

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 331

SYNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN : REVUE DE LA
LITTÉRATURE.

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mr. Omar EL HAJI
Né le 03 décembre 1991 à Larache

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Wolf-Hirschhorn, délétion 4p16, casque de guerrier grec, diagnostic prénatal.

JURY

Mr. A. RAGALA

Professeur de Gynécologie Obstétrique

PRESIDENT

Mr. O.CHOKAIRI

Professeur d'Histologie Embryologie

RAPPORTEUR

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Mr.M. BOUCHRIK

Professeur de Parasitologie Mycologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
---------------------	---

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAFFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. HADRI Larbi*
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAoui Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAoui Abbes
 Pr. ESSAKALIHOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. ELALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha

Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie – Obstétrique
 Dermatologie

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

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie -**Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Gynécologie Obstétrique

Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMARALI

Doyen de la FMP Abulcassis

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

Gastro-Entérologie
Neurologie –

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAB Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHIZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAoui Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

PrZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUAITY Brahim*

MARS 2014

Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
ORL



Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 ACHIR ABDELLAH
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Chirurgie Thoracique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSghir Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire



Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

AOUT 2015

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

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne



***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOU Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

mise à jour le 14/12/2016 par le

Service des Ressources Humaines





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 à ..

A mes très chers parents,

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant mon chemin.

*A mes frères Mohamed et Rachid et
mes sœurs Fatima et Salma*

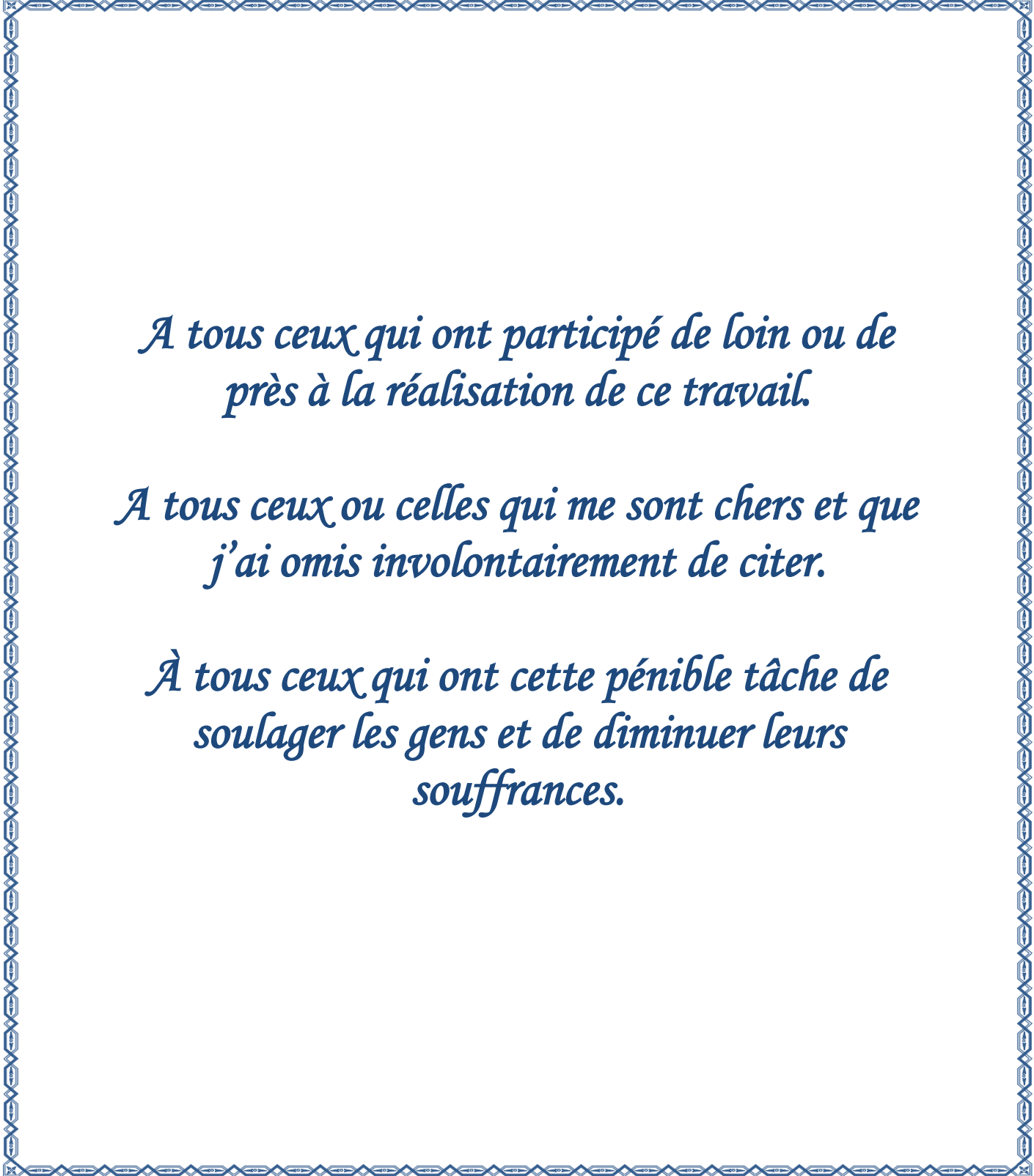
*En souvenir des meilleurs moments que nous
avons partagés. Pour toute la complicité et
l'entente qui nous unis. Ce travail est un
témoignage de mon attachement et de mon
amour. Je vous souhaite plein de bonheur et de
réussite. Que dieu vous protège et vous accorde
santé et bonheur.*

A Mr Redouane Hajjaji

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde
et ma grande reconnaissance. Puisse DIEU le tout
puissant vous donner santé, bonheur et longue vie.*

*A mes très cher (es) amis(es)...
Mohamed bsk, alae eddine, marouane, khalifa,
khamlichi, anas, montacer, soukaina, chahida*

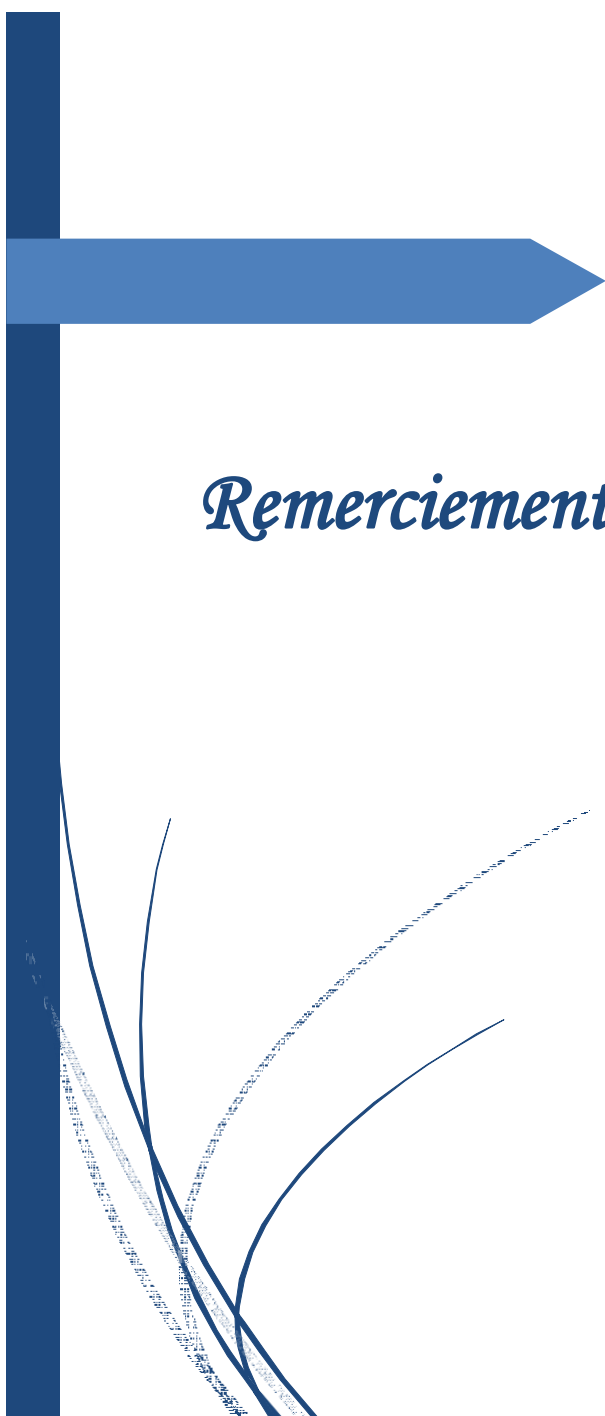
*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de
tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie
ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de
bonheur.*



*À tous ceux qui ont participé de loin ou de
près à la réalisation de ce travail.*

*À tous ceux ou celles qui me sont chers et que
j'ai omis involontairement de citer.*

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche de
soulager les gens et de diminuer leurs
souffrances.*



Remerciements

*A Notre Maître et président de thèse
Monsieur le Professeur RAGALA Abdelhak
Professeur de gynécologie obstétrique*

*Nous sommes profondément touchées par la gentillesse et la
spontanéité de votre accueil.*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger cette thèse.*

*Votre compétence et votre gentillesse ont toujours suscité
grande estime.*

Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur le Professeur O. CHOKAIRI*

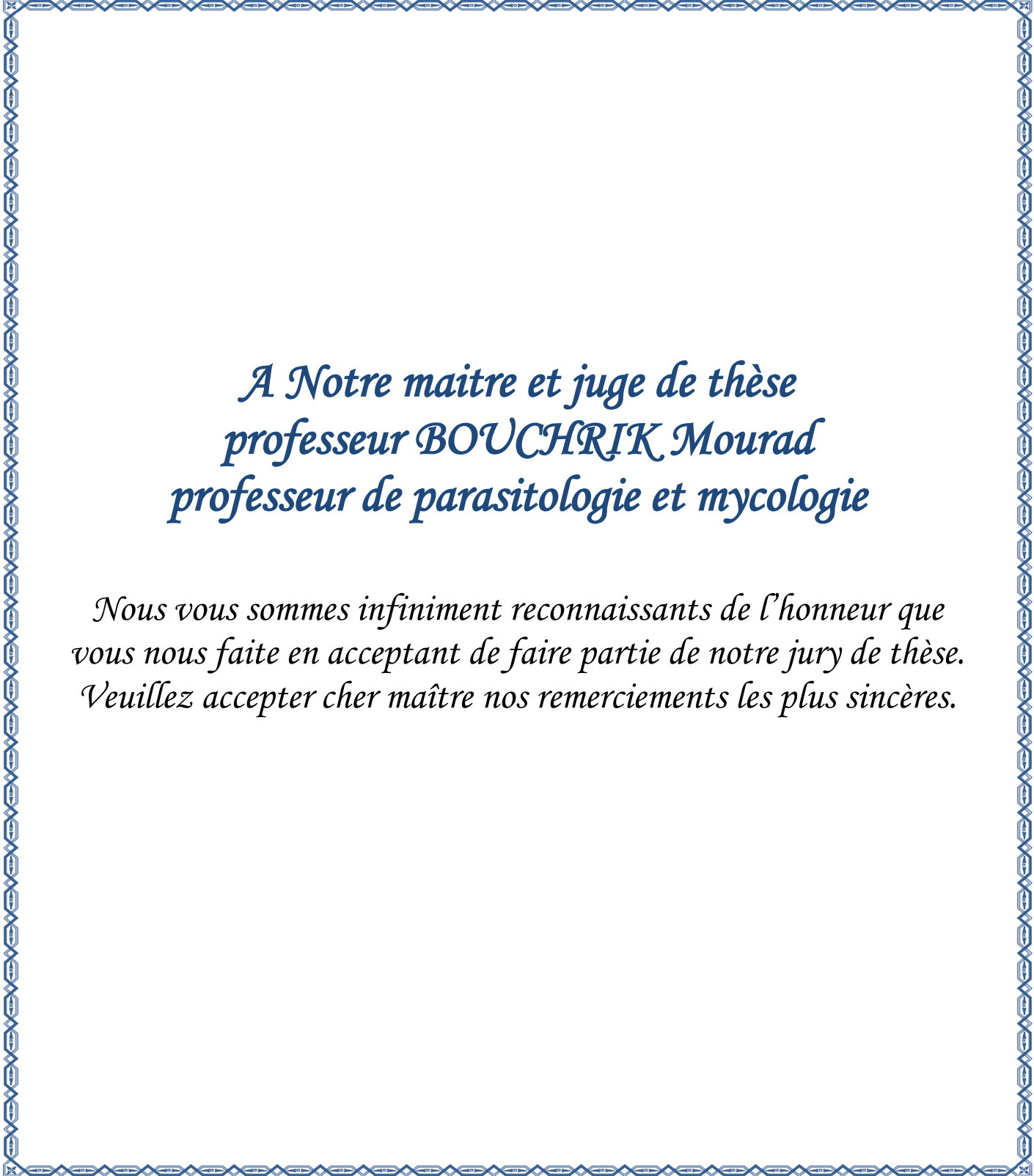
*Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères
pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié à son
élaboration avec patience et disponibilité.*

*Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse
imposent le respect et représentent le modèle que nous serons
toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de
remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en
vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut
très agréable de travailler avec vous pendant cette période.*

*Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous
avez accordée.*

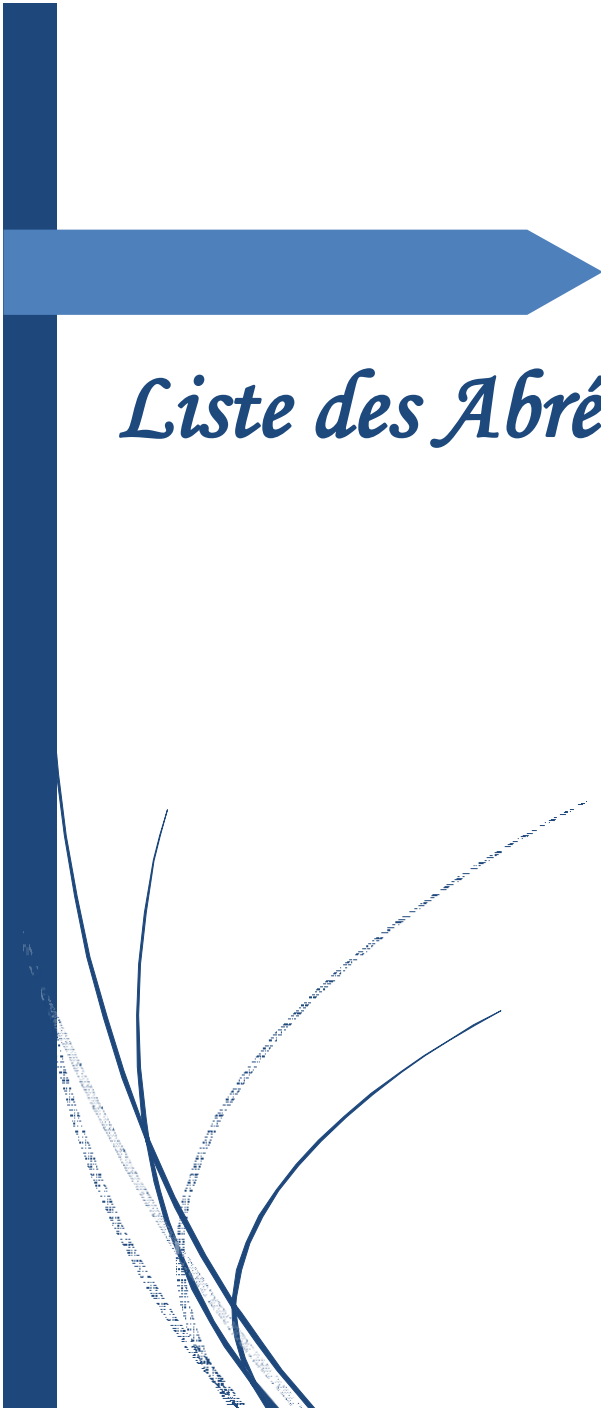
*À notre Maître et Juge
Monsieur GAOUZI Ahmed
Professeur de Pédiatrie*

*Nous vous remercions d'avoir accepté en toute sympathie, de juger
notre travail. Votre savoir, rigueur et dévouement sont un
exemple pour vos étudiants.
Veuillez accepter cher maître, nos vifs remerciements et notre
profond respect.*



*A Notre maitre et juge de thèse
professeur BOUCHRIK Mourad
professeur de parasitologie et mycologie*

*Nous vous sommes infiniment reconnaissants de l'honneur que
vous nous faite en acceptant de faire partie de notre jury de thèse.
Veuillez accepter cher maître nos remerciements les plus sincères.*



Liste des Abréviations

SWH: syndrome de Wolf-Hirschhorn

MCS : Les marqueurs chromosomiques surnuméraires

CGH : Comparative genomic hybridization

FISH : hybridation in situ en fluorescence

dUTP : désoxyuridine-5'-triphosphat

DAPI : 4',6-diamidino-2-phénylindole

MLPA : Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

PCR : polymerase chain reaction

EEG : électroencéphalogramme

WHSC : Wolf-Hirschhorn syndrome candidat

MMSET : multiple myeloma SET domain

RE-IIBP : interleukin-5 [IL-5] response element II binding protein

Wnt : prononcez « winnt » est la réunion de **Wg** en anglais : *wingless*, en français « sans aile »
et **Int** en anglais : *integration site*, en français « site d'intégration »

LETM1 : Leucine-zipper and EF-hand-containing transmembrane protein

WT: Wild Type

ROS: reactive oxygen species

FGFR3: Fibroblast growth factor receptor

TACC3: Transforming acidic coiled-coil protein

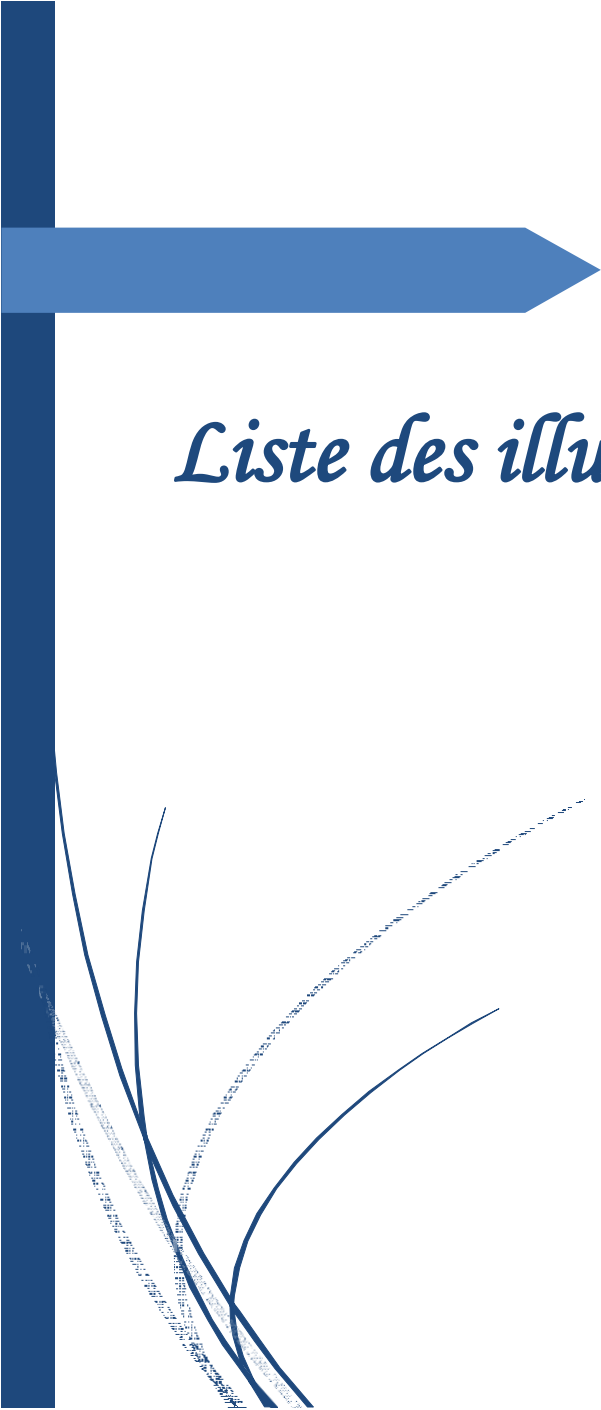
Mb : mégabase

RCIU : retard de croissance intra-utérine

SWB : syndrome de Williams-Beuren

SASV : sténose aortique supra-valvulaire

SA : syndrome d'Angelman



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Description de la structure d'un chromosome.	5
Figure 2: les quatre phases du cycle cellulaire et le stade G.....	7
Figure 3: Non disjonction en méiose 1.	8
Figure 4: Non disjonction en méiose 2.	9
Figure 5: délétion terminale.	12
Figure 6: délétion interstitielle.....	13
Figure 7: chromosome en anneau.	14
Figure 8: Mécanisme de formation d'une inversion paracentrique/péricentrique.15	
Figure 9: Mécanisme de formation d'un isochromosome.	16
Figure 10: Mécanisme de formation d'un isochromosome.	17
Figure 11: schéma de la duplication d'un gène.....	18
Figure 12: Différentes structures des marqueurs chromosomiques.	19
Figure 13: translocation réciproque.	20
Figure 14: translocation Robertsonienne..	21
Figure 15: insertion.	22
Figure 16: Diagramme schématique représentant un chromosome dicentrique idic(Y)(p11.3) en bandes G ainsi que la mécanique chromosomique générant ce dicentrique à type de cassure/fusion en U des chromatides sœurs.	23
Figure 17: choix des techniques de biologie moléculaire.....	27
Figure 18: Principe de la CGH array sur puce à ADN.	32
Figure 19: principe de la technique MLPA.....	34
Figure 20: Photos du patient de Hirschhorn et ses collaborateurs [1965].....	38
Figure 21: Photos du patient de wolf et ses collaborateurs [1965]	38

Figure 22: aspect en "casque grec" caractéristique du SWH	43
Figure 23: photos de six patients montrant la dysmorphie faciale caractéristique du SWH	44
Figure 24: aspect d'un nouveau-né atteint du SWH avec oreilles basses et un acrochordon préauriculaire	44
Figure 25: a) vue du corps entier de propositus b) radiographie du corps entier montrant une asymétrie des cotes , un raccourcissement de l'humérus, du radius et du cubitus droit et une hypoplasie ipsilatérale de l'omoplate.....	46
Figure 26: (A) Radiographie du rachis du profil montrant une cyphose dorsale et une exagération de la courbure thoracique. (B) Radiographie du pied de face montrant un hallux valgus.	47
Figure 27: échocardiographie apicale (C) et parasternale (D) montrant une origine de l'aorte principalement au niveau du ventricule droit qui est modérément dilaté et à double sortie. Pas de shunt après la fermeture chirurgicale du septum ventriculaire (tête de flèche)	49
Figure 28: radiographie de thorax face d'un nouveau-né à j1 de vie montrant le passage des anses intestinales dans l'hémithorax gauche, déviation contralatérale du médiastin et une ventilation réduite des deux poumons.....	50
Figure 29: EEG d'un enfant de 4 ans et 10 mois pendant le sommeil profond montrant des complexes pointes-ondes mal définis, diffus, de grande amplitude, à une fréquence de 3 à 3.5Hz pendant 8s.....	52
Figure 30: Taille pour l'âge des enfants atteints du WHS de la naissance à 4 ans	53
Figure 31: poids pour l'âge des enfants atteints du WHS de la naissance à 4 ans.	54
Figure 32: Périmètre crânien pour l'âge des enfants atteints du WHS de la naissance à 4 ans.....	54

Figure 33: caryotype montrant une délétion partielle du bras court du chromosome 4 [45, XY, del 4p]	57
Figure 34: délétion 4p16 mise en évidence par la technique de Fish.....	58
Figure 35: Chromosome 4p16.3 et gènes candidats du SWH. Les gènes sont représentés dans leur ordre de gauche à droite, d'orientation télomérique à centromérique. Les tailles sont proportionnelles à la longueur du gène en kilobase.	60
Figure 36: Vue de face de cinq patients avec des délétions de différentes tailles	64
Figure 37: a) Profil fœtal révélant l'aspect en "casque de guerrier grec" b) épaissement de la clarté nucale c) hypertélorisme d) flux urinaire anormale sur la surface ventrale du pénis	66
Figure 38: hypospadias. Série d'images échographiques en 3D montrant les anomalies des organes génitaux externes masculins.	67
Figure 39: artère ombilicale unique. Cordon ombilical à deux vaisseaux avec une artère ombilicale et une veine (à gauche) et echodoppler montrant la présence d'un seul vaisseau ombilical autour de la vessie fœtale (tête de flèche) (droite).	67
Figure 40: Fish montrant une délétion 4p16.3 réalisée après détection des anomalies morphologiques évoquant le SWH a l'échographie de 2eme trimestre.	71
Figure 41: Échographie en 2D et en 3D évoquant le syndrome de Seckel: (a) un profil d'oiseau, (b) de grands yeux avec hypotélorisme, et (c) des oreilles basses et proéminentes.....	74
Figure 42: Aspect d'un nouveau-né atteint du syndrome de seckel avec une micrognathie, nez pointu (a) et un hygroma cervical (b).	74
Figure 43: MLPA montrant la délétion des sondes dans la région 7q11.23 (carrés rouges).	77

