ses caractéristiques changent avec l'âge, ce qui est le cas chez les enfants normaux. Mais le cri reste anormal(8).

Cette affirmation bien que subjective, peut être objectivée par l'analyse du son à l'aide du spectrographe ou sonographe.

L'étude de GREINER et DILLENSCHNEIDER(17) a porté sur le cri de nourrissons sains, de nourrissons atteints de la maladie du cri du chat, et des chats. La différence principale entre les témoins normaux et les malades est un son aigu fondamental supérieur ou égal à 500Hz dans le dernier groupe, et une certaine ressemblance aux propriétés spectrales des cris de jeunes chats.

D'autre part, le son émis par les nourrissons normaux est plus mélodieux et riche en harmoniques. L'«attaque» se fait de façon plus hésitante et mal assurée tant pour le chat que pour l'enfant malade. (18)

La durée du cri est plus courte pour l'enfant malade et le chat alors qu'elle se prolonge pour les nourrissons normaux.

S'il est aisé d'analyser les caractéristiques sonores du cri dans cette maladie, il est plus difficile d'en donner une explication physiopathologique.

En nous référant aux cas cités dans la littérature, nous constatons que dans environ 30% des cas, on trouve une anomalie du larynx, dans 30% aucune anomalie et dans 40% des cas l'examen ORL est imprécis. (18)

Les anomalies le plus souvent citées sont : une épiglotte minuscule avec une laryngomalacie de l'étage sus-glottique, de même qu'un vestibule laryngé de petite taille. Parfois on note une flaccidité des replis aryténoïdes qui brident latéralement le vestibule, de même qu'un mouvement de bascule en clapet de l'épiglotte, en arrière dans le vestibule. Les cordes vocales conservent leur intégrité anatomique. (17)

Comme il l'a été dit par MICHEAU et SCHLUMBERGER (1968) (19), ces anomalies mineures ne peuvent être entièrement la cause de l'altération de la voix, d'autant que dans au moins 30% des cas, le larynx est indemne de toute atteinte.

Une pathogénèse plus complexe comprenant également des défauts neurologiques fonctionnels ou organiques doit être considérée.

Chez notre patient, la voix était sans particularités, les parents n'ont pas rapporté la notion de cri anormal.

➤ ***Le retard mental et physique :***

Un retard physique et mental marqué est frappant depuis le plus jeune âge.

▪ **Le retard psycho-moteur**

Aux tests formels psychologiques, le QI est pratiquement toujours inférieur à 50 et la moyenne se situe aux alentours de 25 -30. Un QI de 80 a été signalé pour un enfant de 6ans ½. (COLOVER et AL .1972).

L'hypotonie est constante en période néonatale et dans la petite enfance, mais disparaît ensuite. Elle peut être remplacée par une hypertonie avec réflexes vifs et démarche spastique(20).

Les acquisitions sont retardées, la position assise est acquise après 2 ans et la marche autonome rarement avant 4 ans. Les troubles de la coordination sont constants. Le langage reste le plus souvent réduit à quelques mots, ou inexistant(20).Parfois certains sujets peuvent former des phrases courtes.

Quelques patients n'ont jamais appris à marcher.



Figure n°11. Photo d'un garçon âgé de 7ans, atteint de la maladie du cri du chat, prise lors de son premier pas. [11 ic]

La plupart sont aimables et placides. Le comportement anormal qui est occasionnellement observé comprend une irritabilité, une automutilation et un comportement « destructif » et saccageur. (21)

La démarche, quand elle est présente est généralement décrite comme très mal assurée et sur une base de sustentation très large .Le pas est lourd avec les genoux pliés. Beaucoup n'ont jamais appris à se nourrir ni à s'habiller seuls. Ils sont rarement propres. (20)

Notre patient souffrait d'un retard mental peu sévère.

- Le retard staturo-pondéral

La naissance est généralement normale, avec une présentation céphalique. Le placenta ne présente pas d'anomalie particulière. Il existe, plus au moins souvent, des épisodes de cyanose, des stridors inspiratoires et des difficultés alimentaires souvent associées à une succion faible et à des vomissements. Le poids de naissance est en général diminué malgré une durée normale de grossesse. Presque 90 % des patients ont un poids inférieur au 50ème percentile. La taille, elle aussi est inférieure à la normale, 60 % des patients ont une taille inférieure au 50ème percentile. (8)

La microcéphalie, objectivée par la mesure du périmètre crânien, est quasi-constante.

TABLE II. Birth Growth Parameters in CDCS

Parameters	Males	SD	Females	SD
Mean birth length (cm)	48.68	1.24	47.28	1.38
Mean birth weight (kg)	2.79	1.85	2.62	1.51
Mean head circumference (cm)	32.92	1.25	32.10	0.91

Figure n°12. Les paramètres de croissance chez les naissances atteints de la maladie du cri du chat. [12ic]

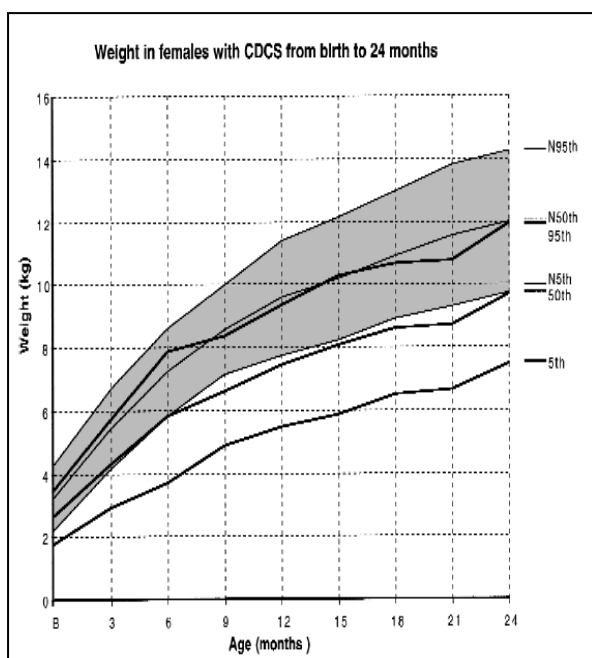


Figure n°13 a. Courbe de Poids des filles atteintes du syndrome du cri du chat (CDCS) de la naissance à l'âge de 24 mois (lignes épaisses). La courbe de croissance normale (traits fins) est en gris. [13 ic]

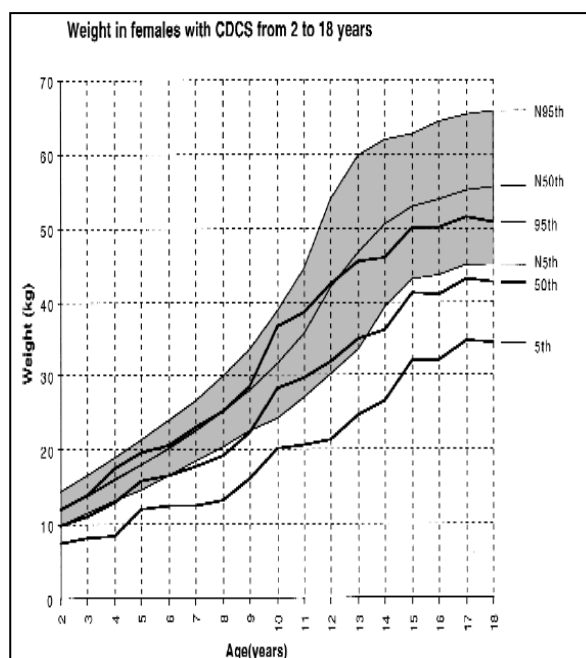


Figure n°13 b. Courbe de Poids des filles atteintes du CDCS de l'âge de 2 ans à l'âge de 18ans (lignes épaisses). La courbe de Croissance normale (lignes fines) est en gris. [13 ic]

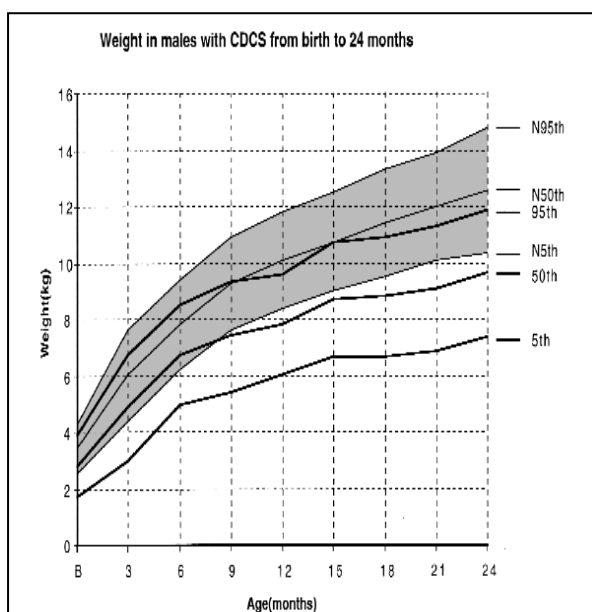


Figure n°14 a. courbe de Poids des garçons atteints du CDCS de la naissance à l'âge de 24 mois (lignes épaisses). La courbe de croissance normale (lignes fines) est en gris. [14 ic]

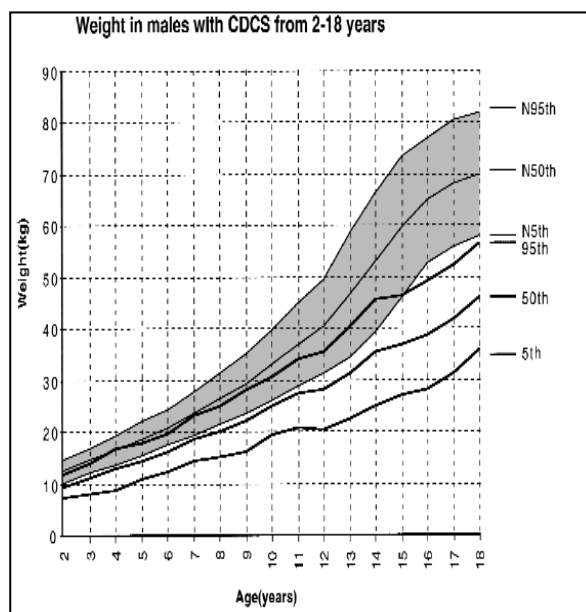


Figure n°14 b. Courbe de Poids des garçons atteints du CDCS de l'âge de 2 ans à 18ans (lignes épaisses). La courbe de croissance normale (lignes fines) est en gris. [14 ic]

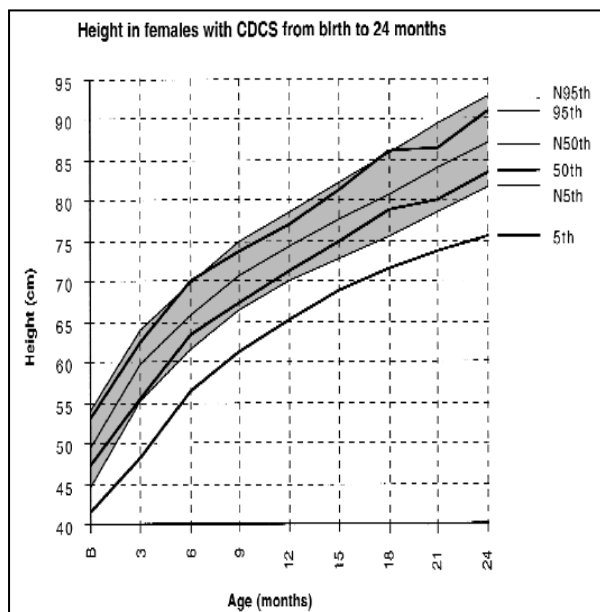


Figure n°15 a. Courbe de Taille des filles atteintes du syndrome du cri du chat (CDCS) de la naissance à l'âge de 24 mois (lignes épaisses). La courbe de croissance normale (traits fins) est en gris. [15 ic]

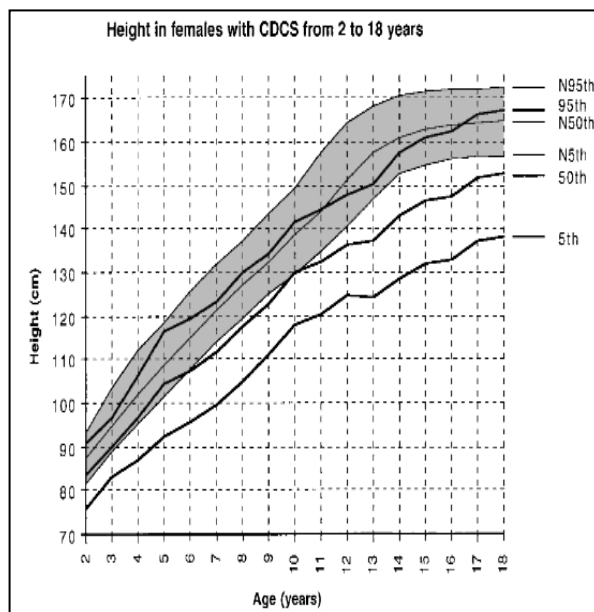


Figure n°15 b. Courbe de Taille des filles atteintes du CDCS de l'âge de 2 ans à l'âge de 18ans (lignes épaisses) courbe de Croissance normale (lignes fines) est en gris. [15 ic]

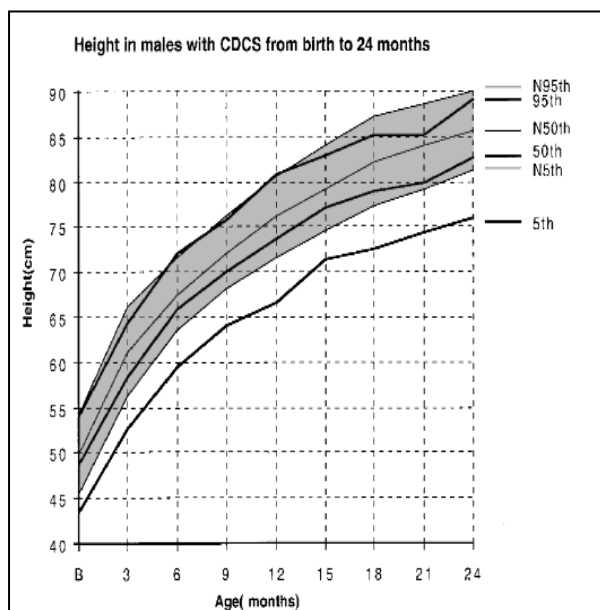


Figure n°16 a. courbe de Taille des garçons atteints du CDCS de la naissance à l'âge de 24 mois (lignes épaisses). La courbe de croissance normale (lignes fines) est en gris. [16 ic]