Figure 44: photos de deux patients montrant les caractéristiques faciales du syndrome de Williams-beuren..... 77

Figure 45: Enfants de neuf mois (gauche) et de 30 mois (droite) atteints de SMS avec brachycéphalie, front large, fissures palpébrales, nez court retroussé, micrognathie légère, teint clair (hypopigmenté) avec des joues «pudgy» roses. 81

Figure 46: Adolescentes atteintes du syndrome de Smith-Magenis causé par la mutation RAI1 (à gauche) et la délétion 17p11.2 (à droite). Notez le philtrum court avec prognathisme relatif résultant de la rétrusion du milieu de la face qui persiste avec l'âge; lèvre supérieure tournée vers le bas plus marquée au repos. 82

Liste des tableaux

Tableau 1: Cas rapportés de diagnostic prénatal du SWH: résultats échographiques, caryotype et issue de la grossesse.....	68
---	----

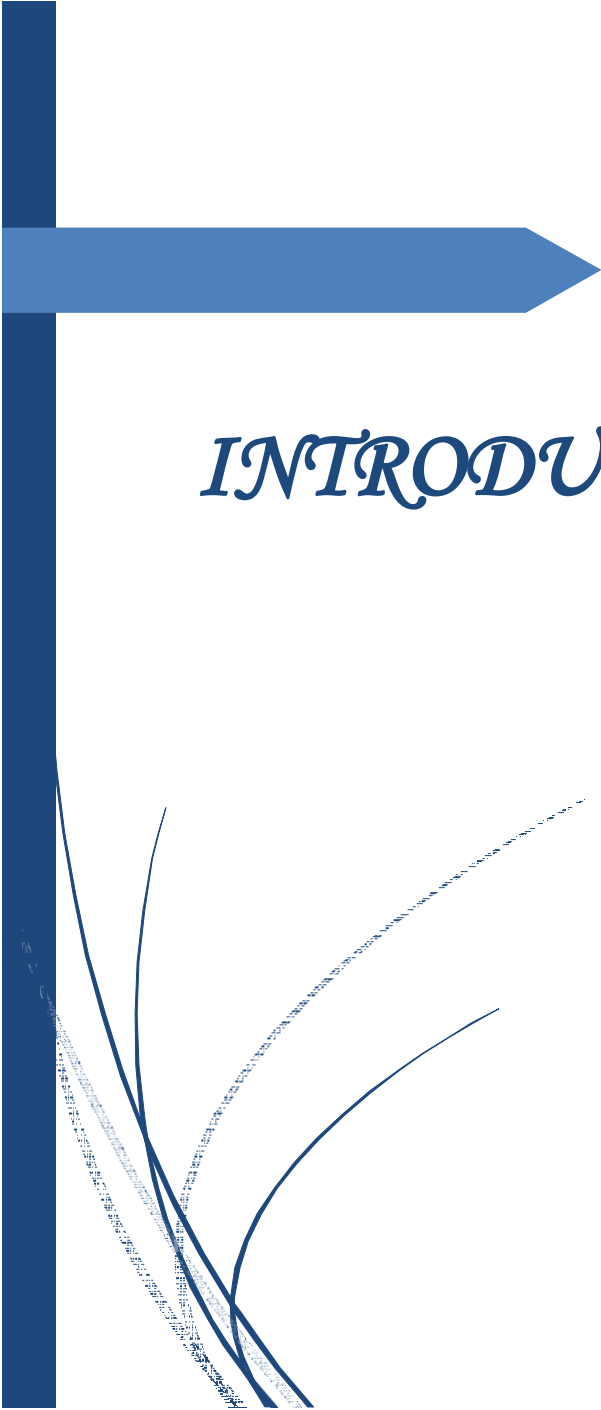


Sommaire

INTRODUCTION	1
RAPPELS.....	3
I. STRUCTURE ET ORGANISATION DES CHROMOSOMES :	4
II. ANOMALIES CHROMOSOMIQUES :	7
A. Anomalies de nombre :	7
1. Aneuploïdie :	7
Trisomie :	10
Monosomie :	10
2. Polyploïdies :	10
3. Mixoploïdies : Mosaïcisme :	11
B. Anomalies de structure :	11
1. Les anomalies de structure portant sur un seul chromosome :	11
a. Délétions (del) :	11
b. Chromosomes en anneau (r) :	13
c. Inversions (inv) :	15
d. Isochromosomes (i)	16
e. Duplications (dup) :	18
f. Les marqueurs chromosomiques surnuméraires :	18
2. Anomalies de structure touchant 2 chromosomes :	20
a. Translocation réciproque:(t).....	20
b. Translocation Robertsonienne :	21
c. Les insertions :	21
d. Chromosomes dicentriques ou pseudodicentriques :	23
III. TECHNIQUES UTILISEES POUR METTRE EN EVIDENCE LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES :24	
A. Caryotype standard :	24
B. Cytogénétique moléculaire :	26
1. Hybridation in situ en fluorescence (FISH) :	27
2. Analyse chromosomique sur puce à ADN (CGH array) :	31
3. MLPA ou Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification :	33

4. Séquençage de l'ADN :	35
HISTORIQUE	36
EPIDEMIOLOGIE.....	39
DIAGNOSTIC POSITIF	41
I. POST NATAL :	42
A. Clinique :	42
1. Caractéristiques phénotypiques :	42
2. Troubles neurologiques :	50
3. Développement physique :	53
4. Développement psychomoteur :	55
5. Déficit immunitaire :	56
B. Cytogénétique :	56
1. Les délétions:	56
2. Les translocations :	58
C. Biologie moléculaire :	59
1. Gènes candidats :	59
2. Corrélation phénotype génotype :	63
II. DIAGNOSTIC ANTENATAL :	65
.....	72
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	72
I. LE NANISME A TETE D'OISEAU OU SYNDROME DE SECKEL :	73
II. SYNDROME CHARGE :	75
III. SYNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ :	75
IV. LE SYNDROME DE WILLIAMS BEUREN :	76
V. LE SYNDROME DE RETT :	78
VI. LE SYNDROME D'ANGELMAN :	79
VII. SYNDROME DE SMITH-MAGENIS :	79
VIII. LE SYNDROME DE LOWRY-MACLEAN :	82

.....	83
PRISE EN CHARGE ET SURVEILLANCE MEDICALE	83
I. LES CONVULSIONS :	84
II. DIFFICULTES ALIMENTAIRES :	86
III. ANOMALIES SQUELETTIQUES :	86
IV. ANOMALIES CARDIAQUES :	87
V. ANOMALIES AUDITIVES :	87
VI. ANOMALIES DE L 'APPAREIL URINAIRE :	87
VII. ANOMALIES OCULAIRES :	88
VIII. ANOMALIES DU SYSTEME IMMUNITAIRE :	88
IX. ANOMALIES PSYCHOMOTRICES :	88
PRONOSTIC ET ESPERANCE DE VIE	89
CONCLUSION	89
RESUMES.....	89
BIBLIOGRAPHIE.....	89
REFERENCES DES ILLUSTRATIONS	89



INTRODUCTION

Le syndrome de Wolf-Hirschhorn, également connu sous le nom de syndrome de délétion 4p, est une maladie génétique causée par une délétion partielle du bras court du chromosome 4. [1]

Il a été individualisé pour la première fois, et indépendamment, par Wolf et Hirschhorn en 1965. [2][3]

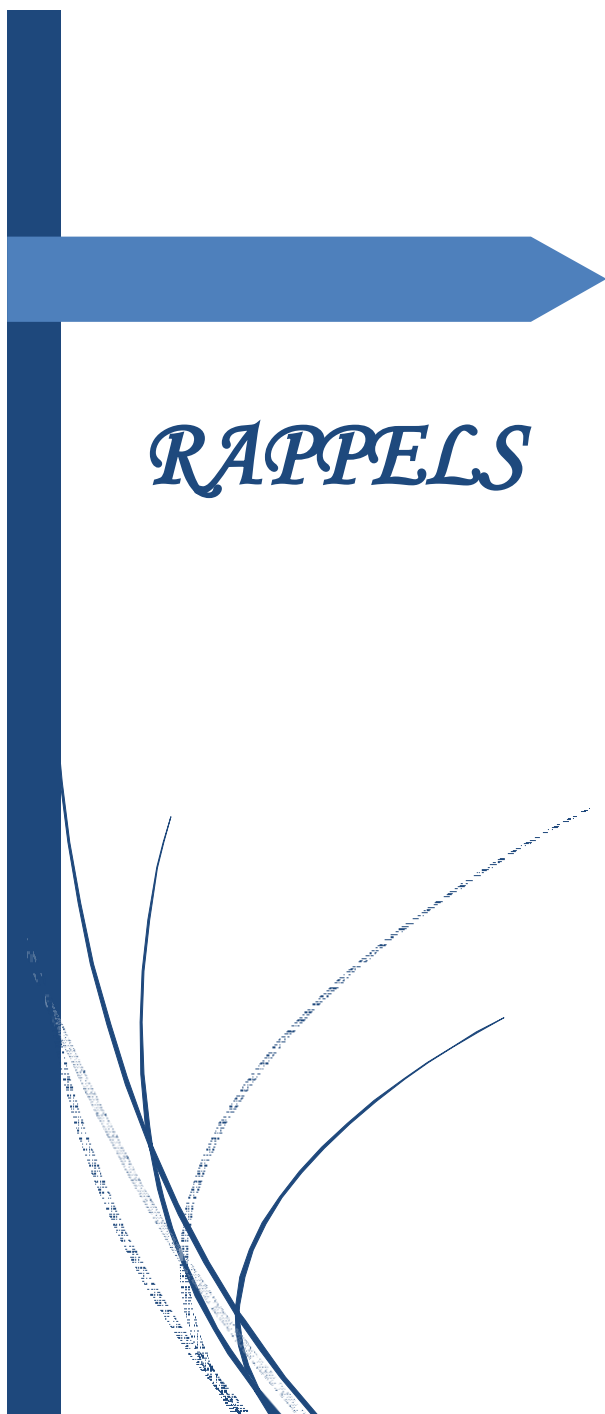
La prévalence du SWH est estimée à 1 cas pour 50 000 naissances, touchant deux filles pour un garçon sans prédominance raciale ; cependant, cela est probablement sous-estimé en raison de la sous-reconnaissance du syndrome et d'un mauvais diagnostic des personnes touchées. [1] [4] [5].

Les caractéristiques cliniques typiques comprennent une hypotrophie, très nette à la naissance, et s'accroît avec l'âge, un retard psychomoteur profond et une dysmorphie faciale très caractéristique : front haut et marqué de rides profondes lorsque l'enfant pleure ; glabella large, bords du nez rectilignes et parallèles prolongeant la ligne des sourcils donnant l'aspect d'un « casque de guerrier grec » ; lèvre supérieure courte avec souvent une fente labiale, philtrum très profond et étroit ; menton petit et en retrait. [6] [7]

Les malformations majeures, associées avec incidence variable (30-70%), sont principalement liées à des défauts de fusion médiane tels que l'agénésie du corps calleux, les fentes palatines, les malformations cardiaques et les malformations urinaires. [8] [9]

Dans la majorité des cas, le SWH est causé par une délétion «pure» de 4p16 sans autre anomalie cytogénétique alors que dans les cas restants, il pourrait y avoir des anomalies cytogénétiques plus compliquées comme le chromosome 4 en anneau, le 4p-mosaïcisme ou un chromosome 4 dérivé résultant d'une translocation de novo ou d'une translocation non équilibrée héréditaire.

La complexité des changements génomiques de base associés au SWH est un facteur important expliquant la variabilité phénotypique. [1]



I. Structure et organisation des chromosomes :

L'ADN est le support de l'information génétique. Il est contenu dans les noyaux des cellules où il compose les chromosomes.

Il se présente sous forme de deux brins organisés en une double hélice, on parle d'une structure bicaténaire.

L'ADN est un polymère, c.-à-d., un enchainement de sous unités qu'on appelle des désoxyribonucléotides ou plus simplement des nucléotides.

Chaque désoxyribonucléotide est composé de trois parties : une base nucléique, un résidu désoxyribose et un groupe phosphate.

L'ADN sous forme libre est chargé négativement, il ne va donc pas exister sous forme libre dans le noyau, il va être fixé à des protéines qui sont chargées positivement appelées les « histones ».

ADN et histones vont former des structures qu'on appelle des nucléosomes, ils sont composés de huit histones et d'ADN.

Chaque nucléosome est long de 11 nanomètres et large de six nanomètres.

L'ADN s'enroule autour des histones sur une distance d'environ 146 paires de base.

Le nucléosome a pour principale fonction de permettre à l'ADN de se compacter pour former le solénoïde sous forme de cylindre de 30 nanomètres de diamètre.

Le solénoïde subit un enroulement supplémentaire pour former la chromatine, qui est le composant de base de chromosome.

Les chromosomes portent l'information génétique, ils contiennent les gènes.

Un gène donné est toujours situé au même endroit sur un même chromosome. Cet endroit est appelé un LUCUS.

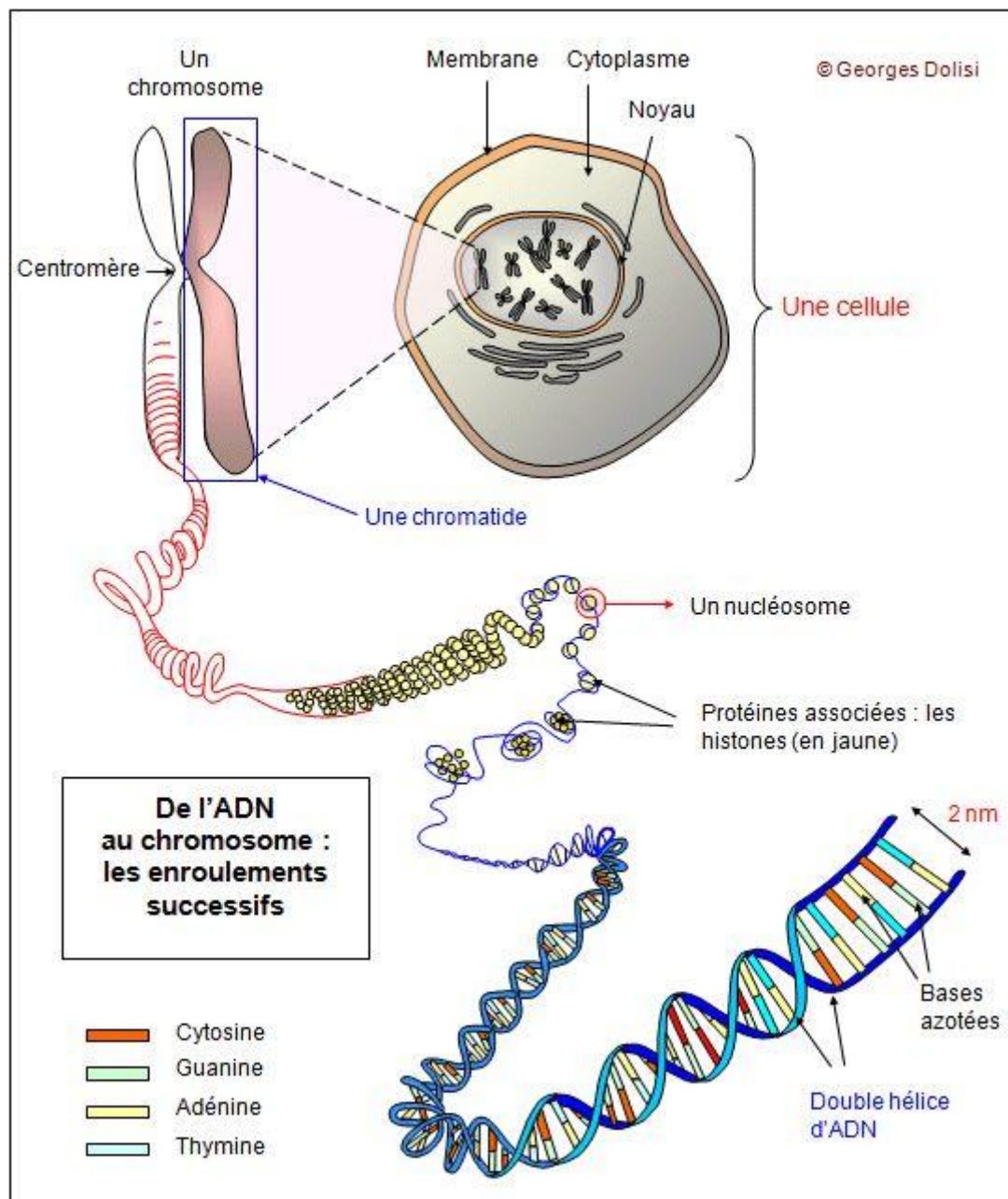


Figure 1: Description de la structure d'un chromosome.[1 ic]

Chez l'homme, les chromosomes sont regroupés par paires de chromosomes homologues.

Deux chromosomes homologues portent les mêmes gènes, mais ne vont pas forcément porter les mêmes allèles.

Le chromosome comporte toujours un bras court et un bras long qui sont reliés l'un à l'autre par des centromères.

Les extrémités de chaque bras sont appelées les télomères.

L'homme possède 23 paires de chromosomes dans chacune de ces cellules somatiques : 22 paires homologues d'autosomes et 1 paire de chromosomes sexuels ; et ce nombre reste stable au cours des innombrables divisions cellulaires qui ont lieu tout au long de notre vie au sein de notre organisme.

Les deux chromosomes sexuels peuvent être complètement homologues (XX) ou Hétérozygotes (XY).

Le cycle cellulaire des cellules des eucaryotes supérieurs comprend quatre phases. Durant deux de ces phases, phase S et phase M, les cellules exécutent les deux événements fondamentaux du cycle : réplication de l'ADN (phase S, pour synthèse) et partage rigoureusement égal des chromosomes entre les 2 cellules filles (phase M, pour mitose). Les deux autres phases du cycle, G1 et G2, représentent des intervalles (Gap) : au cours de la phase G1, la cellule effectue sa croissance, intègre les signaux mitogènes ou anti-mitogènes et se prépare pour effectuer correctement la phase S ; au cours de la phase G2, la cellule se prépare pour la phase M. [10]

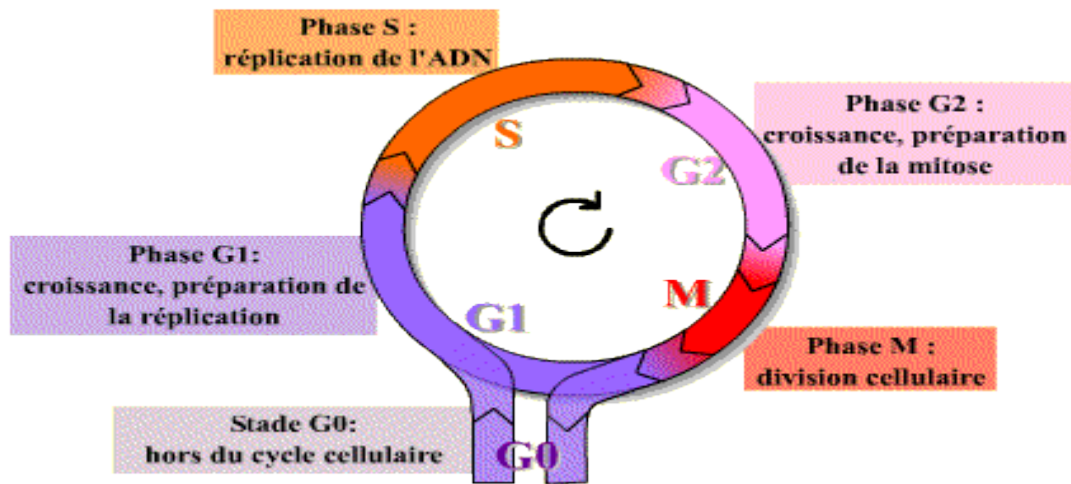


Figure 2: les quatre phases du cycle cellulaire et le stade G. [2 ic]

II. Anomalies chromosomiques :

Il existe plusieurs types d'anomalies chromosomiques. Cependant, elles peuvent être organisées en deux groupes de base : les anomalies de nombre et les anomalies de structure.

Les anomalies chromosomiques peuvent se produire comme un accident lors de la formation de l'ovule ou de spermatozoïde, ou au cours des premiers stades de développement du fœtus.

A. Anomalies de nombre :

Par définition, les anomalies de nombre affectent le nombre des chromosomes et non leur structure qui demeure normale. Les plus fréquentes sont : [11]

1. Aneuploïdie :

C'est la perte ou le gain d'un ou quelques chromosomes.

Les aneuploïdies homogènes résultent le plus souvent d'une non-disjonction méiotique et peuvent se traduire par une trisomie ou une monosomie.

La non-disjonction est la non séparation des deux chromosomes homologues au moment de la division cellulaire. Il résulte que les deux chromosomes migrent vers le même pôle lors de l'anaphase et passent ensemble dans la même cellule fille, au lieu de migrer chacun dans une

cellule fille.

Cette non-disjonction peut se produire lors d'une division méiotique maternelle ou paternelle et elle peut concerner deux chromosomes homologues, lors de la première division méiotique (**figure 3**), ou deux chromatides-sœurs, lors de la deuxième division méiotique (**figure 4**).
[11]

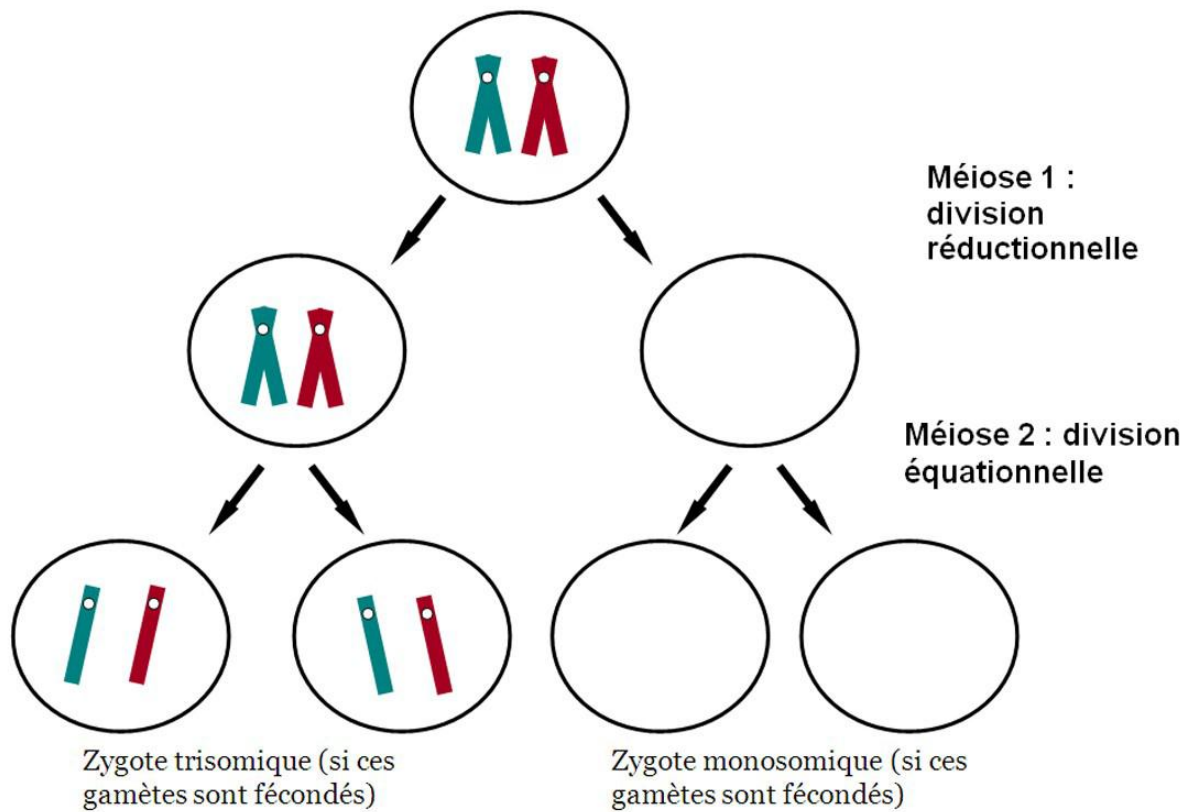


Figure 3: Non disjonction en méiose 1. [3 ic]