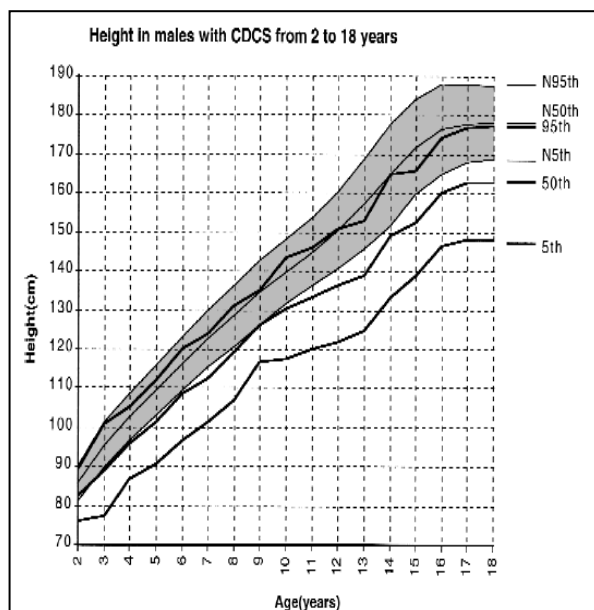


Figure n°16 b. Courbe de Taille des garçons atteints du CDCS de l'âge de 2 ans à 18ans (lignes épaisses). La courbe de croissance normale (lignes fines) est en gris. [16 ic]

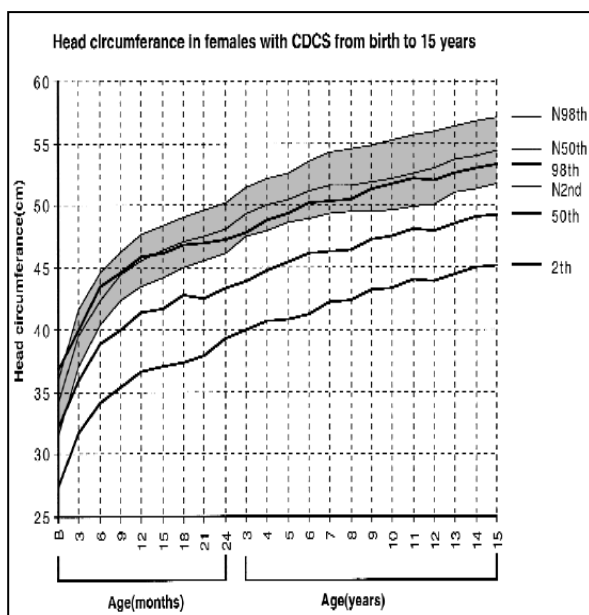


Figure n°17 a. Courbe du périmètre crânien de filles atteintes du CDCS de la naissance à l'âge de 15 ans (lignes épaisses). La courbe de croissance normale (lignes fines) est en gris. [17 ic]

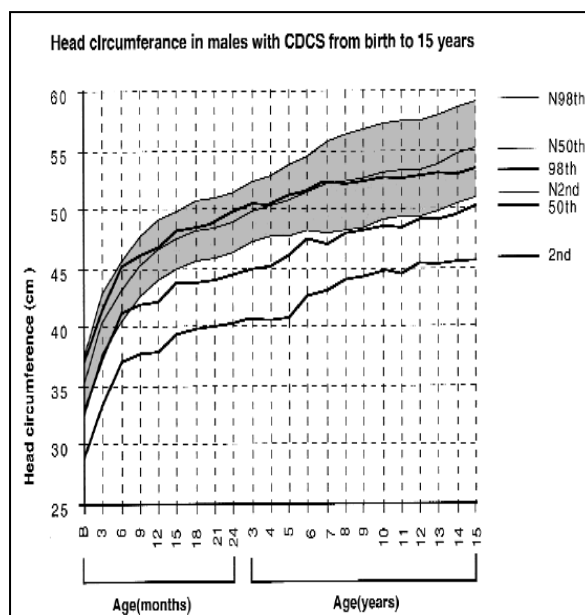


Figure n°17 b. Courbe du périmètre crânien de garçons atteints du CDCS de la naissance à l'âge de 15 ans (Lignes épaisses). La courbe de croissance normale (lignes fines) est en gris. [17 ic]

La taille et le poids restent presque toujours en dessous de la normale pendant toute la vie. Il est inhabituel d'atteindre le 40ème percentile pour l'un ou l'autre de ces paramètres. Une taille définitive qui excéderait 155 cm chez les femmes et 165cm chez les hommes serait exceptionnelle. (20)

Le périmètre crânien est invariablement inférieur au 50^{ème} percentile, et chez les adultes il correspond à pas plus de la moyenne d'un enfant normal à l'âge de cinq ou six ans. (20)

Dans notre cas, on note un retard staturo-pondéral non précisé.

➤ LES MALFORMATIONS ASSOCIEES

▪ *Cardio-vasculaires :*

Des malformations cardio-vasculaires sont retrouvées chez environ 25% des sujets atteints de la maladie du cri du chat(8), ce sont :

- la persistance du canal artériel (caractérisée par un souffle continu systolo-diastolique avec un maximum télésystolique et protodiastolique au niveau de la région sous-clavière gauche),
- une communication interauriculaire avec ou sans communication interventriculaire,
- une artère sous-clavière aberrante,
- un syndrome d'Ivemark (asplénie, hétérotaxie, malformations cardiaques),
- une tétralogie de fallot (sténose pulmonaire, dextroposition de l'orifice aortique, communication interventriculaire haute, hypertrophie ventriculaire droite)(22).

Les anomalies électriques à l'ECG n'existent qu'exceptionnellement, elles sont liées à la surcharge ventriculaire due à la cardiopathie. (8)

Ces anomalies cardiovasculaires conditionnent le pronostic.

▪ *Neurologiques*

En plus d'un retard mental sévère et d'une microcéphalie, on trouve :

- fréquemment une hypotonie musculaire pendant la période néonatale et dans la petite enfance, mais qui persiste rarement au-delà,
- une hypertonie musculaire chez les patients plus âgés qui s'accompagne de réflexes ostéo-tendineux vifs avec extension de la zone réflexogène, ainsi qu'un réflexe cutanéoplantaire en extension et un clonus de la cheville, (21)

- des réflexes archaïques présents mais affaiblis chez le nourrisson ou persistants au-delà de leur durée habituelle,
- rarement des convulsions. (21)

Il n'y a pas vraiment d'explication neuropathologie.

Une des causes du retard mental sévère et des anomalies neurologiques discrètes peut être la Microcéphalie, liée à un cerveau de petite taille mais dont la cyto-architecture est normale (BERG 1970). Les convulsions, la spasticité et d'autres signes pyramidaux peuvent être attribués à des hémorragies intracrâniennes, à une atrophie corticale ou à une dilatation ventriculaire (BERG et COLL.1970 ; SCHWINGSHACKL et GANNER 1973 ; LEISTIETAL 1975).

Un petit hémisphère cérébelleux gauche fut remarqué chez deux cas (LEJEUNE 1964) ainsi qu'une agénésie du corps calleux chez deux cas également (LABRUNE 1967) (16).

▪ *Orthopédiques*

Les mains et les pieds sont en général petits. Les doigts, parfois hyper extensibles, peuvent présenter une oligodactylie, un seul pli de flexion sur le 5^{ème} doigt, une syndactylie partielle entre le 3^{ème} et le 4^{ème} doigt ou entre le 2^{ème} et le 3^{ème} orteil. (8)

On décrit des pieds plats, des pieds bots.

Une scoliose dorso-lombaire, et une cyphose thoracique sont fréquentes.

Plus rares sont les dysplasies congénitales de la hanche, l'hypotrophie ou l'atrophie musculaire (BACH 1968) (23).

L'hyperlaxité ligamentaire articulaire est aussi assez souvent mentionnée dans la littérature.

OLIVE et COLL. (15) ont constaté chez leurs patients une hyperlaxité de la peau du cou et du dos.

L'association maladie de cri du chat et maladie d'EHlers-DANLOS a été observée par VISSIAN et COLL.

VISSIAN (24) a émis l'hypothèse que « le trouble chromosomique entraîne une perturbation dans le contrôle du métabolisme des cellules conjonctives et en particulier des fibres élastiques », et qu' « il serait intéressant de confirmer cette hypothèse Par une biopsie cutanée systématique dans tous les syndromes du cri du chat ».

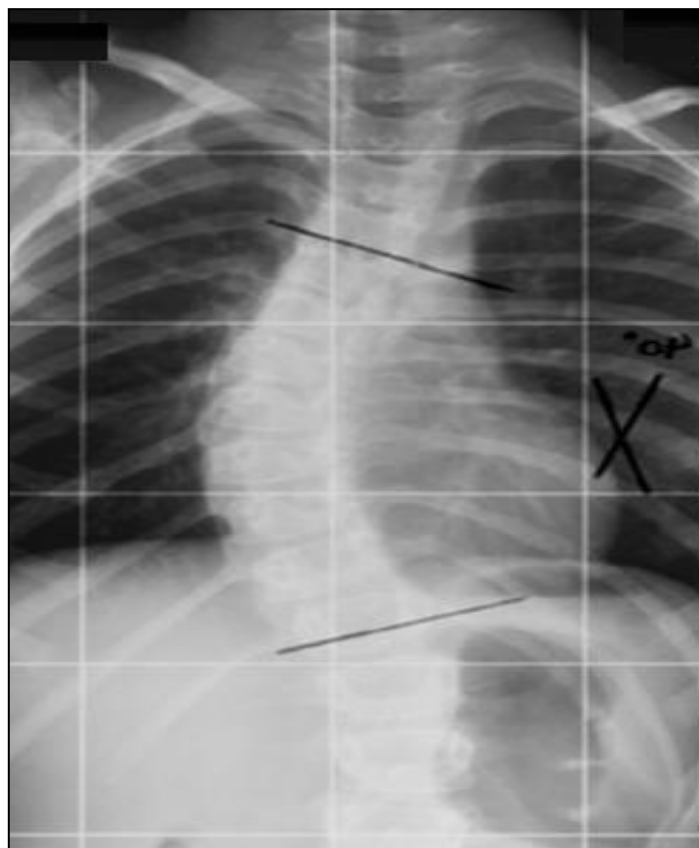


Figure n° 18. Radiographie montrant une scoliose chez un enfant atteint de la maladie du cri du chat [18 ic]

✓ *Les signes radiologiques :*

LABRUNE et COLL. (16) ont réalisé une étude radiologique, mentionnée précédemment, sur les signes radiologiques du bassin en cas de maladie du cri du chat: " La morphologie des ailes iliaques est particulière, celles-ci sont peu développées, leurs aspect est rectangulaire, s'opposant ainsi aux ailes iliaques de la trisomie 21 en "oreille d'éléphant".

L'index iliaque, défini par CAFFEY (25) comme étant la moitié de la somme des deux angles iliaques et des deux angles acétabulaires, est souvent augmenté (70%). L'angle acétabulaire est pratiquement toujours normal, et l'angle iliaque est augmenté.

La maturation osseuse, est en règle générale conforme à l'âge chronologique mais elle peut dans certains cas être en avance par rapport à l'âge réel (NEIBUHR 1978) (8).

▪ *Uro-génitales*

a-Génitales :

Les organes génitaux sont en général normaux chez le garçon, les testicules peuvent être de petite taille. Une cryptorchidie peut exister chez les jeunes, plus rarement chez les adolescents et les adultes.

On a décrit quelques cas de petit pénis, d'hydrocèle, d'hypospadias du premier degré (GENEST 1965, BOON et SENG 1968, LEISTI 1970(26)).

Chez la fille on note un retard pubertaire et des spanioménorrhées fréquentes. Les caractères sexuels secondaires sont en général normaux.

Plus rarement : des mamelons inversés, une hypertrophie du clitoris, une aplasie des grandes lèvres. Un utérus bifide a été décrit par LEISTI en 1975(27).

b-urinaires :

On a décrit dans de rares cas :

- ✓ Un rein en forme de fer à cheval
- ✓ Une ectopie ou une agénésie rénale,
- ✓ Une hydronéphrose. (22)

▪ *Ophthalmiques*

On peut trouver :

- Un strabisme (56%) plus souvent divergent que convergent,
- Une atrophie du nerf optique,
- Une cataracte,
- Une myopie,
- Une diminution des sécrétions lacrymales, des vaisseaux rétiens tortueux,
- Plus rarement une microphthalmie, une anisocorie, une kératomégalie, un colobome, ou un synophrys (convergence des sourcils au niveau de la racine du nez).

Les anomalies oculaires ont été décrites par LEJEUNE en 1964(28), puis par HOWARD(29) en 1972, et NIEBUHR en 1978(8).

▪ *Divers*

On peut citer : des hernies inguinales, une asplénie, une vésicule biliaire bilobée, une agénésie du cholédoque, un blanchiment prématuré des cheveux, hypoplasie ou aplasie de la première et de la douzième côte. (22)

L'examen clinique initial de notre patient n'a pas trouvé d'autres malformations visibles en dehors de la dysmorphie faciale.

Une échographie abdominale a été faite, et qui a suspectée un rein en fer à cheval.

2) LES DERMATOGLYPHES

Le terme « dermatoglyphes » a été proposé par **CUMMINS** en 1926 pour définir les fines ciselures du derme de la paume et des doigts (glyphe=gravure, derma= peau). Par extension l'étude des dermatoglyphes comprend également l'étude des plis de flexion palmaires et digitaux. Les dermatoglyphes siègent aussi bien sur la paume et la pulpe des doigts que sur la plante des pieds et les orteils, mais seuls les premiers sont considérés ici, les dermatoglyphes plantaires étant très mal connus. (30)

- Les plis de flexion
 - La paume :

Des doigts vers le poignet, on trouve successivement (figure 19) :

- Le pli de flexion palmaire distal (PFPD), qui se dirige du bord cubital de la main vers le deuxième espace digital,
- Le pli de flexion proximal (PFPP), qui traverse la paume du bord radial vers le milieu du bord cubital,
- Le pli d'opposition du pouce (POP), qui délimite l'éminence thénar.

La coalescence des deux plis de flexion proximal et distal en un pli unique est appelée : pli palmaire unique. La fusion incomplète donne un pseudo-pli palmaire unique.

- Les doigts :

Chaque doigt est séparé de la paume par le pli de flexion digito-palmar, et possède deux plis de flexion digitaux correspondant aux articulations interphalangiennes. Le pouce ne possède qu'un seul pli de flexion.

- Les dermatoglyphes

Les crêtes dermiques sont séparées par des sillons et disposées parallèlement les unes aux autres. Elles dessinent diverses figures qui font l'objet de l'étude des dermatoglyphes.

- Les dermatoglyphes palmaires :

Par convention le bord de la paume a été divisé en zones numérotées de 1 à 14 (figure 19).

On appelle triradius le point de rencontre de trois systèmes de crêtes. A partir de chaque triradius on peut dessiner trois lignes séparant les systèmes de crêtes.

On distingue le triradius axial et les quatre triradii sous-digitaux :

- Le triradius axial : il est habituellement situé dans la région proximale de la paume à la convergence des systèmes de crêtes thénar, hypothénar et carpien. Sa position normale est désignée par t. Il peut être très distal, à la limite des plis de flexion, c'est-à-dire en t'', ou bien en position intermédiaire en t'.