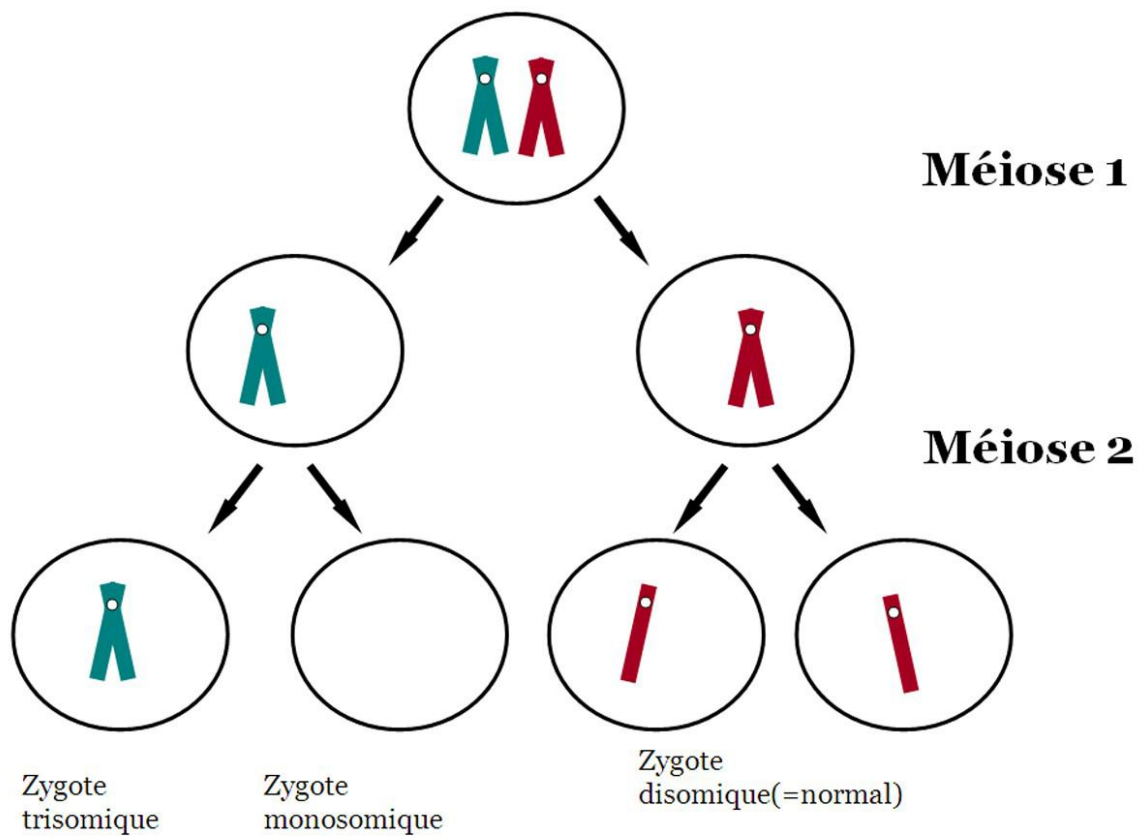


Figure 4: Non disjonction en méiose 2. [3ic]

Dans le premier cas le gamète reçoit un chromosome de chacun des parents et dans le second, deux exemplaires d'un même chromosome parental (maternel ou paternel).

Les causes de la non-disjonction sont inconnues. L'âge maternel avancé est le seul facteur de risque bien documenté actuellement. [12]

Trisomie :

Une trisomie correspond à la présence d'un chromosome en trois exemplaires au lieu de deux. Le nombre de chromosomes est donc de 47 et non plus de 46. Tous les chromosomes peuvent être touchés par cette anomalie, mais seulement trois trisomies autosomiques sont viables à l'état homogène dans l'espèce humaine :

- Trisomie 21
- Trisomie 13
- Trisomie 18

D'autres trisomies peuvent être observées en mosaïque, pour le 8 ou le 9 par exemple.

Le gain d'un chromosome peut également concerner les gonosomes.

Le nombre de chromosomes surnuméraires peut être supérieur. Des trisomies multiples peuvent également être observées. [11]

Monosomie :

Une monosomie est un cas particulier d'aneuploïdie consistant en la perte d'un chromosome. Le nombre de chromosome est donc de 45. Toute monosomie autosomique constitutionnelle est létale in utero, l'embryon est éliminé dès les premiers stades de la vie embryonnaire.

Pour ce qui concerne les chromosomes sexuels, la monosomie X responsable du syndrome de Turner est la seule monosomie homogène viable dans l'espèce humaine. [11]

2. Polyploïdies :

Elles correspondent à un nombre anormal de lots haploïdes entiers.

A l'état normal, chaque individu est constitué d'un lot haploïde maternel (n) et d'un lot haploïde paternel (n) soit 2n. Chez l'homme ont été décrits des :

- Triploïdies (3n) : 69 chromosomes
- Tétraploïdies (4n) : 92 chromosomes

Concernant les triploïdies on distingue les triploïdies avec deux lots haploïdes d'origine

maternelle des triploïdies avec deux lots haploïdes d'origine paternelle.

Les polyploïdies homogènes sont habituellement létales, mais peuvent être viables en mosaïque. [11]

3. Mixoploïdies : Mosaïcisme :

Les anomalies de nombre peuvent être homogènes, présentes dans toutes les cellules de l'organisme, ou en mosaïque.

Une mosaïque se définit par la coexistence chez un même individu d'au moins deux populations cellulaires (clones) de composition génomique différente issues du même zygote.

Les mosaïques résultent d'accidents post zygotiques. [11]

B. Anomalies de structure :

Selon la définition classique, les anomalies de structure sont la conséquence de cassures chromosomiques suivies ou non par un ou plusieurs recollements anormaux.

Ces remaniements peuvent affecter un ou plusieurs chromosomes, homologues ou non homologues, parfois davantage ; elles peuvent être équilibrées ou non équilibrées.

Les remaniements chromosomiques équilibrés ne s'accompagnent ni de perte ni de gain de matériel chromosomique et n'ont habituellement pas de traduction clinique.

1. Les anomalies de structure portant sur un seul chromosome :

a. Délétions (del) :

Les délétions résultent d'une cassure chromosomique avec perte du segment distal (délétion terminale), ou de deux cassures sur un même bras chromosomique avec perte du segment interstitiel (délétion interstitielle).

Les délétions terminales supposent un mécanisme de restitution d'un télomère pour assurer la stabilisation du chromosome (**Figure 5**). [11]

Délétion terminale :

1 chromosome impliqué
1 point de cassure

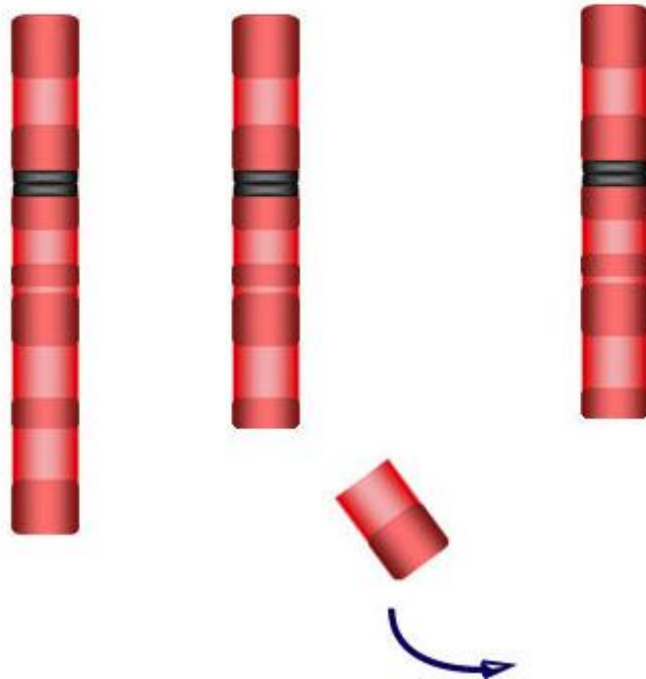


Figure 5: délétion terminale.[4ic]

Délétion interstitielle :

1 chromosome impliqué
2 points de cassure

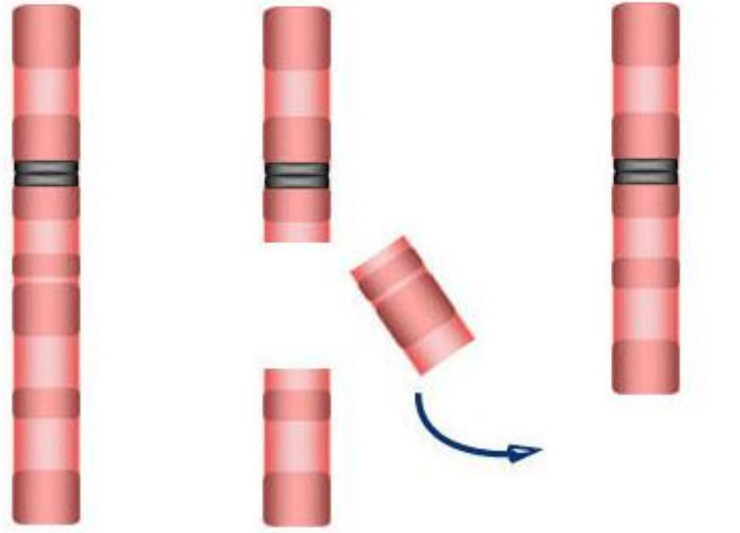


Figure 6: délétion interstitielle. [4ic]

Les délétions surviennent le plus souvent *de novo*. Dans le cas des délétions terminales, une minorité (10 à 15%) résulte de la malségrégation d'une translocation parentale équilibrée ; elles s'accompagnent généralement dans ce cas d'une trisomie pour un autre chromosome (on parle de duplication/déficience). [11]

b. Chromosomes en anneau (r) :

Les anneaux résultent d'une cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivie par un recollement avec perte des segments distaux. Ils sont donc assimilables à une double délétion. [11]

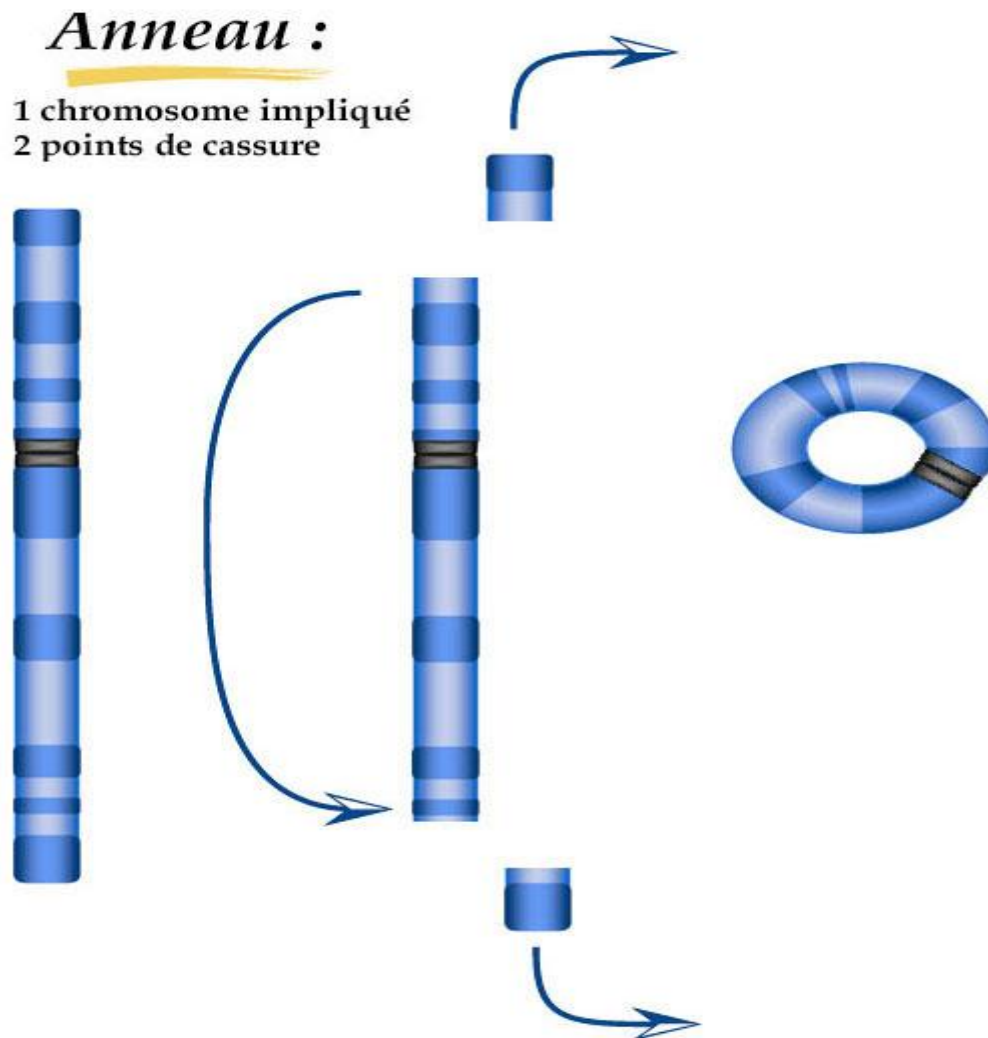


Figure 7: chromosome en anneau. [4ic]

Si le centromère est présent, l'anneau est dit centrique. Sinon, il est dit acentrique et rapidement perdu au cours des divisions cellulaires.

Si aucune information génétique n'est perdue, ces réarrangements sont équilibrés et phénotypiquement invisibles.

Des problèmes surviennent uniquement lors de la formation des gamètes. [13]

c. Inversions (inv) :

Les inversions sont dues à deux cassures sur le même chromosome, suivies de recollement après inversion du segment intermédiaire. Elles sont dites péricentriques si le centromère est compris dans le segment intermédiaire.

Elles sont dites paracentriques si les deux cassures se sont produites sur le même bras chromosomique. [11]

Le phénotype associé à ce type de réarrangement est souvent invisible, étant donné qu'aucune information n'a été perdue. [13]

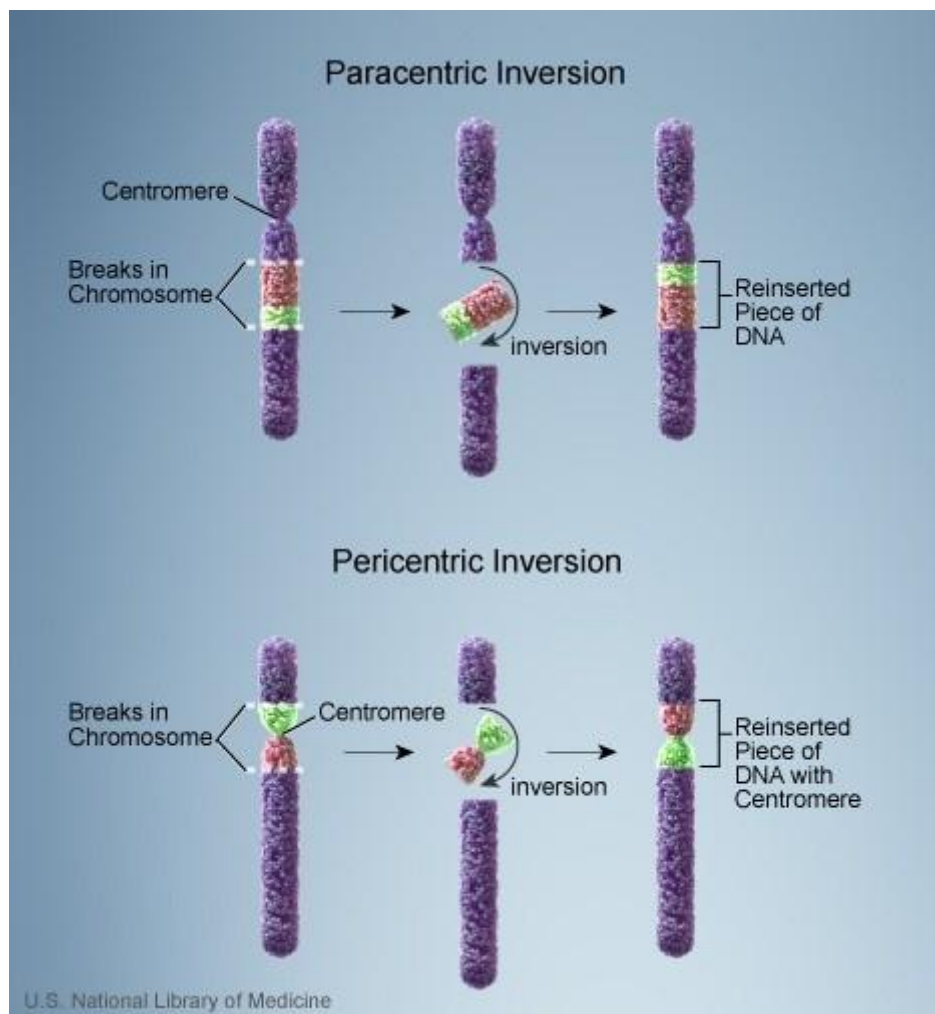


Figure 8: Mécanisme de formation d'une inversion paracentrique/péricentrique. [5ic]

d. Isochromosomes (i)[11]

Un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras.

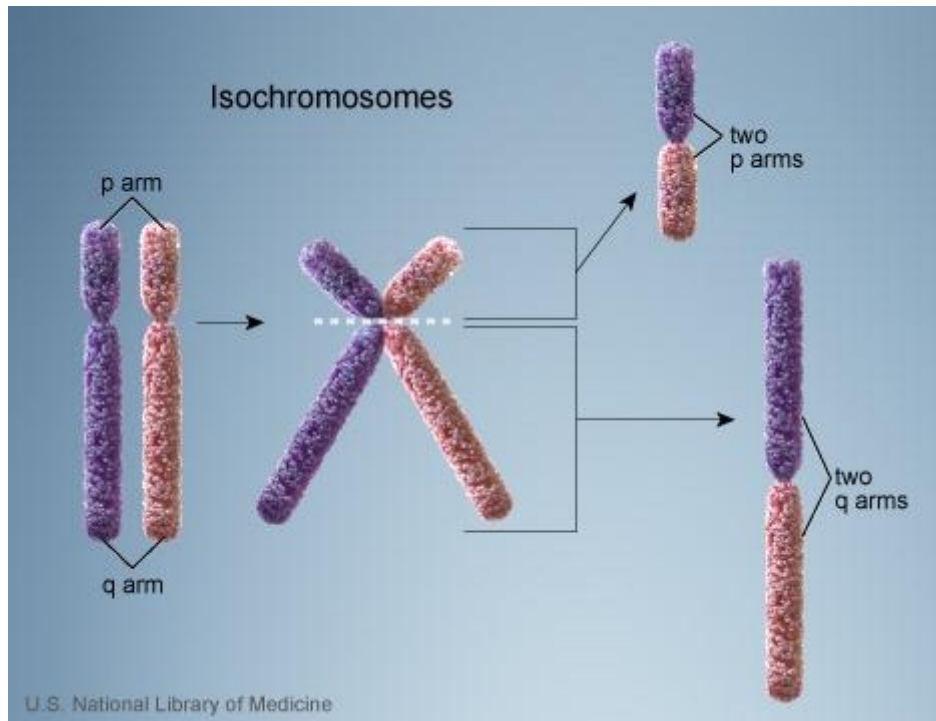


Figure 9: Mécanisme de formation d'un isochromosome. [5ic]

Un isochromosome peut être monocentrique ou dicentrique selon le mécanisme de formation.

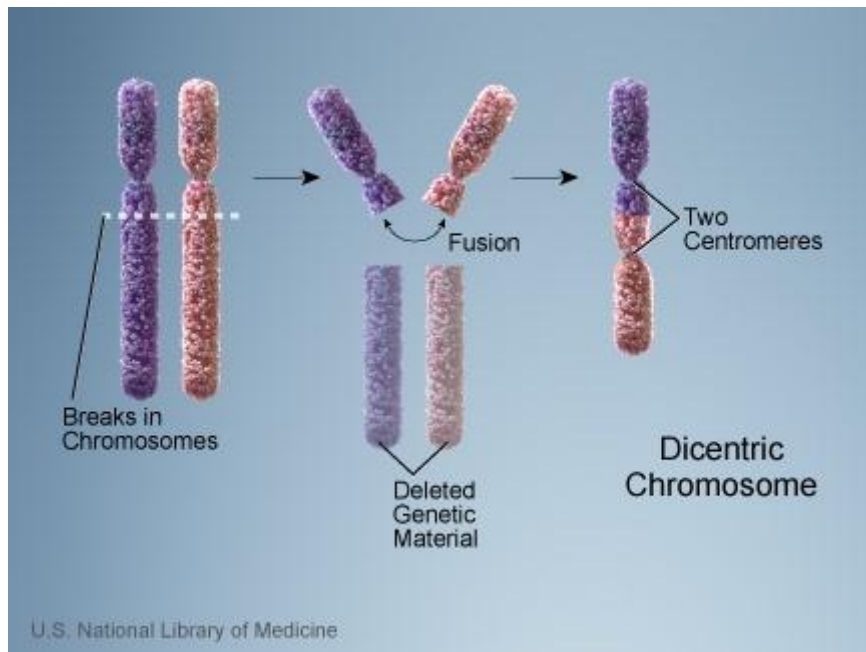


Figure 10: Mécanisme de formation d'un isochromosome. [5ic]

L'isochromosome le plus souvent rencontré est l'isochromosome pour le bras long du chromosome X qui constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner. Un isochromosome peut remplacer un chromosome normal, ou coexister avec les deux chromosomes normaux de la même paire réalisant alors une tétrasomie pour le bras dupliqué. L'exemple le plus connu est la tétrasomie 12p secondaire à la présence d'un isochromosome 12p responsable du syndrome de Pallister Killian.

e. Duplications (dup) :

Présence en double exemplaire d'une région chromosomique. Cette anomalie est toujours déséquilibrée. La duplication est dite directe si le fragment dupliqué conserve la même orientation que le fragment d'origine, et inversée si le fragment dupliqué a une orientation inverse. [11]

La duplication est parfois décrite comme une trisomie partielle. [13]

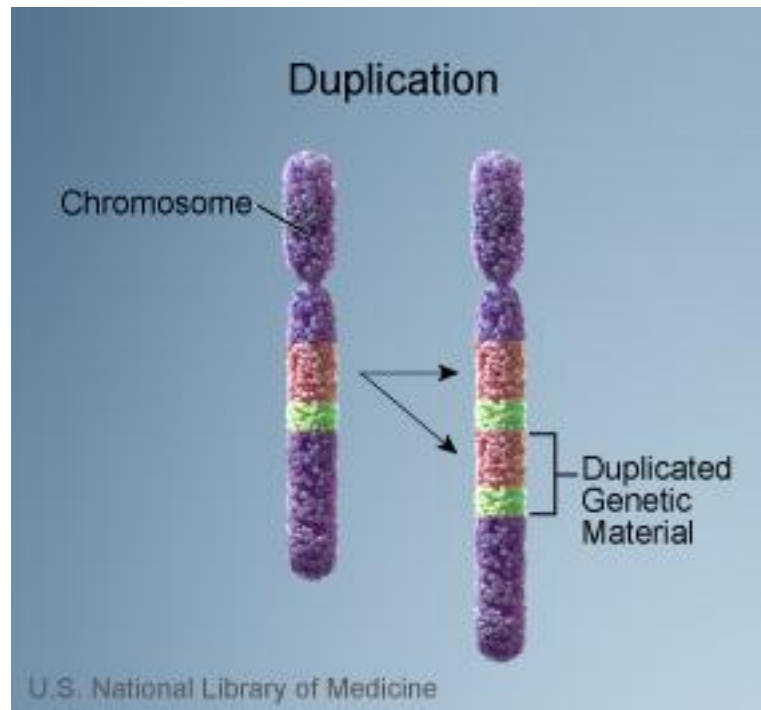


Figure 11: schéma de la duplication d'un gène.[5ic]

f. Les marqueurs chromosomiques surnuméraires : [14]

Les marqueurs chromosomiques surnuméraires (MCS) sont définis par Liehr et al comme des chromosomes de structure anormale et qui ne peuvent pas être identifiés par les techniques de cytogénétique conventionnelle seules, ils ont une taille égale ou inférieure au chromosome 20 de la même préparation métaphasique.

En revanche, un MCS de taille supérieure au chromosome 20 est retrouvé dans certaines bases de données. Ils peuvent être présents dans un caryotype normal à 46 chromosomes, un caryotype avec anomalie de nombre (ex : trisomie 21) ou dans un caryotype avec anomalie de

structure équilibrée (ex : translocation Robertsonienne ou chromosome en anneau).

Les MCS peuvent dériver de tous les chromosomes, autosomes et gonosomes, avec une fréquence plus importante des dérivés des chromosomes acrocentriques et plus particulièrement les chromosomes 15 et 22.

La structure des marqueurs chromosomiques surnuméraires est également extrêmement variable : dérivés (der), inversion duplication (inv dup), anneau (r), isochromosomes (i), chromosomes minutes (min).

Ainsi, la description des MCS comme « marqueurs », fait sens et devrait être maintenue, même après leur identification par cytogénétique moléculaire.