- Les triradii sous digitaux : situés à la base de chacun des quatre derniers doigts, les triradii sous digitaux sont appelés dans l'ordre a,b,c,d. Des trois lignes issues de chaque triradius, deux enserrant la base du doigt ; la troisième, dite ligne principale, se termine sur le bord de la paume dans l'une des 14 zones définies plus haut. Les lignes principales sont appelées A, B, C, D.

Les pelotes : on appelle pelote un dessin en forme de boucle ou de tourbillon pouvant siéger entre les triradii sous-digitaux. Elles sont appelées P7, P9, et P11 selon leur position.

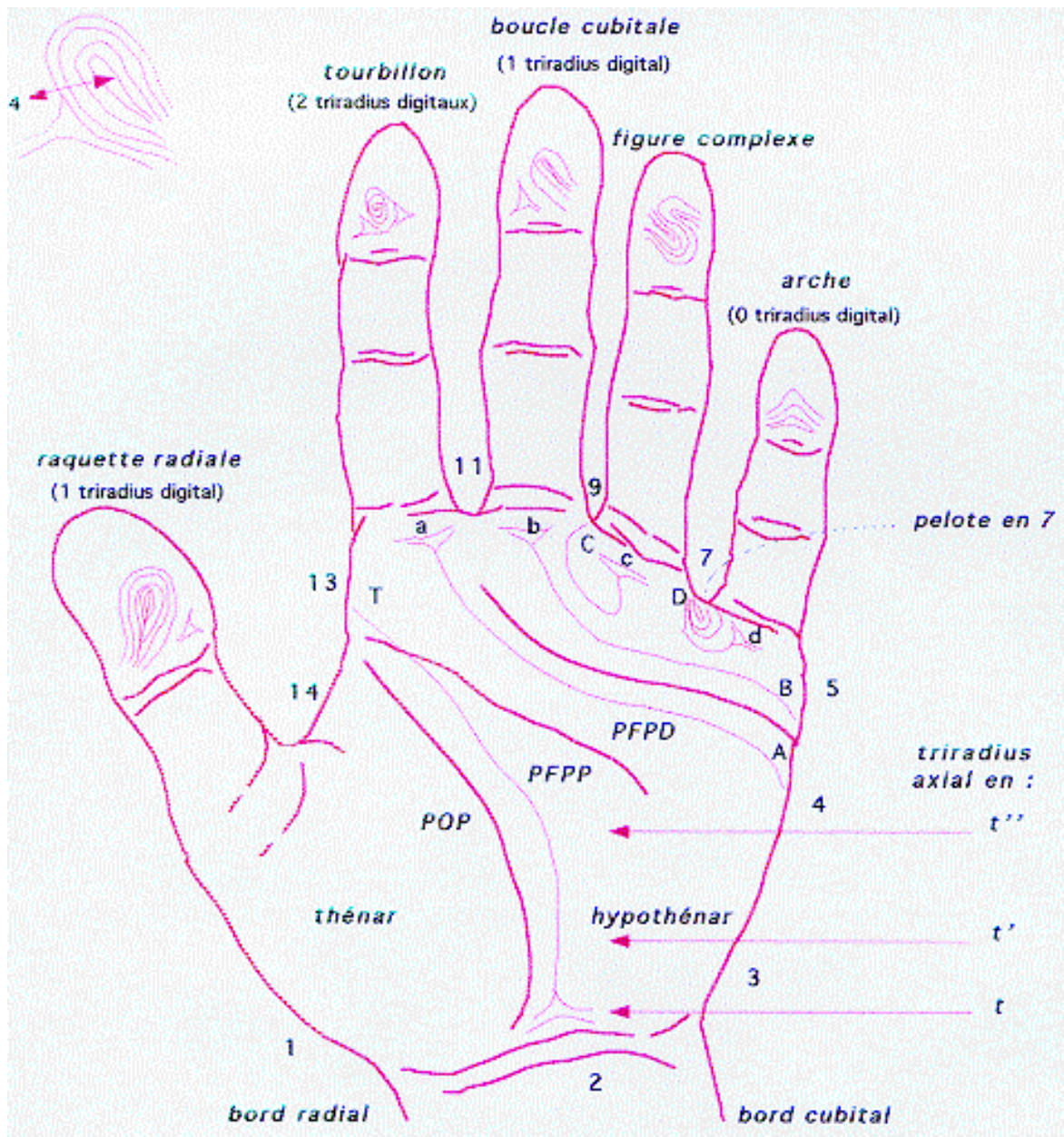


Figure n°19 : Tracé des plis de flexion et des dermatoglyphes palmaires. [19 ic]

○ Les dermatoglyphes digitaux :

Les crêtes dermiques situées sur la pulpe des dernières phalanges peuvent dessiner trois types de configurations : l'arche, la boucle ou le tourbillon.

Il existe des variations selon le groupe ethnique, le sexe, la latéralité. Des variations sont aussi observées chez les sujets affectés d'aberrations chromosomiques.

Les particularités dermatoglyphiques des patients présentant un syndrome du cri du chat ont été étudiées et rapportées dans quatre grandes séries d'études:(31)

- WARBUTON et MILLER en 1976 (USA)
- PENROSE et LOECH en 1970(Grande-Bretagne)
- SHIENO et KADOWAKI en 1977(Japon)
- HOLT et NIEBUHR en 1978(Danemark)

Au niveau des pulpes digitales, elles se caractérisent par:

- ✓ Une augmentation de la fréquence des arches et des tourbillons.

Au niveau des paumes on note:

- ✓ Une augmentation de la fréquence des figures de l'éminence thénar,
- ✓ Une pauvreté des figures de l'éminence hypothénar,
- ✓ Une augmentation de la fréquence des figures dans le 4^{ème} espace interdigital.

Mais les deux signes les plus caractéristiques sont:

- ✓ La présence d'un pli palmaire transverse (73% des 220 paumes de NIEBUHR) (8), ou présence d'un équivalent; pli de flexion distal rectiligne et horizontal s'arrêtant à l'aplomb du médium,
- ✓ La position élevée du triradius axial en t' (75,8%).

A noter que l'étude des dermatoglyphes ne se fait plus depuis plusieurs années; car aucune caractéristique dermatoglyphique n'est pathognomonique et la présence d'un certain schéma n'est pas obligatoire pour un diagnostic.

3) LA BIOLOGIE

Aucun trouble métabolique spécifique n'est actuellement démontré dans la maladie du cri du chat.

Il nous a paru intéressant de rapporter les constatations de LEJEUNE et COLL. qui ont fait l'objet d'une publication en 1990(32). Ils ont en effet remarqué un excès relatif de l'asparagine et de l'aspartate dans le plasma et dans les urines de dix patients monosomiques pour la région 5pter--5p14, ainsi qu'un excès relatif d'histidine mais dans les urines seulement. Ces résultats ont été comparés à un groupe de témoins « normaux » et à un groupe de sujets atteints de maladies génétiques avec retard mental autres que « la maladie du cri du chat ». Pour ces deux groupes, les résultats étaient comparables.

Aucune explication ne peut être actuellement donnée et la cause de ces deux particularités reste à découvrir.

4) CYTOGENETIQUE ET MALADIE DU CRI DU CHAT

❖ La délétion :

Le syndrome du cri du chat est associé à une délétion plus ou moins grande du bras court du chromosome 5 humain.

La majorité des délétions responsables de la maladie du cri-du-chat surviennent de novo, probablement au cours de la gamétogenèse(14). Dans ce cas, l'équipement chromosomique des parents est normal. Le risque qu'un autre enfant de la même famille soit porteur de l'anomalie est donc le même que pour la population générale.

Dans 10 à 15% des cas, le chromosome anormal est transmis par l'un des parents, porteur d'une translocation équilibrée impliquant le 5 et un autre chromosome (Figure 20), ou, plus rarement, d'une inversion péricentrique du 5, ou d'une mosaïque parentale(14). De telles familles comportent un risque élevé de survenue d'anomalies dans leur descendance. Cette dernière doit théoriquement comporter 1/4 de sujets normaux, 1/4 de sujets ayant un phénotype normal mais porteurs de la translocation, 1/4 de sujets monosomiques atteints de la maladie du cri du chat, et 1/4 d'individus possédant ce fragment en triple exemplaire, porteur d'un phénotype anormal, représentant la réciproque du syndrome précédant.

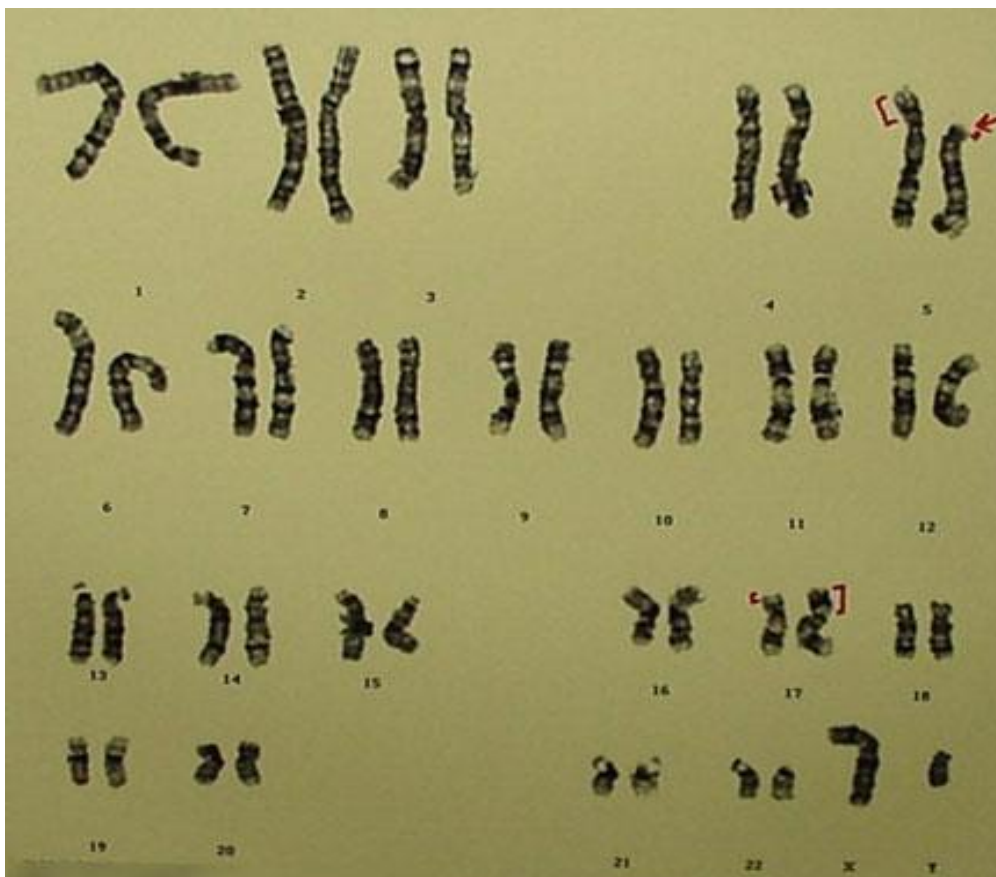


Figure n° 20. Caryotype en bandes G chez un parent porteur d'une translocation équilibrée [46, XY,t(5;17)(p13.3;p13)].[20 ic]

Le caryotype métaphasique en bandes R et/ou G permet dans la majorité des cas de confirmer le diagnostic clinique.

La délétion est de taille variable, allant de la totalité du bras court à la seule bande p15.2. Elle est habituellement présente dans toutes les cellules, bien que quelques cas de mosaïque soient connus. Des anneaux et des translocations non équilibrées de novo ont également été rapportés(14).

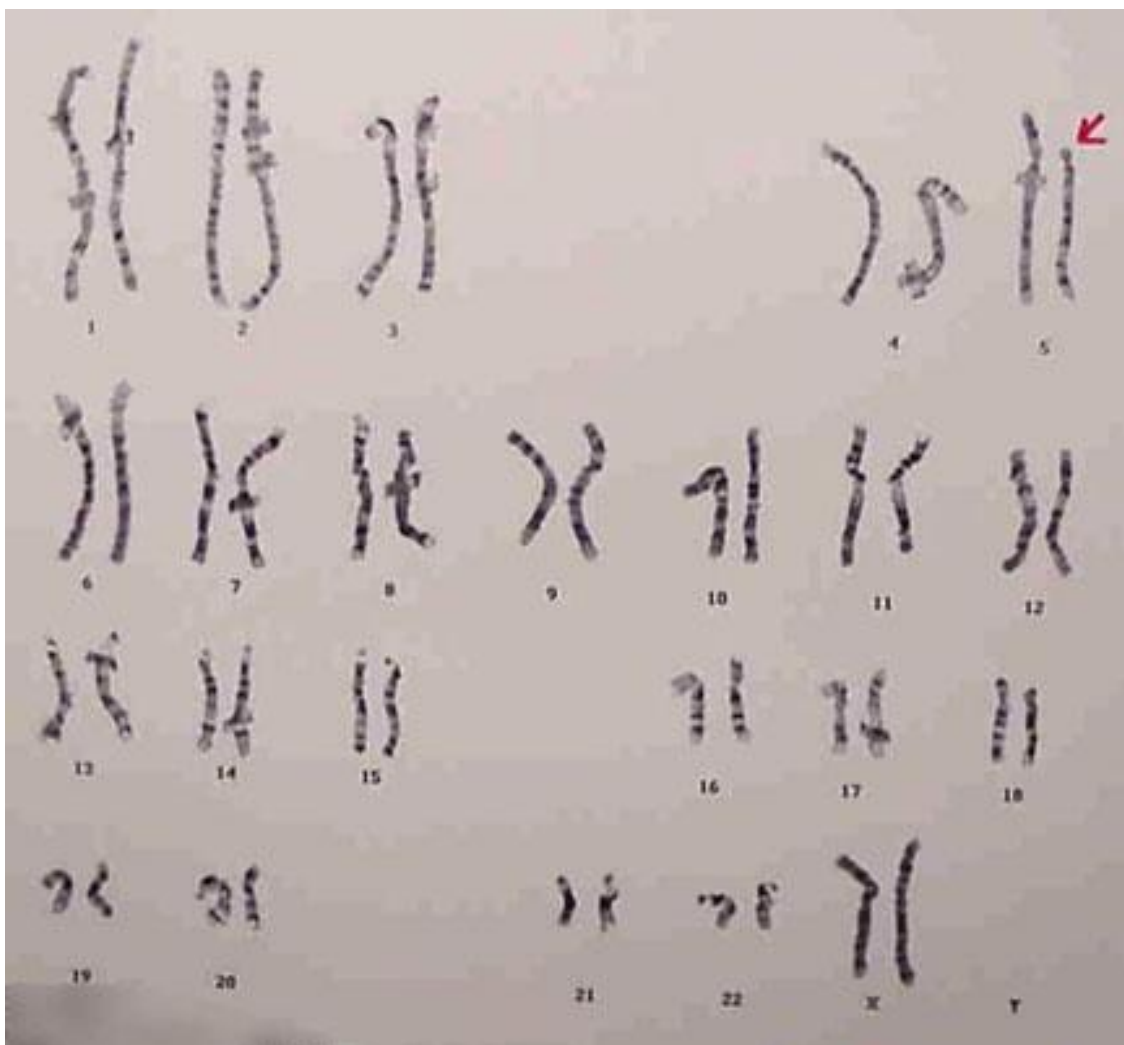


Figure n°21. Caryotype en bandes G [46, XX, del (5) (p13)]. [21 ic]

En 1978, NIEBUHR(33), a réalisé une étude cytogénétique portant sur 35 individus ayant un caryotype 5p-. Cette étude a révélée 27 délétions terminales, 4 délétions interstitielles et 4 translocations. Des mesures effectuées sur les sujets avec des délétions simples ont montré que la perte se situait entre 32% et 62% de la longueur normale du bras court.