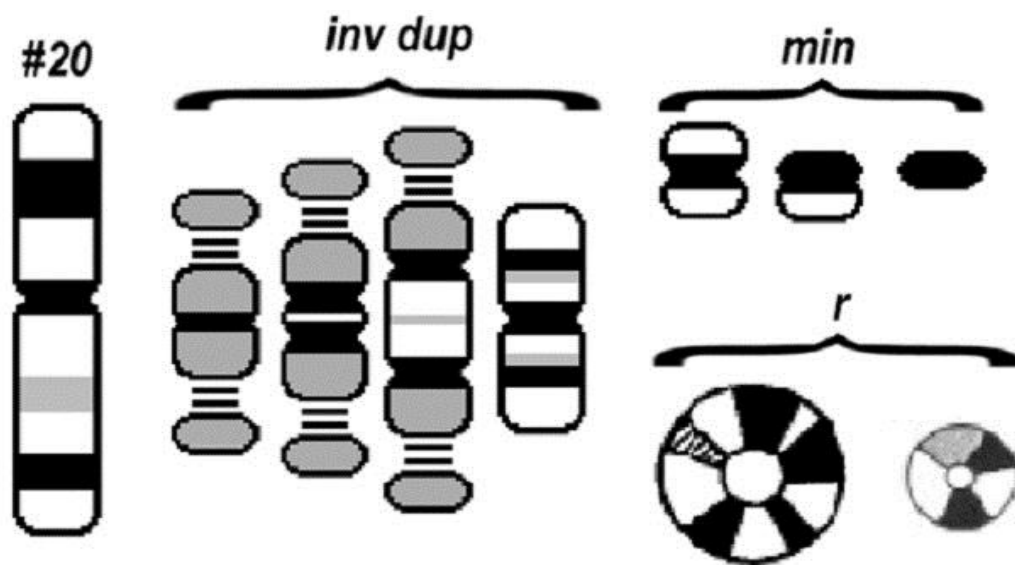


Figure 12: Différentes structures des marqueurs chromosomiques.[6ic]

2. Anomalies de structure touchant 2 chromosomes :

a. Translocation réciproque:(t) [11] [15]

Les translocations réciproques se caractérisent par deux cassures sur deux chromosomes différents et recollement après échange des segments distaux.

Peuvent impliquer n'importe quel chromosome.

Dans une translocation réciproque équilibrée, l'échange est égal, sans perte ni gain de matériel génétique, bien qu'il soit possible qu'un gène soit perturbé à l'un des points d'arrêt.

Dans la majorité des cas, le phénotype de l'individu porteur est normal ; mais il risque d'avoir une progéniture avec des chromosomes déséquilibrés.

Le risque pour production de gamètes déséquilibrés chez le porteur d'une translocation équilibrée dépend des chromosomes impliqués, de la spécificité de points de rupture de la translocation, et du sexe du porteur.

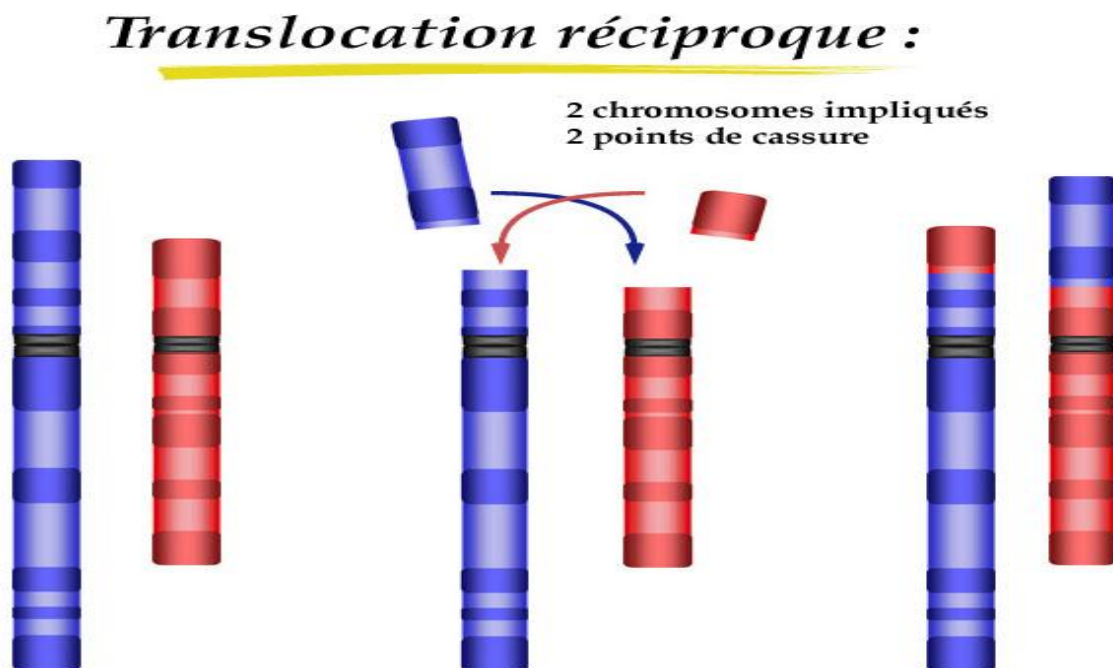


Figure 13: translocation réciproque. [4ic]

b. Translocation Robertsonienne :

Une translocation Robertsonienne se définit comme la fusion centrique de 2 chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21, 22). [15]

La translocation porte les 2 bras longs des chromosomes impliqués (séquences codantes) avec la perte d'une partie des bras courts (hétérochromatine). [11]

L'individu porteur de la translocation est phénotypiquement normal car il n'y a pas de perte de matériel génétique, mais a un très grand risque d'avoir des descendants atteints de trisomie/monosomie et ceci indépendamment de son âge. [11][13]

Translocation robertsonienne :

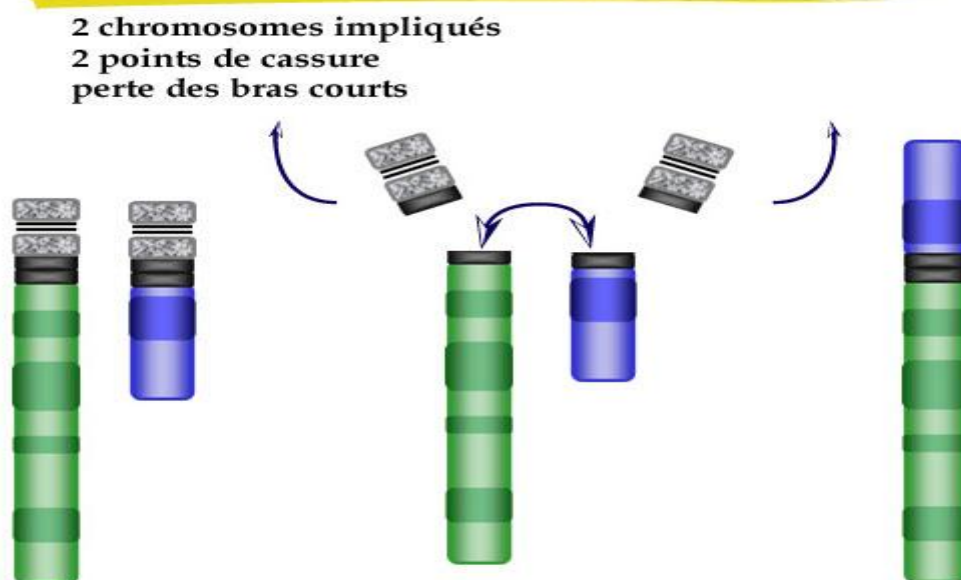


Figure 14: translocation Robertsonienne. [4ic].

c. Les insertions :

Il s'agit d'un transfert d'un segment chromosomique intercalaire à l'intérieur d'un autre chromosome ; elles résultent de trois cassures, l'une sur le chromosome receveur et deux sur le chromosome donneur libérant le fragment intercalaire. [11]

Le chromosome donneur peut être aussi le chromosome receveur, dans ce cas-là, il s'agit d'un déplacement d'un fragment chromosomique d'un site à un autre sur le même chromosome, le fragment peut garder la même orientation ou une orientation inverse. [16]

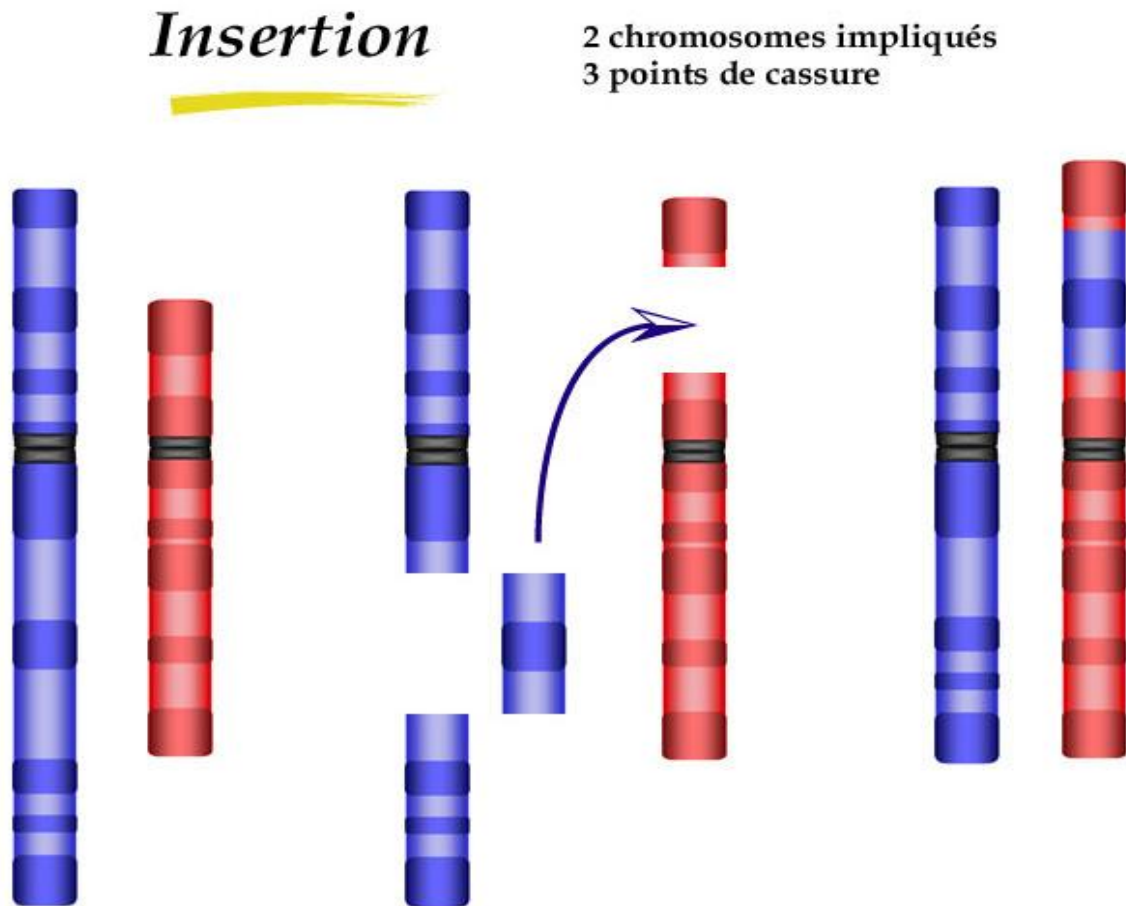


Figure 15: insertion [4ic].

d. Chromosomes dicentriques ou pseudodicentriques :

Ces chromosomes résultent de la fusion, souvent dans les régions télomériques, de deux chromosomes homologues ou non homologues.

Lorsque les deux centromères sont suffisamment éloignés, l'un d'entre eux devient non fonctionnel, d'où le nom de chromosomes pseudodicentriques. [11]

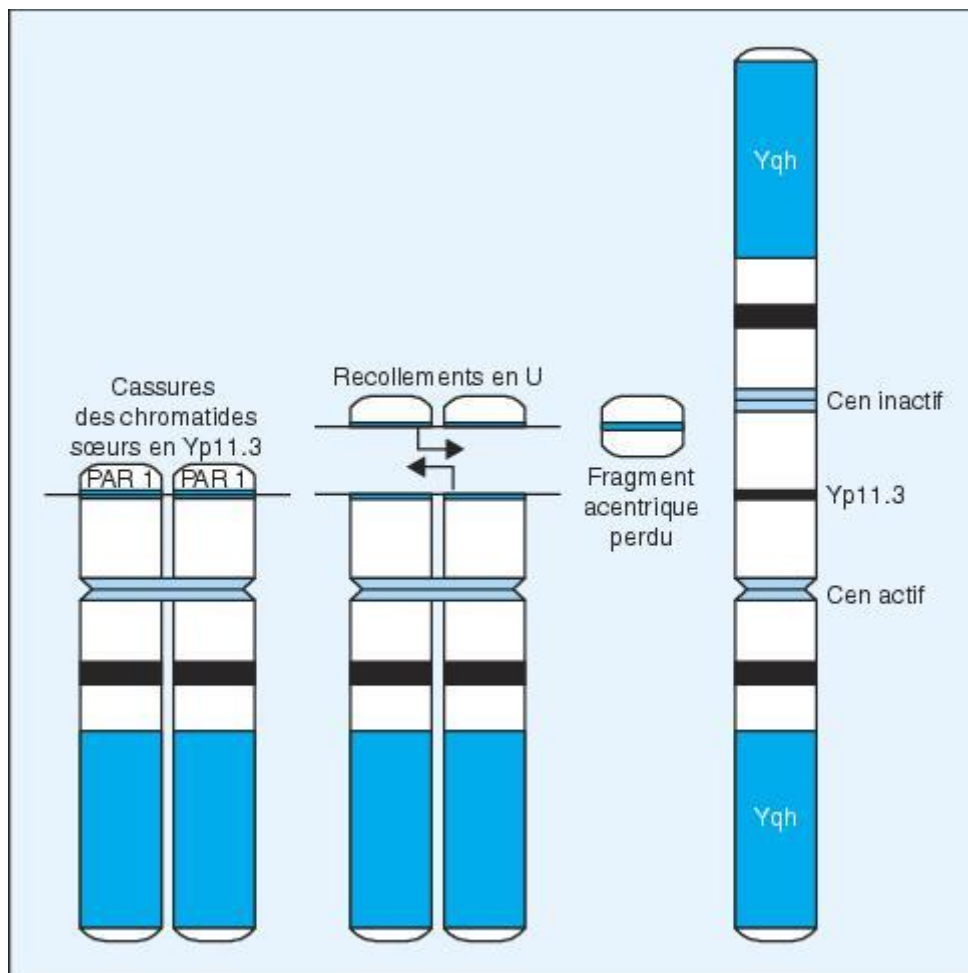


Figure 16: Diagramme schématique représentant un chromosome dicentrique idic(Y)(p11.3) en bandes G ainsi que la mécanique chromosomique générant ce dicentrique à type de cassure/fusion en U des chromatides sœurs [8ic].