D'autre part, grâce aux deux méthodes de coloration (Bandes G et Bandes R) il a trouvé que le milieu de la bande 5p 15, c'est à dire 5 p 15 .2 et des portions de bandes adjacentes 5p 15.1 et 5 p.15.3 doivent être délétées pour développer les caractéristiques cliniques typiques du syndrome du cri du chat.

Cette localisation a été confirmée par GARCIA (1977), LEWANDOWSK et YUNIS (1977), BAK(1978), OVERHAUSER (1986) et SMITH (1990).

Plus tard, on a estimé que La région chromosomique critique comporte la mi-bande 1,2 de 5p15.2 à 5p15.3 (Church et Coll 1995 ; Mainardi et Coll, 2001). (3)

Dans quelques cas, un caryotype prométaphasique et/ou une étude par FISH avec une sonde spécifique de la région seront nécessaires pour identifier une très courte délétion, ou pour analyser plus précisément une délétion du bras court du 5 s'accompagnant d'un tableau clinique inhabituel(14).

Chez notre cas le diagnostic a été posé grâce au caryotype standard établi en utilisant la technique en bandes G; qui a objectivé une délétion du bras court du chromosome 5, sans pouvoir préciser le site exact de la délétion.

On ne dispose pas de caryotypes établis chez les parents pour savoir s'il s'agit d'une délétion de novo ou résultant d'une translocation équilibrée chez l'un des parents pour pouvoir donner un conseil génétique.

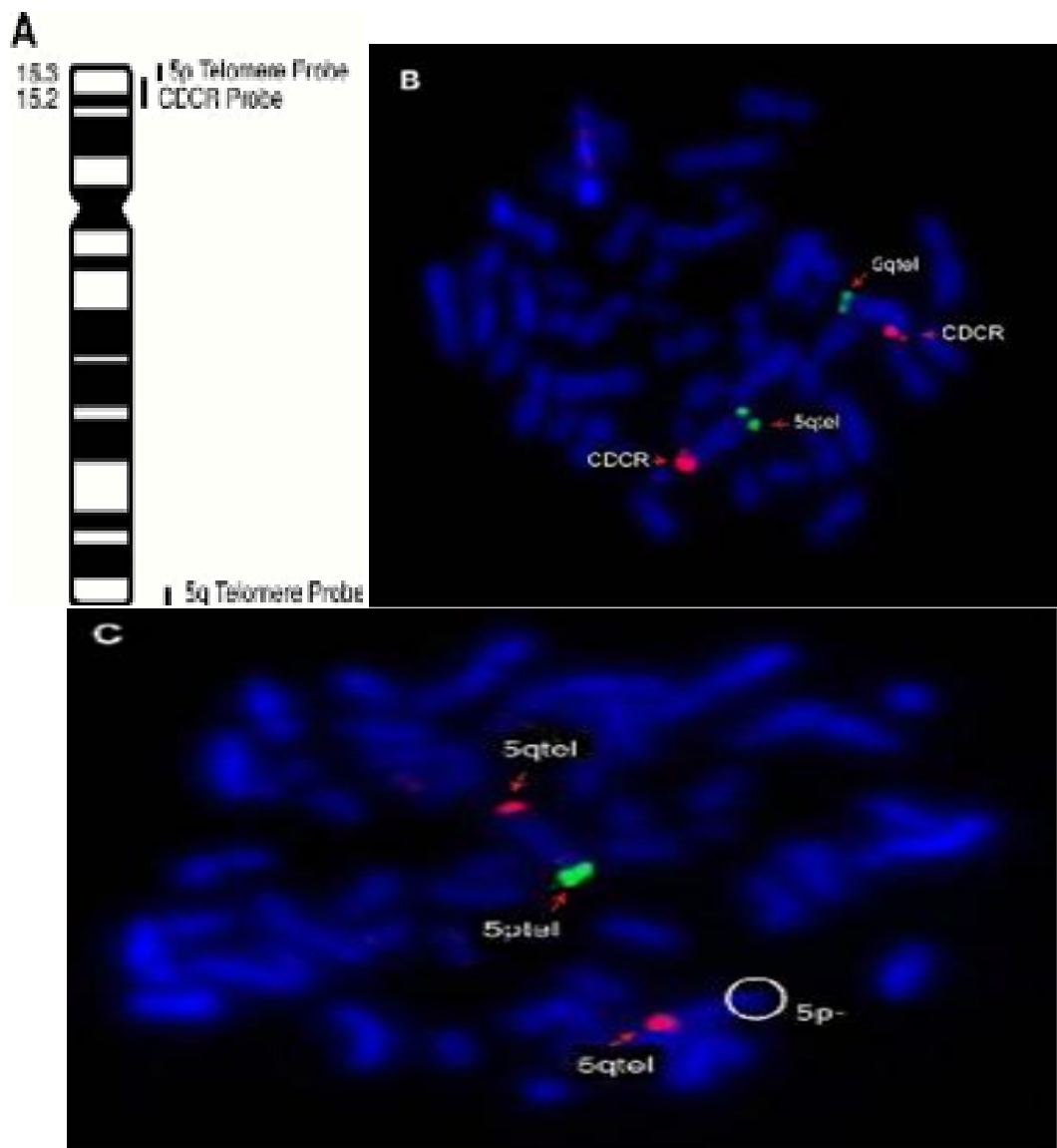


Figure n°22. Technique FISH et syndrome du cri du chat. [22 ic]

A. schéma montrant la localisation des sondes de FISH appliquées dans l'analyse cytogénétique moléculaire.

B. Deux signaux de la région critique du syndrome du cri du chat (rouge) sont présents (un signal est moins intense que l'autre).

C. Deux signaux du bras long (5qtel70, rouges) et un signal du bras court (5ptel48, vert) sont présents.

❖ *L'origine parentale de la délétion « de novo » :*

OVERHAUSSER et ses collaborateurs (34) se penchaient dans un article de 1990, sur l'origine parentale de la délétion en cas de délétion « de novo ». L'étude a porté sur 25 patients affectés par le syndrome du cri du chat et comportant de grandes délétions cytogénétiquement décelables.

Le principe repose sur l'utilisation de fragments d'ADN connus et de sondes d'ADN pour détecter les RFLP (polymorphisme de taille des fragments de restriction) sur le 5p, afin de savoir si le chromosome victime de cette délétion provient du chromosome paternel ou maternel.

Résultats : le chromosome 5 délété est dans 20 cas sur 25 est d'origine paternelle. Une prépondérance de délétion d'origine paternelle a aussi été mise en évidence pour le syndrome de PRADER-WILLI : délétion 15p 11-13 (BUTLER et PALMER 1983) ainsi que pour des délétions de 13 q 14 conduisant au rétinoblastome (LEJIMA 1988).

Des études portant sur l'analyse du sperme d'individus normaux ont été réalisées. On constate 4 à 6% de formes anormales.

Des études similaires n'ont pas pu être faites sur des sujets de sexe féminin et il est par conséquent impossible de déterminer si l'excès de délétion d'origine paternelle peut être rapproché de la fréquence des formes anormales constatées dans le sperme mais cela est probable. (34)

D'autres syndromes résultant de délétion chromosomique doivent être analysés afin de déterminer le rôle possible de la gamétogénèse dans la cassure chromosomique.

3) *Biologie moléculaire*

❖ *La région critique de la maladie du cri du chat :*

Les outils moléculaires ont permis de définir très précisément les limites d'un certain nombre de délétions du bras court du chromosome 5 et de les comparer aux signes cliniques observés chez les patients. Ces résultats permettent d'expliquer la dissociation parfois observée entre les différents éléments du syndrome, en particulier le cri, pour lequel la zone critique a pu être individualisée. La région critique pour la maladie du cri-du-chat (CDCCR), à l'exception du cri, est une région d'environ 2Mb située en 5p15.2, la taille moyenne des délétions est de 5 à 40 Mb, et englobe largement cette bande. Le retard mental et la croissance sont en fonction de la taille de la délétion(14).

L'analyse Moléculaire-cytogénétique par l'hybridation in situ fluorescente (FISH) a permis de définir une carte moléculaire et phénotypique de 5p.

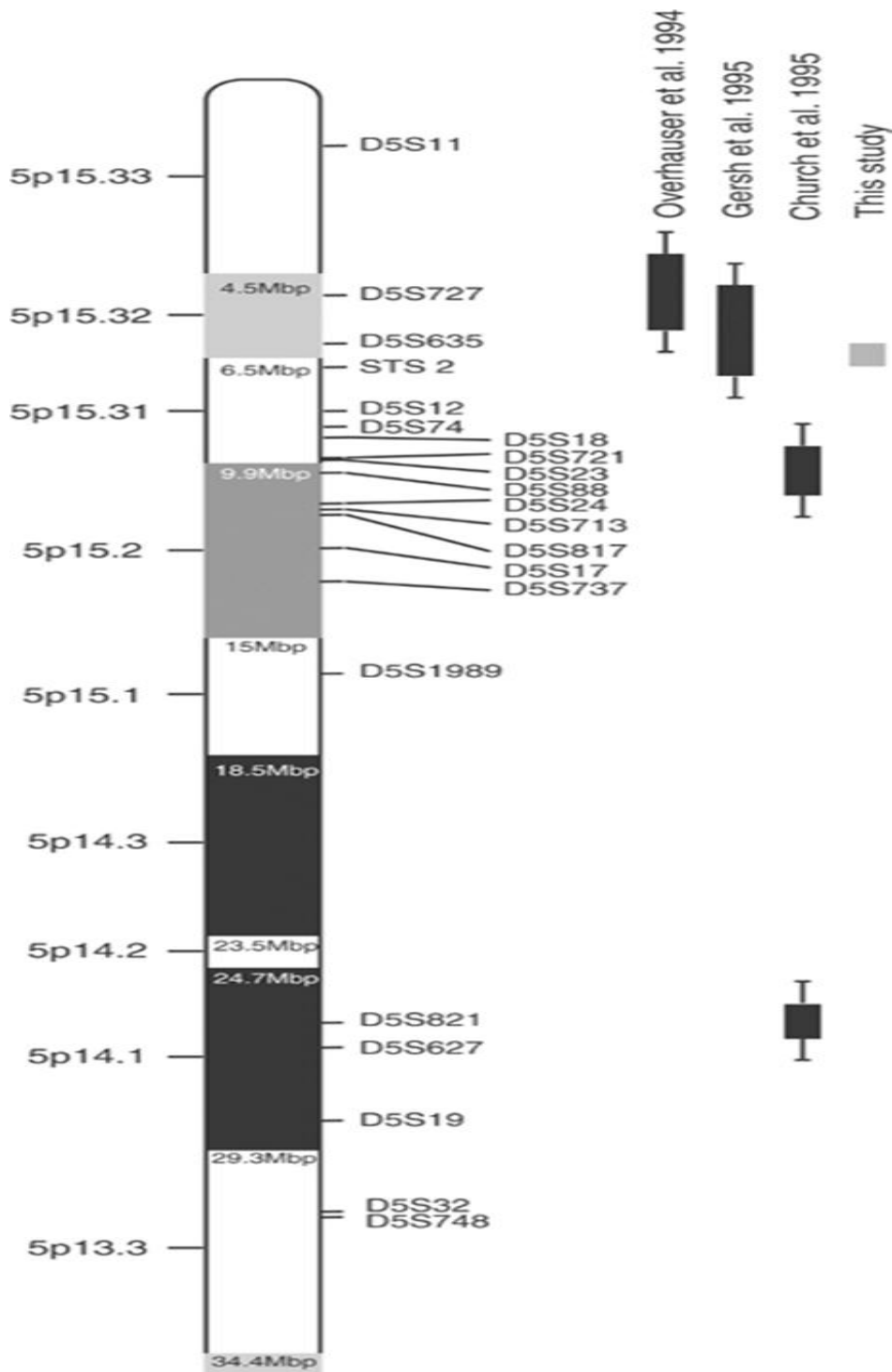


Figure n°23. Représentation schématique de la région critique de la maladie du cri du chat identifiée dans cette étude et par Overhauser et coll, Gersh et coll et Church et coll. [23 ic]

Deux gènes, Semaphorine F (SEMAF) et δ -catenine (CTNND2) sont localisés « aux régions critiques », et sont potentiellement impliqués dans le développement cérébral, leur suppression peut être associée ainsi au retard mental. Récemment le gène de la télomérase reverse transcriptase (hTERT) a été localisé au niveau du 5p15.33 et sa suppression pourrait être responsable des manifestations phénotypiques des enfants atteints du syndrome du cri du chat(35).

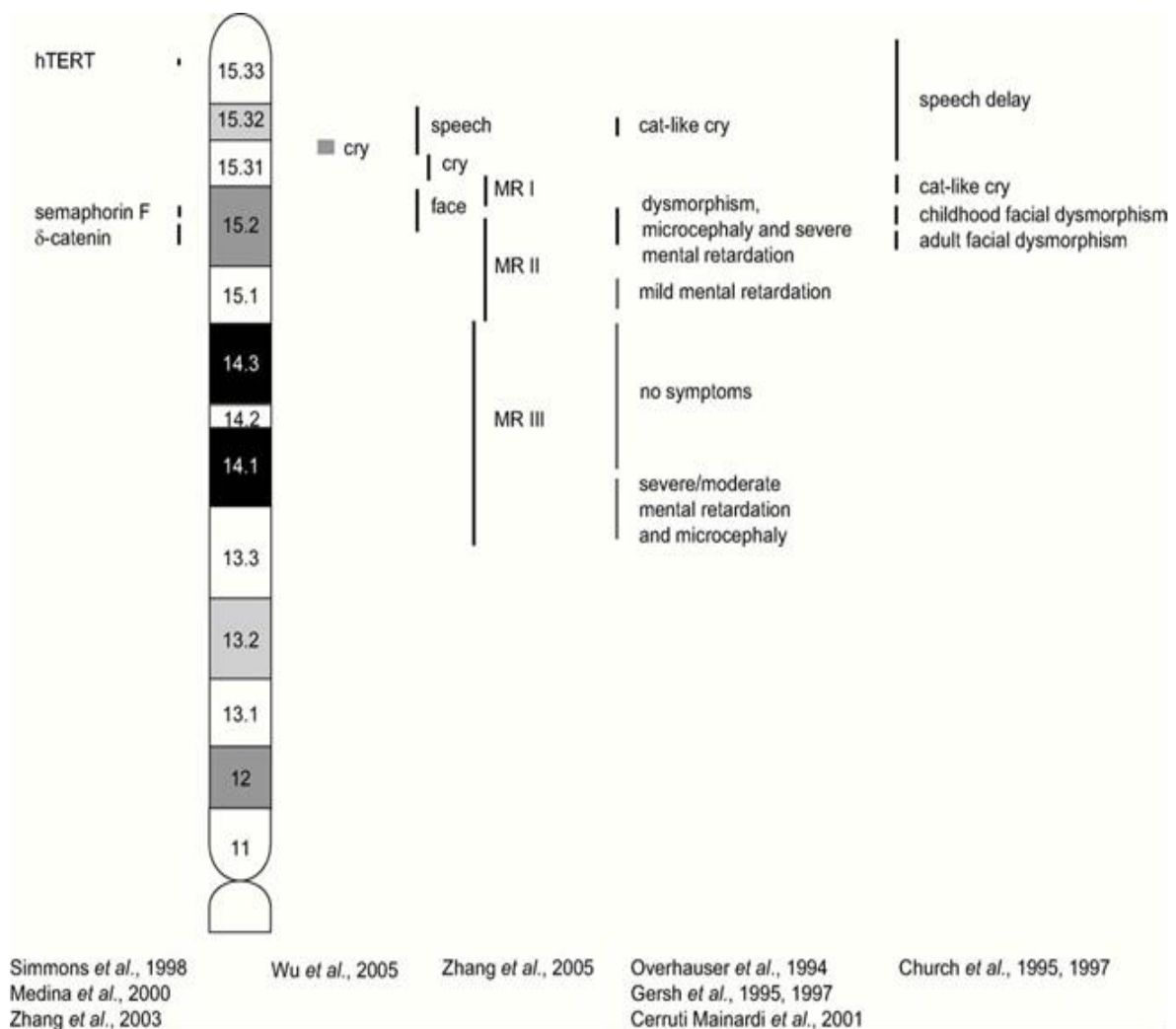


Figure n°24. Carte phénotypique du 5p montrant les régions critiques pour le cri et pour d'autres signes du syndrome du cri du chat. MR., Retard mental, avec une sévérité croissante de MR.I à MR. III. [24 ic]

L'analyse moléculaire par PCR, a permis de localiser la région critique Pour le syndrome du cri du chat au niveau d'une courte région de 640 kb du chromosome 5p. L'analyse du génome de cette région critique a révèle une séquence génétique riche contenant cinq gènes connus, cinq gènes putatifs et trois séquences épissées EST, au total il Ya 71 exons.

Trois gènes : FLJ25076: un homologue de l'enzyme de conjugaison de l'ubiquitine UBC-E2, FLJ20303 : une protéine nucléaire NOP2, pouvant jouer un rôle dans la régulation du cycle cellulaire, et MGC5309 : une protéine similaire à Nut2 ; Drosophila transcriptional coactivator, ont été caractérisés et déterminés par l'étude quantitative PCR. (36)

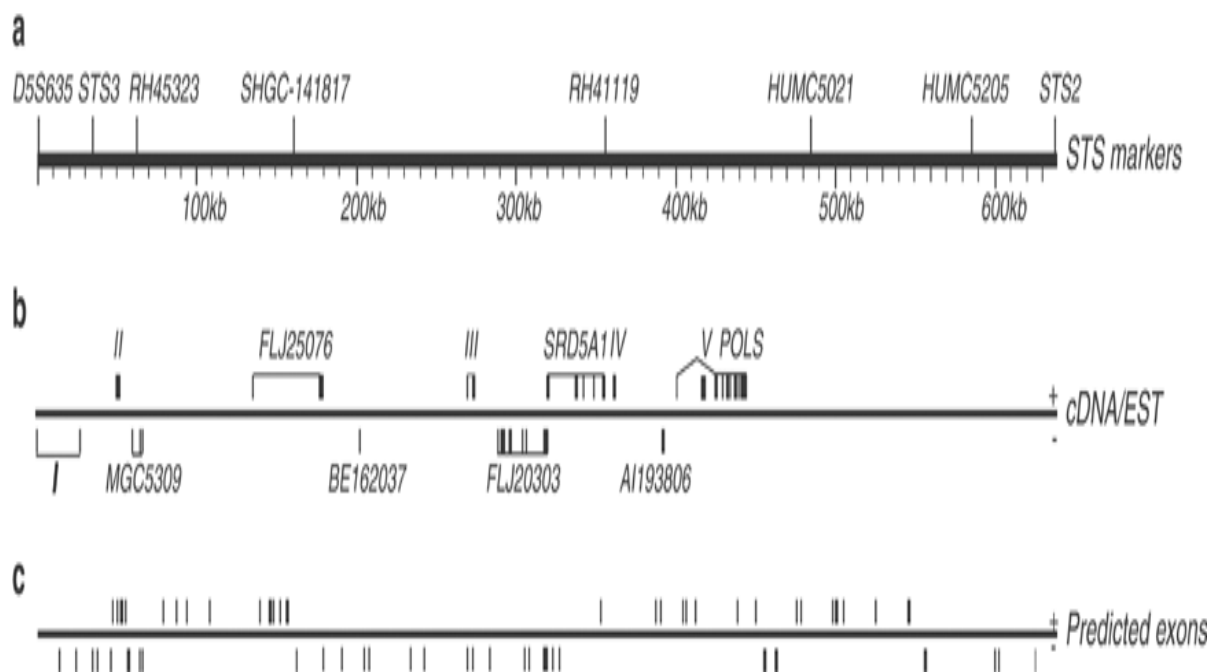


Figure n°25. Cartographie génomique détaillée de la région critique du syndrome du cri du chat. [25 ic]

PCR en temps réel a été réalisée sur l'ARN total de 11 différents tissus d'embryons humains (figure 26) : (a) Les graphiques représentent les courbes d'expression absolue (points noirs) et de l'expression relative de chaque gène dans l'ARN total (points gris); (b) les diagrammes représentent les valeurs normales de l'expression de chaque gène dans l'ARN total.

Les tissus sont: (1) l'épaule; (2) thorax; (3) du testicule; (4) la main; (5) bras - main; (6) du foie; (7) du cou; (8) du cuir chevelu; (9) des glandes surrénales; (10) pieds et (11) du bassin et du fémur.

Ces résultats estiment que le gène candidat FLJ25076, codant pour l'enzyme de conjugaison de l'ubiquitine UBC-E2, est exprimé dans les tissus thoraciques et du cuir chevelu.

Les deux autres gènes sont exprimés uniformément dans tous les tissus testés, ce qui suggère que ce sont les gènes domestiques. (36)

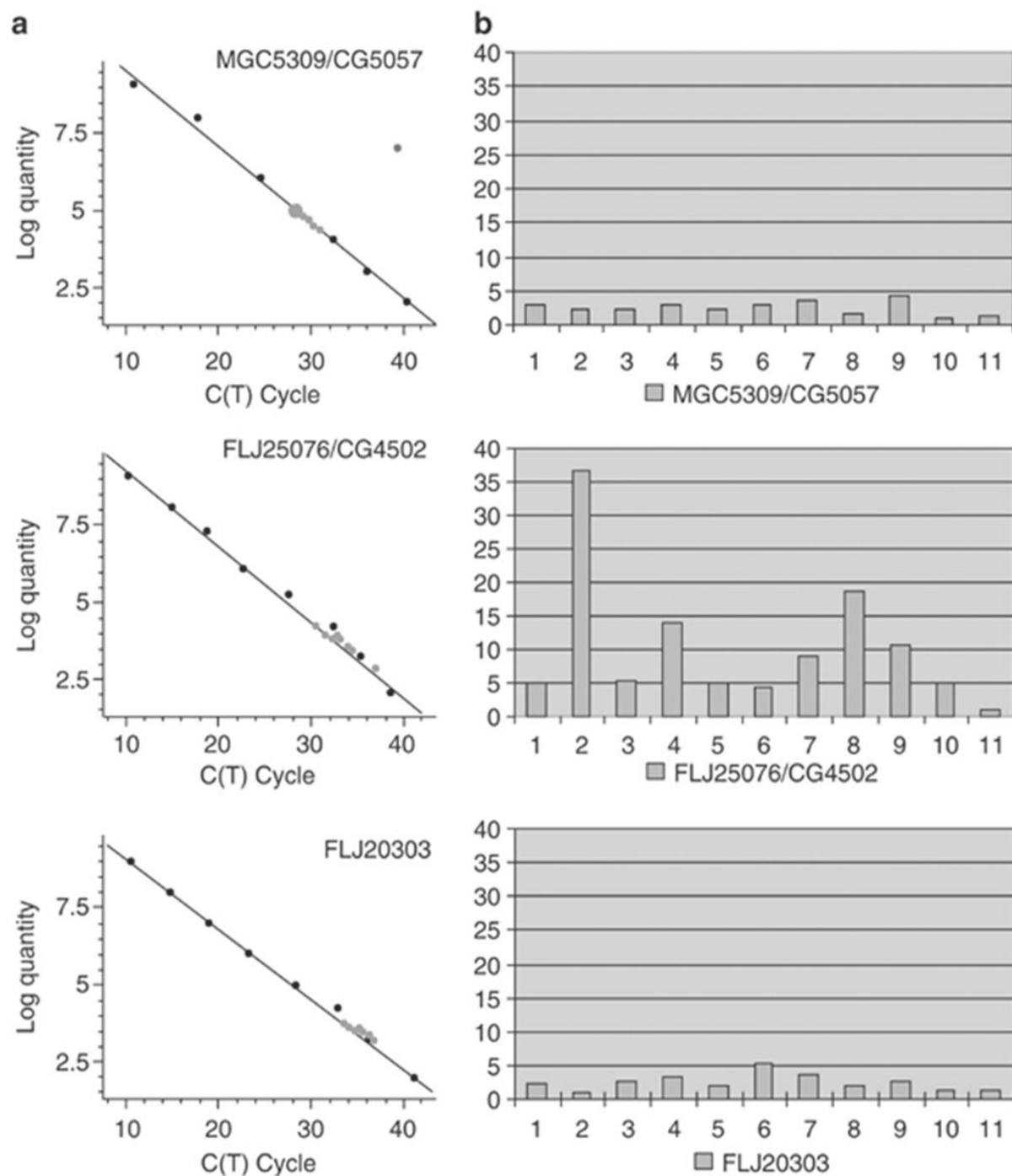


Figure n° 26. Resultats de l'étude PCR en temps réel pour les gènes MGC5309/CG5057, FLJ25076/CG4502 et FLJ20303. [26 ic]

❖ *La corrélation phénotype-génotype*

En 1978, NEIBUHR (33,8) pensait qu'il n'y a pas de corrélation entre la taille de la délétion ou sa localisation et l'intelligence de ses patients. Par contre, il a remarqué que les individus avec des délétions plus importantes, avaient des têtes plus petites et une croissance plus ralentie.

A l'opposé : WILKINS, BACCICHETTI et KUSHNICK pensaient qu'il y a des différences cliniques et évolutives en fonction de la taille de la délétion :

WILKINS et AL. en 1980 (37) ont réalisé une étude sur 80 enfants restés à la maison et atteints de la maladie du cri du chat. Leurs conclusions étaient les suivantes :

« L'intelligence d'individus avec 5p- est négativement corrélée avec la taille de la délétion ». Par contre, ils ont confirmé les observations de NIEBUHR : « Des individus avec de plus grandes délétions ont aussi un retard de croissance beaucoup plus sérieux et une microcéphalie ». D'autre part, WILKINS a signalé que les patients avec des délétions isolées ont une incidence moindre d'anomalies physiques, d'hospitalisations et de mortalité que les individus avec des translocations non équilibrées impliquant d'autres chromosomes en plus du chromosome 5.

Le résumé des génotypes et phénotypes de six patients a été représenté par une carte génomique du chromosome 5 (Figure.27).

Grossièrement, la gravité des manifestations cliniques (phénotypes) dépend de la taille et de l'emplacement de la délétion (génotypes) ; le 3ème patient n'avait pas de cri du chat ni de retard mental, la région responsable du cri du chat peut être localisée sur la partie proximale de RP11-91M19 située au niveau du 5p15.31. (38)

Fig. 2 Results of the FISH analysis of the short arm of chromosome 5 in six 5p-syndrome patients, and the scheme of phenotype-genotype correlation of the short arm of chromosome 5. Deleted regions are shown as *blank*

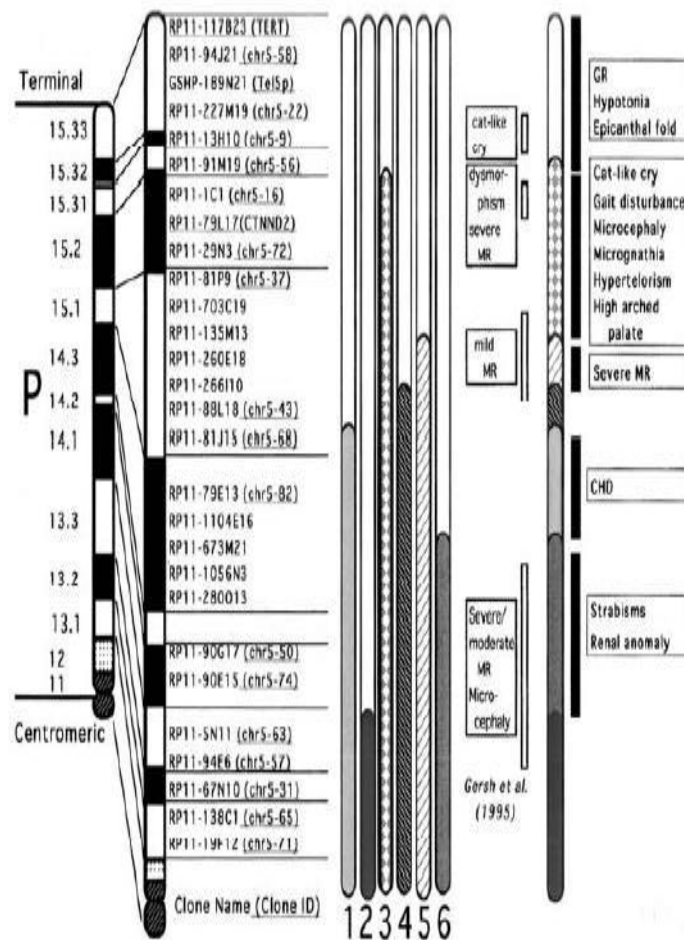


Figure n°27. Resultats de l'analyse FISH du bras court du chromosome 5 chez 6 patients atteints du syndrome du cri du chat, et schema montrant la corrélation phenotype-genotype du bras court du chromosome 5. Les régions délétées sont montrées en blanc. [27 ic]

En outre, la région distale du RP11-91M19 ne semble pas être critique pour le retard mental. On a découvert que le gène de la delta-caténine jouait un rôle important dans le développement neuronal (Medina et coll. 2000), la région correspondante (RP11-79L17) a été conservée chez le patient 3. Zhang et coll.(2003) a supposé que la délétion du gène hTERT situé sur 5p15.33 pourrait nuire au développement normal du fœtus dans le syndrome 5p-. Toutefois, les patients 1, 4 et 5, qui n'ont pas souffert d'un RCIU(Retard de Croissance Intra-utérin), ainsi que ceux avec RCIU, présentent une deletion du gene hTERT, ce qui nie le rôle de ce dernier dans le développement normal du fœtus. (38)

Les deux patients, 5 et 6, qui avait une translocation déséquilibrée, ont eu comme complication un valgus varus sévère(Figure n°27), mais d'autres études s'avèrent nécessaires pour préciser si cette complication est en relation avec le syndrome 5p-ou non.

Ainsi, les génotypes et les phénotypes semblent être en corrélation l'un avec l'autre.(38)

Malgré ces avancées remarquables, il reste encore très difficile de donner un pronostic individuel précis dans les délétions du bras court du chromosome 5, car des sujets porteurs de délétions apparemment identiques peuvent avoir des phénotypes différents(14).

Malheureusement, notre patient n'a pas bénéficié d'une étude FISH.

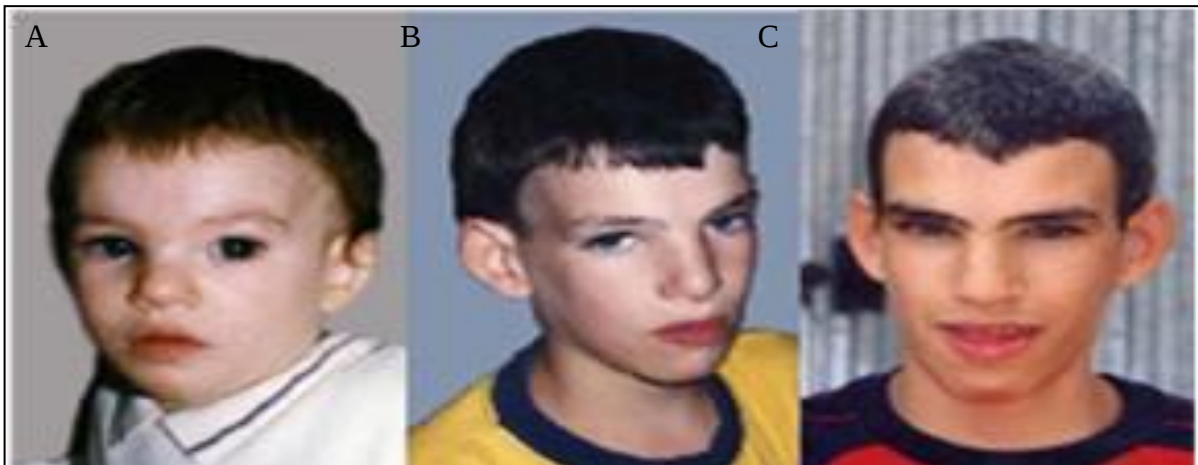


Figure n°28 a. (A) Patient atteint de la maladie du cri du chat a l'âge de 10 mois, (B) 7 ans, (C) 14 ans ;Diagnostic fait a l'âge de 5 mois: del(5)(p14.1).



Figure n°28 b. (D) Patient atteint de la maladie du cri du chat a l'âge 2 ans, (E) 4 ans, (F) 9 ans ; Diagnostic fait a l'âge de 2 mois: del(5)(p15.1).



Figure n°28 c. (G) Patient atteint de la maladie du cri du chat a l'âge d'un an, (H) 10 ans,(I) 28 ans ;Diagnostic fait a l'âge de 13 ans: del(5)(p15.2) [28 ic]

III. Diagnostic Anténatal

Généralités:

Actuellement, divers techniques permettent désormais de poser le diagnostic prénatal(DPN) d'un nombre important et croissant de malformations congénitales et de maladies génétiques. Toutefois,lorsqu'aucune anomalie n'est décelée on peut rassurer les parents ayant déjà eu un enfant atteint donc porteurs d'un risque de maladies héréditaire.

Sur le plan moral le choix, entre l'interruption de grossesse et la naissance d'un enfant porteur d'anomalies et qui est souvent rejeté par la société, met en cause la conception que chacun se fait de la vie et de la personne humaine. Certes la décision revient aux parents. Mais le médecin a un rôle important à jouer car il doit, sans orienter leur jugement, donner des informations claires et leur apporter un soutien moral.

Le DPN s'appuie sur l'imagerie, les prélèvements foetaux ou ovulaires, ainsi que sur les marqueurs sériques maternels.

A- L'imagerie(39)

1-L'échographie

Elle permet d'étudier sans risque la morphologie générale du fœtus, d'effectuer des mesures (biométrie fœtale), d'apprécier l'activité motrice, d'évaluer la quantité de liquide amniotique.

Quatre échographies sont réalisées au cours d'une grossesse normale : une première à 7-8 semaines pour dater la grossesse, une deuxième pour évaluer l'épaisseur du revêtement cutané de la nuque à 12 semaines (clarté nucale qui si elle est supérieure à 3 mm est suspecte d'anomalie chromosomique), une troisième à visée morphologique à 22 semaines, et une dernière au cours du 3ème trimestre.

Certaines malformations peuvent être visualisées tardivement en cours de grossesse ou nécessiter l'avis de spécialiste comme un cardio-pédiatre. La qualité et l'exhaustivité des résultats dépendent de la qualité de l'appareil, de l'âge de la grossesse, et de la position du fœtus lors de l'examen.

2- La radiographie

La radiographie du "contenu utérin", réalisée à partir de 24 SA, permet de caractériser un nanisme sévère en cherchant des anomalies de la trame osseuse, des fractures, des signes de chondrodysplasie.

3- L'IRM

L'IRM cérébrale permet devant la découverte échographique d'une microcéphalie de chercher des anomalies associées.

B- Les prélèvements(39)

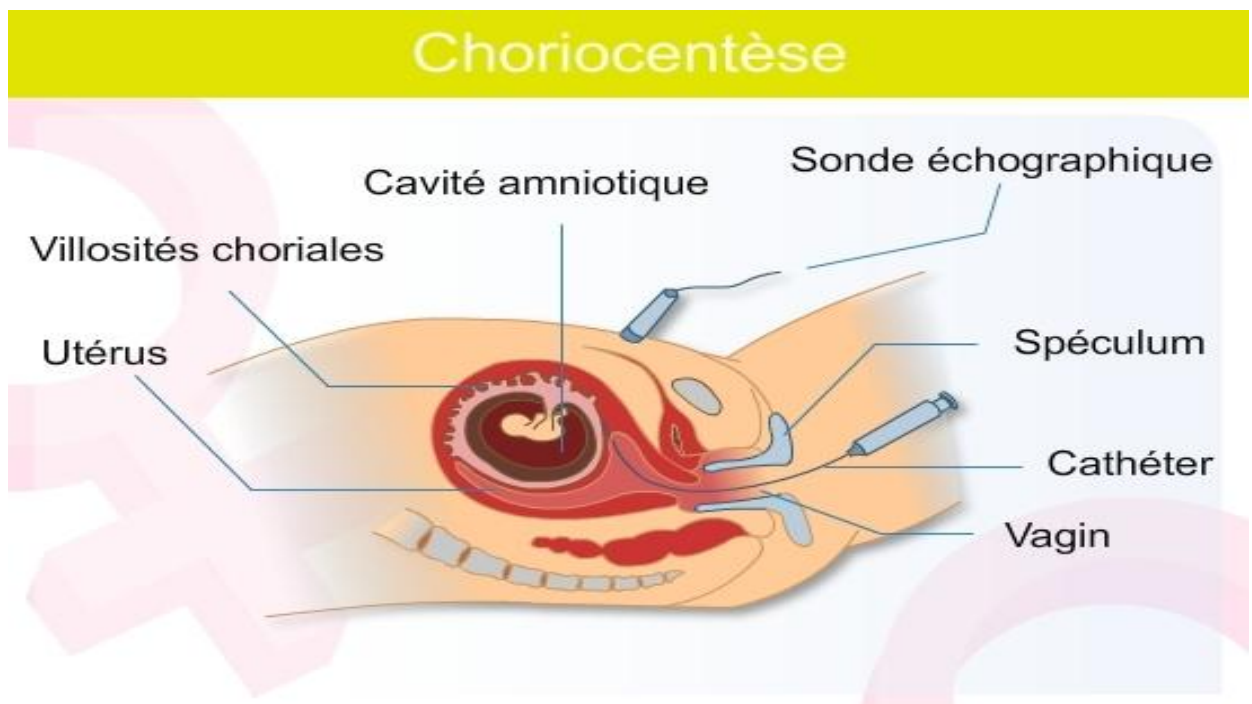
1- Le liquide amniotique

L'amniocentèse s'effectue sous guidage échographique, habituellement par voie transabdominale le plus souvent au second trimestre de la grossesse (15-16 semaines), mais du liquide amniotique peut être prélevé dès la 13ème semaine jusqu'au terme de la grossesse. Le risque d'avortement lié à la ponction est de l'ordre de 0,5 à 1%. Les cellules ou le surnageant du liquide après centrifugation, peuvent faire l'objet selon les cas, d'études chromosomiques, moléculaires, d'activités enzymatiques, de dosages hormonaux.



2-Les villosités choriales

La choriocentèse est pratiquée dès la 10^{ème} semaine de grossesse, par voie transabdominale ou transcervicale, sous contrôle échographique. Son intérêt réside dans la précocité du prélèvement, très utile pour le diagnostic des maladies génétiques à haut risque par l'étude de l'ADN ou des dosages enzymatiques. La possibilité d'obtenir un diagnostic chromosomique " en direct " sans culture de cellules donc rapide (24 heures) devrait en faire également la méthode de choix pour l'étude des chromosomes (anomalies numériques, remaniements de structure intéressant des grands fragments, diagnostic cytogénétique de sexe), mais il existe des discordances fœto-placentaires (10% de faux positifs, 1/1000 de faux négatifs) qui lui font, le plus souvent, préférer l'amniocentèse. Le risque d'avortement est un peu plus élevé que celui de l'amniocentèse de l'ordre de 1,5% à 2%.



3-Le sang foetal

Le prélèvement de sang foetal par ponction de sang au cordon près de son insertion sur le placenta s'effectue sous contrôle échographique. Il se pratique après la 18^{ème} semaine de grossesse. Le risque de fausse-couche est évalué aujourd'hui dans des mains expertes aux alentours de 1,3%. Il est utilisé pour étudier la biologie du sang foetal (anomalie de l'hémoglobine, des hématies, dosage du facteur VIII ou IX...), pour des études immunologiques, éventuellement pour un caryotype sur des grossesses déjà avancées puisque le résultat est obtenu en 72 heures.

D'autres prélèvements foetaux (peau) ou collections liquidiennes abdominales et thoraciques pour l'analyse d'urine ou de liquide d'épanchement sont possibles mais tout à fait exceptionnels.

C-les marqueurs sériques maternels(40)

les marqueurs sériques sont pratiqués entre la 15^{ème} et la 18^{ème} semaine. Appelés aussi « triple test », c'est en fait l'analyse de 3 substances particulières : l'hormone chorionique gonadotrophique (HCG), l'alpha-foeto-proteine (AFP) et l'oestriol non conjugué (E3). Le risque calculé pour la grossesse de la patiente est interprété par rapport au seuil de 1/250 au moment du prélèvement :

- si ce risque est inférieur, la patiente est classée dans un groupe à risque éloigné, qui ne justifie pas à priori de lui faire prendre le risque d'une amniocentèse ;
- si ce risque est supérieur ou égal à 1/250, une amniocentèse sera proposée au couple après vérification des informations cliniques et des données échographiques. Cependant, un test positif ne veut pas nécessairement dire que l'enfant est atteint mais simplement que la probabilité est plus élevée.

Cela conduit à proposer une amniocentèse à environ 5% des femmes enceintes.

cette technique présente entre autre l'inconvénient d'augmenter le stress de la femme. En effet, selon Bernard Hédon, professeur de gynécologie obstétrique, cela accroît la tension puisque *« le test sanguin n'a pas le même caractère extemporané et n'est pas adouci par le caractère visuel que procure l'échographie... »*. La femme peut également voir son stress augmenté *« quand le résultat est anormal et implique d'aller plus loin en faisant une amniocentèse, alors que la probabilité d'anomalie est le plus souvent faible »*. Car il existe des « faux négatifs ». Il convient d'informer la patiente que les marqueurs sériques ne permettent pas d'établir un diagnostic mais seulement d'évaluer un risque avec une spécificité qui est loin d'être satisfaisante.

Diagnostic anténatal de la maladie du cri du chat :

Il y a 26 ans, les primipares japonaises avaient bénéficiés d'une échographie clinique à 19 semaines de gestation en raison de la suspicion d'un état d'anasarque foetal. l'examen échographique a révélé un épanchement pleural, une ascite, un œdème de la peau (figure 29a), une hypoplasie du cervelet (figure 29b), un grand défaut septal ventriculaire (figure 29c), une aorte a cheval et un bas ratio digital (donné par la mesure du rapport de la longueur entre l'index (doigt 2D) et l'annulaire (doigt 4D)). Une lésion kystique de 12 × 18 mm sans septum ni portion proliférative a été observée au sein d'un oedème de la peau nuchale (figure 29a). Le diamètre bipariétal et la longueur du fémur étaient compatibles avec l'âge gestationnel (19 semaines d'menorhée)

L'écho- Doppler pulsé a montré l'absence du flux artériel diastolique au niveau de l'artère cérébrale moyenne, et le retour du flux sanguin télédiastolique dans l'artère ombilicale, ce qui suggère une mort foetale imminente.(41)

Deux jours plus tard, la mort foetale in utero a été diagnostiquée et l'accouchement a été induit par voie vaginale, donnant un mort né de sexe féminin pesant 600 g . Lors de l'autopsie (Figure 30), un œdème généralisé, une ascite, un épanchement pleural, une hypoplasie cerebelleuse, un grand défaut septal ventriculaire, et une aorte a cheval ont été notées. La lésion kystique a été localisée en sous-cutanée au sein de l'œdème nuchal, et contenait un liquide clair séreux. elle a été couverte par une seule couche de cellules épithéliales cylindriques et il n'y avait pas de septum(41)

L'analyse chromosomique a révélé la délétion partielle du bras court du chromosome 5. L'examen histologique du placenta ne montrait pas de modifications pathologiques tels que l'ischémie ou le décollement.



Figure n°29. Images échographiques à l'âge de 19 semaines de gestation, en coupe transversale de la nuque fœtale, montrant une lésion kystique (la flèche) au sein de l'œdème de la peau nucale(a), en coupe oblique de la tête fœtale montrant une hypoplasie cérébelleuse(les flèches)(b), et en coupe transversale du thorax fœtal montrant le défaut septal ventriculaire (VSD)(c). [29 ic]

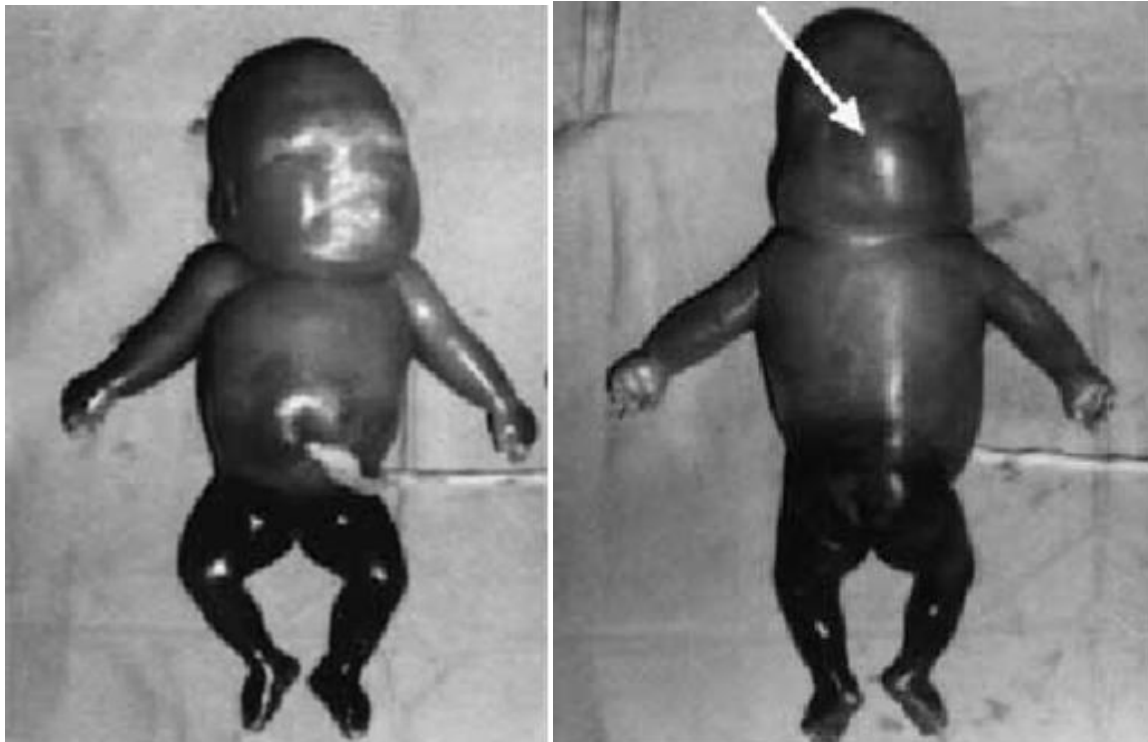


Figure n°30.photos d'un mort né de sexe féminin atteint du syndrome du cri du chat,montrant un état d'anasarque,avec une lésion kystique au sein de l'oedeme nuchal(la flèche). [30 ic]

Enfin, bien que l'association d'une hypoplasie cerebelleuse et du syndrome du cri-du-chat n'a pas été décrite auparavant, nous considérons que cette association pourrait être un élément clé dans le diagnostic anténatal du syndrome du cri-du-chat.(42)

Les signes échographiques caractéristiques du syndrome du cri du chat au cours du diagnostic anténatal comprennent : les kystes du plexus choroïde fœtal (Sarno et coll.1993. Fankhauser et coll, 1998), la ventriculomégalie bilatérale isolée (Stefanou et coll., 2002), l'œdème cutané nuchal (Aoki et coll, 1999.), l'état d'Anasarque fœtal (Tullu et coll, 1998. Aoki et coll. 1999), l'hydronéphrose bilatérale (Tullu et coll.1998), l'hypoplasie cérébelleuse, un large défaut septal ventriculaire, une aorte à cheval, un bas ratio digital (Aoki et coll. 1999), une artère ombilicale unique, et la tétralogie de Fallot (Hutcheon et coll. 1998).

Les anomalies du système nerveux central associées à cette microcéphalie incluent : les kystes du plexus choroïde (Sarno et coll, 1993.Fankhauser et coll. 1998), un kyste arachnoïde (Balci et Oguz, 2001), une hydrocéphalie (Schinzel et Tonz, 1979;Forabosco et coll, 1988;Balci et Oguz, 2001; Stefanou et coll. 2002), et des anomalies du cervelet, comme l'hypoplasie cérébelleuse (Tamraz et coll. 1993; Aoki et coll. 1999), et l'hypoplasie vermienne (De Michele et coll. 1993).

Tamraz et coll. (1993) a étudié la morphométrie du cerveau chez sept cas souffrant du syndrome du cri du chat syndrome, grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui a révélé une hypotrophie cérébelleuse, une atrophie marquée du tronc cérébral qui prédomine au niveau pontique, et une atrophie des pédicules cérébelleux moyens et de la substance blanche.

En outre, De Michele et coll. (1993) a publié les résultats de l'IRM chez un garçon de six ans atteint de la maladie du cri du chat, qui a révélé une hypoplasie vermienne et une dysgénésie du corps calleux.

A la lumière de ces résultats, on a pu déduire que l'hypoplasie cérébelleuse et la microcéphalie sont les marqueurs échographiques qui permettent d'identifier les fœtus porteur d'une délétion terminale du bras court du chromosome 5, en prénatal.

La discordance chromosomique fœtoplacentaire se rencontre chez 1 à 2% des cas de prélèvements de villosités choriales (Ledbetter et coll. 1992). La plupart de ces cas sont associés à un mosaïcisme placentaire confiné, qui peut induire un arrêt de croissance intra-utérine et des avortements spontanés (Breed et coll, 1991; .Kalousek et coll. 1991.). La fréquence de la mosaïque dans le syndrome du cri du chat est de 3 à 3,75% (Niebuhr et coll, 1978; .Perfumo et coll, 2000.).

Muller et coll. (1993) et Fankhauser et coll. (1998) ont décrit une association entre les délétions terminales du 5p et l'élévation des taux sériques maternels de la gonadotrophine chorionique humaine.

Stefanou et coll. (2002) a mentionné une association entre la délétion terminale du 5p et l'augmentation du taux sérique de l'alpha-foetoprotéine maternelle. Weiss et coll. (2003) a signalé une association entre les délétions terminales 5p et le faible taux sérique maternel en gonadotrophine chorionique humaine.

Enfin, Un diagnostic anténatal est indiqué, en cas d'un syndrome du cri du chat familial, d'anomalies fœtales échographique, et / ou d'un test sérique maternel anormal, permettant la réalisation du caryotype fœtal qui confirmera le diagnostic.

F- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Chez le nouveau-né, le tableau clinique est tellement caractéristique, qu'il y a peu ou pas de diagnostic différentiel.

On peut toutefois citer des malformations laryngées qui produiraient un cri ressemblant au miaulement d'un chat, mais le syndrome dysmorphique serait absent.

Chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte, le diagnostic clinique peut être plus difficile à poser. Le principal diagnostic différentiel en est Le syndrome de wolf-hirschhorn ou la délétion du bras court du chromosome 4 (4p-).

En effet, dans ce syndrome comme dans la maladie du cri du chat, on observe(4) :

- Une hypotrophie
- Une encéphalopathie profonde
- Une microcéphalie
- Un micro-rétrognatisme
- Un hypertélorisme avec épicanthus
- Un pli palmaire unique (dans ¼ des cas du syndrome de wolf-hirschhorn)
- Une association fréquente avec des malformations cardiaques (CIA, CIV).

Par contre, et à la différence de la maladie du cri du chat, on note(4) :

- L'absence de cri caractéristique
- Des globes oculaires saillants avec de fréquentes anomalies : ptosis, colobome, strabisme, nystagmus, cataracte
- L'implantation normale des oreilles
- De fréquentes fissures palatines

- Le philtrum caractéristique, qui est profond et étroit, avec des piliers très marqués, donnant l'impression de sortir des narines
- De fréquentes malformations squelettiques (scoliose, spina-bifida, cotes surnuméraires) et de fréquentes anomalies génitales surtout chez l'homme ou l'hypospadias est presque constant.

Que le principal diagnostic différentiel de la délétion du bras court du chromosome 5 soit celle du bras court du chromosome 4 est d'autant plus surprenant, que longtemps il était impossible de distinguer ces deux chromosomes sur un caryotype.

G-TRAITEMENT

Il n'existe pas de traitement radical du syndrome du cri du chat, car il est d'origine chromosomique.

Par contre on peut seulement proposer un traitement symptomatique adapté à chaque cas en fonction des handicaps: kinésithérapie, traitement orthopédique, prévention des complications, et la chirurgie (43).

Le traitement chirurgical est indiqué en cas, de malformations cardiaques congénitales, de malformations squelettiques (transferts tendineux, arthrodèses et ostéotomies), de strabisme, de pieds bots, de cryptorchidie ou d'hernies inguinales..., cependant, il reste un risque encouru par ces patients en cas d'anesthésie générale, en raison :

- Des malformations des voies aériennes (anomalies laryngées, microrétrognathisme, et un palais ogival et étroit) rendant l'intubation difficile.
- De l'hypotonie, qui rend la réponse aux myorelaxants imprévisibles, et elle risque d'être nettement accentuée. Cela incite à ne donner que des faibles doses, et implique une bonne surveillance des fonctions neuromusculaires afin d'éviter les complications surtout respiratoires.

Néanmoins, une prise en charge des troubles psychomoteurs par stimulation précoce de la communication et du langage a amélioré le pronostic de façon significative. (43).

L'usage des facultés de réception relativement bonnes pour encourager le développement du langage et de la communication, plutôt que de se baser sur des méthodes traditionnelles verbales, a permis d'améliorer le pronostic, ainsi la stimulation précoce et l'introduction de la langue des signes sont des moyens efficaces pour développer les compétences communicatives (50% des enfants sont capables d'utiliser la langue des signes pour communiquer).



Figure n°31. Stimulation de la communication et du langage chez un garçon atteint de la maladie du cri du chat. [31 ic]

Les Programmes de modification du comportement peuvent être réussis dans la gestion de l'hyperactivité, des troubles de l'attention, du bas seuil de frustration, et des comportements d'auto-stimulation.

La coordination visio-motrice améliore les performances visio-spatiales chez un enfant affecté par le syndrome du cri du chat(43).

En conclusion, un suivi efficace et une connaissance des problèmes médicaux liés à cette maladie, permettent une prévention médicale, et un ralentissement d'apparition des complications, afin d'assurer une meilleure qualité de vie.

H- EVOLUTION ET SURVIE

La survie des patients atteints de la maladie du cri du chat, qui ont souvent un retard psychomoteur grave, dépend de l'existence ou non de malformations viscérales, en particulier cardiaques; 75 % des décès ont lieu dans les premiers mois de la vie, et 90% avant l'âge d'un an. Les causes Principales en sont : les pneumonies, les malformations cardiaques congénitales, le syndrome de détresse respiratoire. S'il n'y a pas d'anomalie associée, leur espérance de vie est grande. (8)

Nous n'avons pas trouvé le plus âgé des « cri du chat », mais un certain nombre ont atteint 60ans. (16)

Notre patient a été perdu de vue , nous n'avons aucune idée sur son evolution.

I- PREVENTION

La prévention de la maladie du cri du chat, n'est actuellement pas possible car dans 90% des cas, elle apparait De-novo, et il n'y a pas de signes échographiques pathognomoniques de cette maladie, tout au plus quelques anomalies peuvent attirer l'attention de l'opérateur qui préconisera une amniocentèse.

La naissance d'un enfant présentant ce syndrome impose de préférence, la réalisation du caryotype parental, et l'établissement de l'arbre généalogique de la famille, afin de déceler une translocation équilibrée dont le risque de récurrence est de 15 à 25%, ainsi le conseil génétique prend toute sa dimension, et le diagnostic prénatal sera préconisé pour les grossesses à venir.

Conclusion

CONCLUSION :

La délétion du bras court du chromosome 5, lorsqu'elle inclut une région critique située au niveau de la mi-bande 1,2 de 5p15.2 à 5p15, est responsable d'un syndrome bien caractérisé, la maladie du Cri-du-Chat.

En période néo-natale, le signe le plus marquant est le cri anormal ressemblant au miaulement d'un chaton. La dysmorphie cranio-faciale caractéristique comprend une microcéphalie importante, un visage rond, lunaire, avec un hypertélorisme et un microrétrognatisme. Le retard mental est souvent très sévère, et les malformations viscérales, notamment cardiaques conditionnent le pronostic.

Un diagnostic anténatal est indiqué, en cas d'un syndrome du cri du chat familial (ou un conseil génétique est souhaitable), d'anomalies fœtales échographique, et / ou d'un test sérique maternel anormal, permettant la réalisation du caryotype fœtal qui confirmera le diagnostic.

Malheureusement, aucun traitement spécifique n'est disponible actuellement pour cette maladie, reste à espérer dans le futur. Mais, cependant une prise en charge multidisciplinaire est indispensable pour ces patients, permettant ainsi d'améliorer leur qualité de vie, et d'éviter la survenue de complications.

RESUMES

Résumé

Mots clés : Maladie du cri du chat, délétion 5p, 5p-.

La maladie du cri du chat est une maladie génétique rare, avec une incidence allant de 1 cas sur 15 000, à 1 cas sur 50 000 naissances, ses aspects génétiques ont été décrits la première fois par LEJEUNE en 1963. Elle résulte d'une délétion du bras court du chromosome 5 (5p-), et plus précisément d'une région critique située au niveau de la mi-bande 1,2 de 5p15.2 à 5p15.3. En période néo-natale, le signe le plus marquant est le cri anormal ressemblant au miaulement d'un chaton, d'où le nom de la maladie. La dysmorphie cranio-faciale caractéristique comprend une microcéphalie importante, un visage rond, lunaire, un hypertélorisme, un épicanthus, et un microrétrognatisme.

Le retard mental, et psychomoteur est souvent très sévère, et les malformations viscérales, notamment cardiaques conditionnent le pronostic. Le caryotype métaphasique en bandes R et/ou G permet dans la majorité des cas de confirmer le diagnostic clinique. La majorité des délétions surviennent de novo. Il n'existe pas de facteur causal connu. L'âge parental moyen n'est pas augmenté.

La taille de la délétion est variable, ainsi la gravité des manifestations cliniques (phénotypes) dépend de la taille et de l'emplacement de la délétion (génotypes). L'hybridation in situ fluorescente (FISH) a permis de définir une carte moléculaire et phénotypique du 5p.

Le conseil génétique et le diagnostic prénatal ont un rôle essentiel dans l'information, la prévention et le diagnostic de cette maladie. Malheureusement, il n'y a pas de traitement radical pour ce syndrome, on se contente d'un traitement symptomatique, en fonction des malformations décrites. La prise en charge des troubles psycho-moteurs, et plus particulièrement la stimulation précoce de la communication et du langage a amélioré le pronostic de façon significative.

Summary

Key words: Cri du chat syndrome, deletion 5p, 5p-.

Cri du chat syndrome is a rare genetic disorder with an estimated incidence between 1 in 15,000 births and 1 in 50,000 births, the syndrome was first described by LEJEUNE in 1963. It results from a deletion of the short arm of chromosome 5 (5p-), more precisely, of a critical region located at the mid-band 1.2 from 5p15.2 to 5p15.3. In neonatal period, the most striking sign is the abnormal cry resembling at the mewling of a kitten, hence the name of the disease. The characteristic craniofacial dysmorphism includes an important microcephaly, a round face, moonlike, hypertelorism, epicanthic folds, and micrognathia.

Mental and psychomoteur retardation is frequently very severe and visceral malformations, especially cardiac malformations condition the prognosis. The metaphase karyotype in R bands and/or G can confirm in the majority of cases the clinical diagnosis. The majority of deletions occur de novo. There is no known causal factor. The average parental age is not increased.

The size of the deletion is variable, and the severity of clinical manifestations (phenotypes) depends on the size and the location of the deletion (genotypes). The fluorescent in situ hybridisation (FISH) has identified a molecular and phenotypic map of 5p.

Genetic counseling and prenatal diagnosis have an essential role in the information, the prevention and the diagnosis of this disease.

Unfortunately, there is no radical treatment for this syndrome, just a symptomatic one; which depends of the malformations described. The management of psychomotor disorders, particularly early stimulation of communication and language has improved the prognosis significantly.

ملخص

الكلمات الأساسية: مرض المواء — فقدان الذراع القصير للصبغي 5 - 5p.

مرض المواء هو مرض جيني نادر، مع نسبة حدوث تتراوح بين حالة واحدة لكل 15000 ولادة وحالة لكل 50000 ولادة.

لقد وصفت خاصياتها الجينية لأول مرة من طرف لوجون سنة 1963 حيث ينتج المرض عن فقدان للذراع القصير للصبغي 5 وبشكل أكثر تحديدا فقدان للمنطقة الحرجة الواقعة على مستوى نصف الشريط 1 و 2 من 5p 15.2 إلى 5p 15.3.

في فترة ما بعد الولادة، العرض اللافت هو الصرخة الغير طبيعية التي تشبه مواء القطّة الصغيرة ومنه تم استقاء اسم المرض.

يجمع تشوه القحف والوجه المميز للمرض الرأس الصغير والوجه المستدير على شكل القمر والفرط وعالية الموق والفك الصغير المتراجع.

غالبا ما يكون التخلف العقلي والحركي شديدا جدا وتكون تشوهات الأحشاء خصوصا القلبية منها عاملا محددًا في التنبؤ بتطور هذا المرض.

تمكن الخريطة الصبغية الطورية بالأشرطة R أو G في أغلب الأحيان من تأكيد التشخيص السريري.

أغلب حالات الفقدان تكون ابتداءا ولم يتم التعرف على أي عامل مسبب لهذا المرض كما أن متوسط عمر الآباء لا يكون مرتفعا.

يكون طول المنطقة المفقودة متغيرا الشيء الذي ينعكس على خطورة الأعراض السريرية (النمط الظاهري) المرتبطة بطول وموضع المنطقة المفقودة (النمط الوراثي).

مكنّت طريقة التهجين باللاصقة الموضعية (FISH) من تعريف الخريطة الجزيئية للذراع القصير للصبغي 5 المسؤولة عن النمط الظاهري للمرض.

تلعب الاستشارة الوراثية والتشخيص قبل الولادة دورا رئيسيا في الوقاية والتوعية وتشخيص المرض.

للأسف، لا يوجد علاج جذري لهذا التناذر حيث نكتفي بعلاج الأعراض حسب التشوهات الملاحظة.

مكن علاج الاضطرابات النفسية والحركية وخصوصا التحفيز المبكر للغة والتواصل من تحسين التنبؤ الإيجابي لتطور المرض بطريقة مهمة.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1- J. Lejeune, J. Lafourcade, R. Berger, J. Vialatte, M. Boeswillwald, P. Seringe, R. Turpin.

« Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5 »

C.R. Acad. Sci. (D) 257 (1963) 3098–3102.

2- Sonja Erlenkamp , Kristian Emil Kristoffersen ,

« Sign communication in Cri du chat syndrome »

Journal of Communication Disorders 43 (2010) 225–251

3- F. Vialard, R. Robyr, Y. Hillion, D. Molina Gomes, J. Selva and Y. Ville

CASE REPORT: Dandy–Walker syndrome and corpus callosum agenesis in 5p deletion

PRENATAL DIAGNOSIS (2005); 25: 311–313

4- KURT HIRSCHHORN

A Short History of the Initial Discovery of the Wolf–Hirschhorn Syndrome

American Journal of Medical Genetics Part C

(Seminars in Medical Genetics) 148C:244– 245 (2008)

5- SERGOVICH F., VALENTINE G.H., CHEN A.T., KINCH R.A., SMOUT H.S.

“Chromosome aberrations in 2159 consecutive newborns babies”.

New England J. Med., 1969, 280, 851.

6- LUBS H.A., RUDDLE F.H.

“Chromosomal abnormalities in 400 consecutive newborns”.

Abst. Seventh. Confer. Mammalian Cytology and Somatic Cell genetics, 1968.

7- BERGER R.

“Déficiency du bras court du chromosome 5. Maladie du cri du chat “.

Nouv. Presse Med., 1972, (1), 873-875.

8- NIEBUHER E.

« The cri du chat syndrome. Epidemiology, cytogenetic and clinical features ».

Human. Genetick, 1978, 44, 227-275.

9- Marc Bogard; Jérôme Lamoril:

Biologie Moléculaire en Biologie Clinique

I. Méthode

Collection OPTION BIO 1998

10- Tom Strachan ; Andrew P .Reed :

« Génétique moléculaire humaine »

Médecine Science Flammarion ; 1998

11- M. Harry:

« Génétique Moléculaire et Evolution »

Maloine , 2001

12- J. Etienne :

Biochimie, Génétique, Biologie Moléculaire

Abrégés Masson, Paris 2001

13- M.-L. Briard, N. Morichon-Delvallez

Anomalies chromosomiques

EMC © 20 10 Elsevier Masson SAS

14- Turleau C.

« Le syndrome du cri-du-chat ».

Encyclopédie Orphanet. Décembre 2001

15- OLIVE D., GILGENKRANTZ S., CABROL C., WOLKOWICZ M.W.

“Maladie du cri du chat” (5p-) avec gueule de loup.

Pédiatrie, 1968, 23, 795-800.

16- LABRUNE M., LEFEBVRE J., LAFOURCADE J., LEJEUNE J.

« Etude des signes radiologiques de la maladie du cri du chat »

Annales de radiologie 1967, vol.X(34), p.303-310.

17- GREINER G.F., DILLENSCHNEIDER E.

« La maladie du cri du chat, aspect ORL et fonctionnel ».

Gaz. Med. De France 1971, 78, (28), 4579-4582.

18- JUNIEN-LAVILLAVROY, C, ACCOYER, B., SERERO, C, BEST, M., and JALBERT, P.

Journal Francais d'Oto-Rhinolaryngologie ,Audio-Phonologie et Chirurgie

Maxillo-faciale, 21, 353. (1972)

19- MICHEAU C., SCHLUMBERGER J.R.

« Etude anatomo-pathologique du larynx dans la maladie du cri du chat ».

Ann.de pédiatrie 1968, 45, (11), p.749-752.

20-R.CatrinelMarinescu, Paola Cerruti Mainardi, Margar et Ross Collins, Martine Kouahou,

Gabriella Coucourde, Guido Pastore, JillEaton-Evans, and Joan Overhauser

“Growth Charts for Cri-Du-Chat Syndrome: An International Collaborative Study”

American Journal of Medical Genetics 94:153–162(2000)

21- COLOVER,J.,LUCAS,M.,COMLEY,J.A.,And ROE,

A.M. (1972) Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 35, 711

22- Harold Chen, MD, MS, FAAP, FACMG

« Cri-du-chat Syndrome »

<http://emedicine.medscape.com/article/942897-overview>

Updated: May 13, 2009

23- BACK Ch., GAUTIER M., SCHAEFER P., MOSZER M.

« La maladie du cri du chat: une observation anatomo-clinique ».

Ann. Pediatr., 1968, 15, 83-87.

24- VISSIAN et COLL.

« Modifications des fibres élastiques cutanées dans la maladie du cri du chat »

Ann. Dermato. Syphil, PARIS, 1971, 98, 53-56.

25- CAFFEY J., ROSS S.

« Pelvic bones in infantile mongolism »

Amer. J. Roentgenol., 1958, 80, 458.

26- LEISTI J.

“Structural variation in human mitotic chromosomes”

Ann. Acad. Sci. Fenn. (Biol.), 1971, 179, 1-69.

27- LEISTI J., KABACK MM. RIMOIN D. L.

“Cri du chat and trisomy 13 syndromes in an infant with an unbalanced chromosomal translocation “

Birth. Defects, 1975, 11, 317-319.

28- LEJEUNE J., LAFOURCADE J., DE GROUCHY J., BERGER R., GAUTIER M., TURPIN R.

« Délétion partielle du bras court du chromosome 5. Individualisation d'un nouvel état morbide »

Sem. Hop. PARIS 1964, 40, 1069-1079.

29- HOWARD R.O

« Ocular abnormalities in the cri du chat syndrome »

Amer. J. Opht., 1972, 73, 949- 954.

30- R. TURPIN et M. P. SCHUTZENBERGER

« L'ETUDE DES DERMATOGLYPHES »

SEM. HOP. PARIS 14 AOUT 1949

31- PRIEUR F.

« Contribution à l'étude de la maladie du cri du chat et sa réciproque à partir d'une

Observation familiale a la Martinique ».

Thèse Med. ROUEN, 1987.

32- LEJEUNE J., RETHORE M. O., PEETERS M., DE BLOIS M.O., RABIER D., PARVY P., BARDET J., KAMOUN P.

« Maladie du cri du chat : acides aminés plasmatiques et urinaires ».

Ann. Genet. (France), 1990, 33, (1), p.16-20.

33- NIEBUHER E.

« Cytologic observation in 35 individuals with 5p- karyotype »

Hum. Genet, 1978, 42, 143-156.

34- OVERHAUSER J., Mac MAHON J., OBERLENDER S., CARLIN M.E., NIEBUHR E.,

WASMUT J., LEE-CHEN J.

“Parental origin of chromosome 5 deletions in the cri-du- chat syndrome”

Am. J. Med. Genet.(UNITED STATES), Sept. 1990,37(1),p.83-86.

35- Paola Cerruti Mainardi., Guido Pastore., Chiara Castronovo., Michela Godi.,

Andrea Guala., Stefania Tamiazzo., Sandro Provera., Mauro Pierluigi.,

Franca Dagna Bricarelli.

European Journal of Medical Genetics 49 (2006) 363–383

36- Qingfa Wu, Erik Niebuhr, Huanming Yang and Lars Hansen

“Determination of the ‘critical region’ for cat-like cry of Cri-du-chat syndrome and analysis of candidate genes by quantitative PCR”

European Journal of Human Genetics (2005) 13, 475–485

37- WILKINS L. E., BROWN J.A., WOLF B.

“Psychomotor development in 65 home reared children with cri-du-chat syndrome”

J. Pediatr. 1980, 97, 401- 405.

38- Tatsuro Kondoh , Osamu Shimokawa, Naoki Harada,Tomoki Doi, Chyuns Yun, Yuji Gohda Fumiko Kinoshita, Tadashi Matsumoto, Hiroyuki Moriuchi

“Genotype-phenotype correlation of 5p- syndrome: pitfall of diagnosis”

J Hum Genet (2005) 50:26–29.

39- Claude Moraine, Agnès Guichet

« Diagnostic prénatal des affections génétiques »

<http://college-genetique.igh.cnrs.fr/Enseignement/genformclin/dpn.html>

40- LE DIAGNOSTIC PRENATAL (DPN)

http://www.genethique.org/doss_theme/dossiers/dpn/def_technic.htm

41- S. AOKI., T. HATA., K. HATA., K. MIYAZAKI

“Letters to the Editor”

Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13:216–221

42- Chih-Ping Chen, Chen-Chi Lee, Tung-Yao Chang, Dai-Dyi Town and Wayseen Wang

“Prenatal diagnosis of mosaic distal 5p deletion and review of the literature”

PRENATAL DIAGNOSIS 2004; 24: 50–57.

43- Harold Chen, MD, MS, FAAP, FACMG

« Cri-du-chat Syndrome: Treatment and Medication »

<http://emedicine.medscape.com/article/942897-treatment>

Updated: May 13, 2009

REFERENCES DES ILLUSTRATIONS

Références des illustrations

1 ic - B. Arcangioli

“ LE CYCLE CELLULAIRE ”

http://virologie.free.fr/documents/virologie/11Cycle_cellulaire/Cycle_cellulaire.htm

2 ic- cssm.ouvaton.org/sec/rubrique.php3?id_rubrique=52

3 ic- Catherine Turleau – Marguerite Prieur

“Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques”

Service de cytogénétique Necker Enfants Malades Novembre 2000

<http://college-genetique.igh.cnrs.fr/Enseignement/genchrom/alieschrom.html>

4 ic, 5 ic- Wikipedia; Valentin APAC; Orpha; Hematologie-dz;

http://magdalena.blanchardxavier.info/?page_id=19

6 ic- translocation robertsonienne

http://bebe.rossi.pagesperso-orange.fr/trisomie_21_par_translocation.htm

7 ic, 8 ic- voir bibliographie (13)

9 ic - K. P. MANNING

“ The larynx in the Cri du Chat Syndrome”

Eaton Road, Liverpool L 122AT

10 ic- Paola Cerruti Mainardi

« Cri du Chat syndrome »

Orphanet Journal of Rare Diseases 2006, 1:33 doi: 10.1186/1750-1172-1-33

11 ic-LA MALADIE DU CRI DU CHAT D'ANTOINE CATRIN

<http://handicapantoine.monsite-orange.fr/page7/index.html>

12 ic, 13 ic, 14 ic, 15 ic, 16 ic, 17 ic - voir bibliographie **(20)**

18 ic- Lyndsay Cuming; Donna Diamond; Rouin Amirfeyz; Martin Gargan

“Cri du Chat syndrome”

ORTHOPAEDICS AND TRAUMA 24:2 @ 2009 Elsevier

19 ic- Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology

<http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/PolyEmbryoFr.html>

20 ic, 21 ic- voir bibliographie **(22)**

22 ic- Izabela Laczmanska, Agnieszka Stembalska,Justyna Gil,

Halina Czemarmazowicz, Maria Sasiadek

“ Cri du chat syndrome determined by the5p15.3→pterdeletion diagnostic problem” European Journal of Medical Genetics 49(2006)87–92

23 ic, 25 ic, 26 ic- voir bibliographie **(36)**

24 ic-28 ic- voir bibliographie **(35)**

27 ic- voir bibliographie **(38)**

29 ic, 30 ic- voir bibliographie **(42).**

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 أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس السويدي
كلية الطب و الصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 28

سنة : 2011

مرض المواء

عن حالة واحدة ومراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

الآنسة أمل مكليس

المزودة في: 16 يونيو 1985 بالخميسات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مرض المواء فقدان الذراع القصير للصبغي 5

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: بنجلون دخمة بدر سعود
أستاذة في طب الأطفال

مشرف

السيد: عمر الشقيري
أستاذ في علم الأنسجة

أعضاء

السيدة : فاطمة جابويريك
أستاذة في طب الأطفال

السيد: عبد الحق ركاله
أستاذ في طب النساء والتوليد