III. Techniques utilisées pour mettre en évidence les anomalies chromosomiques :

A. Caryotype standard :

Le caryotype consiste en l'étude de l'ensemble des chromosomes d'une cellule, à partir d'une prise de vue microscopique.

Ces chromosomes sont facilement observables dans les cellules en division, au stade métaphasique.

On fait donc appel soit à des tissus riches en divisions cellulaires spontanées, soit à des cellules en culture. On distingue les cultures *in situ* utilisées pour des cellules adhérentes (exemple : amniocytes) ou les cultures en suspension.

Les tissus les plus couramment utilisés sont :

- pour le diagnostic constitutionnel postnatal : les lymphocytes stimulés par une lectine à fort pouvoir mitogène (culture en 72 heures) et beaucoup plus rarement les fibroblastes à partir d'une biopsie tissulaire (peau essentiellement).
- pour le diagnostic constitutionnel prénatal, trois types de cellules peuvent être utilisées : les cellules du liquide amniotique (culture en environ 10–15 jours), les villosités chorales (divisions cellulaires spontanées pour les cellules trophoblastiques ou culture en 10–15 jours pour le stroma villositaire) ou les lymphocytes fœtaux à partir d'une ponction de sang fœtal (culture en 72 heures).
- pour le diagnostic tumoral : principalement dans le cadre de l'oncohématologie ; les anomalies chromosomiques sont étudiées à partir de moelle osseuse, de sang ou de biopsie ganglionnaire, plus rarement de tissus tumoraux. [17]

Après la phase de multiplication des cellules, celles-ci sont bloquées en métaphase par de la colchicine, soumises à un choc hypotonique pour disperser les chromosomes, fixées par un mélange alcool-acide acétique puis étalées sur lame en cas de culture en suspension.

On applique ensuite différentes techniques de banding permettant d'obtenir un marquage spécifique de chaque chromosome (traitement par la chaleur, par la trypsine...). [17]

On distingue : [18]

➤ **Les bandes Q :**

En 1970, Caspersson montre, par la coloration des cellules en division à la moutarde de quinacrine, suivie d'une observation en lumière ultraviolette, que la structure des chromosomes est hétérogène.

Cette technique permet l'identification précise de tous les chromosomes, en révélant une succession de bandes plus ou moins fluorescentes, appelées bandes Q pour quinacrine, propre à chaque chromosome.

L'intérêt principal de cette technique réside surtout dans la fluorescence particulièrement intense de la partie distale des bras longs du chromosome Y, qui permet sa reconnaissance et la détection de ses anomalies.

➤ **Les bandes G :**

Les méthodes les plus utilisées sont fondées sur la digestion enzymatique des préparations chromosomiques par des enzymes protéolytiques.

Le marquage en bandes G, obtenu après coloration par le Giemsa, est superposable à celui des bandes Q, les bandes brillantes de la fluorescence correspondant aux bandes noires du Giemsa.

➤ **Les bandes R :**

Dutrillaux et Lejeune ont proposé une technique comportant le traitement des préparations à 87 °C pendant quelques minutes dans une solution à pH 6,5.

La coloration des chromosomes fait alors apparaître une alternance de bandes foncées et de bandes claires.

La disposition de ces bandes est l'inverse de celle qui est obtenue en bandes Q et en bandes G

(bandes R pour Reverse).

La technique de Dutrillaux et Lejeune est d'une grande utilité pour détecter de petits remaniements de structure, car elle a l'avantage de très bien marquer les extrémités du chromosome ainsi que de nombreuses bandes intermédiaires. [18]

Les mitoses sont capturées sur un logiciel analyseur d'images et les chromosomes sont alors classés par paire.

La sensibilité du caryotype dépend du degré d'étirement des chromosomes, défini en nombre de bandes par génome haploïde neutre (23 chromosomes X).

Un caryotype standard comporte de 150 à 500 bandes.

Au-dessus (850 bandes), on parle de caryotype haute résolution nécessitant l'utilisation d'agents synchronisants (BrDU, thymidine...).

Le niveau de résolution nécessaire dépend de l'indication du caryotype. [17]

B. Cytogénétique moléculaire :

Les techniques de cytogénétique moléculaire (FISH, CGH, PRINS...) permettent de compléter les techniques conventionnelles afin de préciser des remaniements chromosomiques ou de rechercher des anomalies chromosomiques inframicroscopiques : syndromes microdélétionnels (syndrome de DiGeorge, de Smith- Magenis...) ou remaniements des télomères (extrémités des chromosomes, riches en gènes et souvent impliquées dans l'étiologie des retards mentaux).

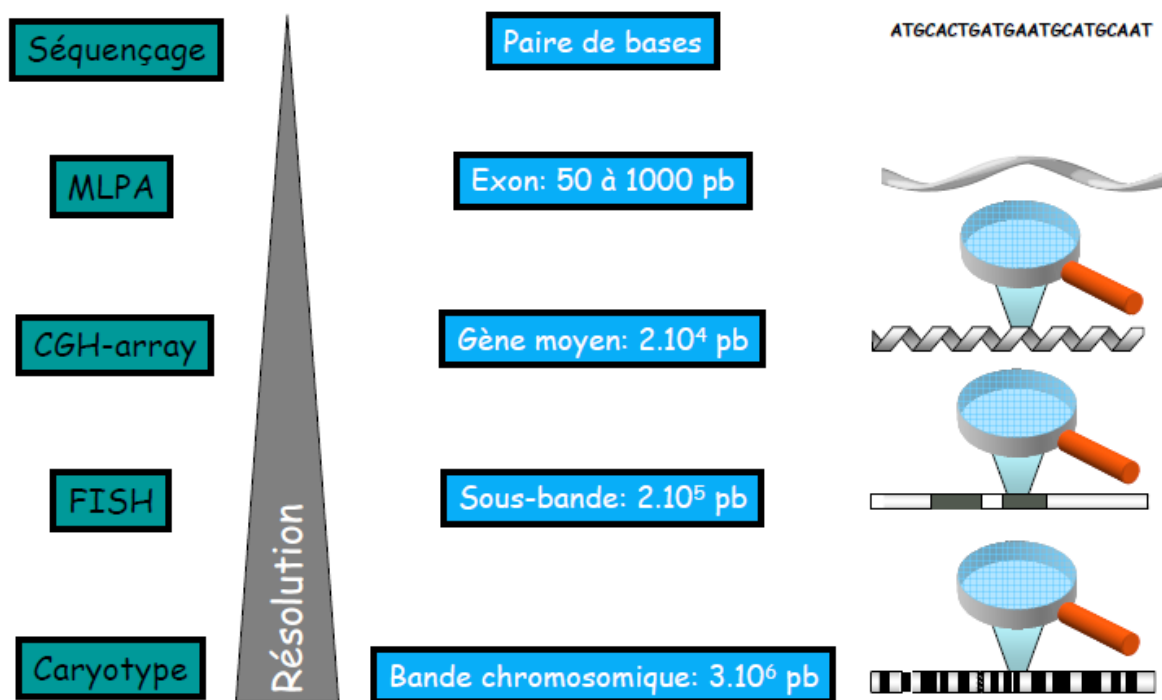


Figure 17: choix des techniques de biologie moléculaire [7ic].

1. HYBRIDATION IN SITU EN FLUORESCENCE (FISH) : [19][20][84][85]

La FISH est un outil majeur de la cytogénétique moléculaire qui consiste à créer des sondes à ADN qui vont se fixer sur une partie spécifique d'un chromosome ou sur un chromosome entier permettant la mise en évidence de remaniements chromosomiques.

La sonde à ADN correspond à une petite séquence d'ADN, dont l'emplacement normal est connu dans le génome et qui est marquée chimiquement de façon à pouvoir être repérée par la suite.

Il en existe quatre principaux types :

- Peinture chromosomique : ces sondes sont spécifiques d'un chromosome entier. Elles sont principalement utilisées pour la réalisation de caryotypes, ou le diagnostic de translocations chromosomiques.

- Locus spécifique : comme leur nom l'indique, ces sondes de petite taille permettent d'identifier une région très précise du génome. Pour cela, la sonde doit être de taille parfaite pour pouvoir s'hybrider facilement sans être présente plusieurs fois dans le génome. Des calculs logarithmiques permettent donc de déterminer la taille de la sonde en fonction de la taille du génome.
- Télomériques : ces sondes sont spécifiques des télomères.
- Centromériques: Elles s'hybrident au niveau des centromères des chromosomes, elles sont utilisées en général lors de diagnostics prénataux pour repérer des trisomies ou autres anomalies de ce type (syndrome de Klinefelter...).

Les sondes sont ensuite marquées soit avec une molécule fluorescente, soit avec un haptène (molécule qui peut être reconnue par un anticorps). Dans le premier cas, la sonde est directement visible au microscope à fluorescence, tandis que dans le second, une étape supplémentaire de révélation avec un anticorps fluorescent est nécessaire.

➤ **Marquage par molécule de reconnaissance :**

Deux protéines sont principalement utilisées : la biotine et la digoxygénine.

La méthode par biotine consiste tout d'abord à fixer une molécule de biotine, plus couramment appelée Vitamine B8, sur une dUTP.

La biotine a la particularité de posséder une forte affinité avec une autre molécule, l'avidine. Cette dernière va donc être couplée à un fluorochrome puis introduite dans la solution contenant la sonde. Les deux molécules vont s'appairer pour produire une lumière fluorescente sur la sonde, sur chaque Uridine.

La méthode par digoxygénine est très similaire. La digoxygénine (DIG) est un stéroïde présent dans les feuilles de certaines plantes de la famille des digitales. Cette molécule va donc être fixée sur une dUTP.

Ensuite, des anticorps anti-dig couplés à des fluorochromes vont venir se fixer sur la digoxygénine, produisant un système comparable au précédent.

➤ **Marquage par fluorochrome :**

Les fluorochromes sont des molécules capables d'être excitées (accumulation d'énergie) par une longueur d'onde donnée, appelée longueur d'onde d'excitation (λ_{exc}) et de restituer une partie de cette énergie sous l'aspect d'une longueur d'onde de moindre énergie appelée longueur d'onde d'émission (λ_{em}). Ils sont donc tous caractérisés par une longueur d'onde d'excitation et une longueur d'onde d'émission. [20]

✓ **Création de la sonde fluorescente :**

Différents procédés sont utilisés pour incorporer un fluorochrome dans un fragment d'ADN. Les plus connues sont le Random-priming et la Nick-translation.

Le choix de la méthode dépend du type et de la longueur de la sonde.

✓ **Préparation des cellules :**

Cette étape est cruciale : en effet, il s'agit de bien préparer les cellules pour un résultat optimal.

Différents prélèvements sont utilisés : Lymphocytes, moelle osseuse, coupes de tissus, cellules isolées (urine, liquide amniotique, frottis buccal).

Il faut ensuite fixer les cellules grâce à certaines substances : en effet, des cellules mal fixées présentent un risque de lyse.

Différentes méthodes comme la digestion enzymatique permettent ensuite la perméabilisation des cellules en vue de l'introduction des sondes.

On place les cellules sur une lame préalablement traitée pour qu'elles s'y accrochent. On chauffe celle-ci à environ 40°C dans une solution tampon qui va dénaturer les brins d'ADN, c'est à dire les séparer.

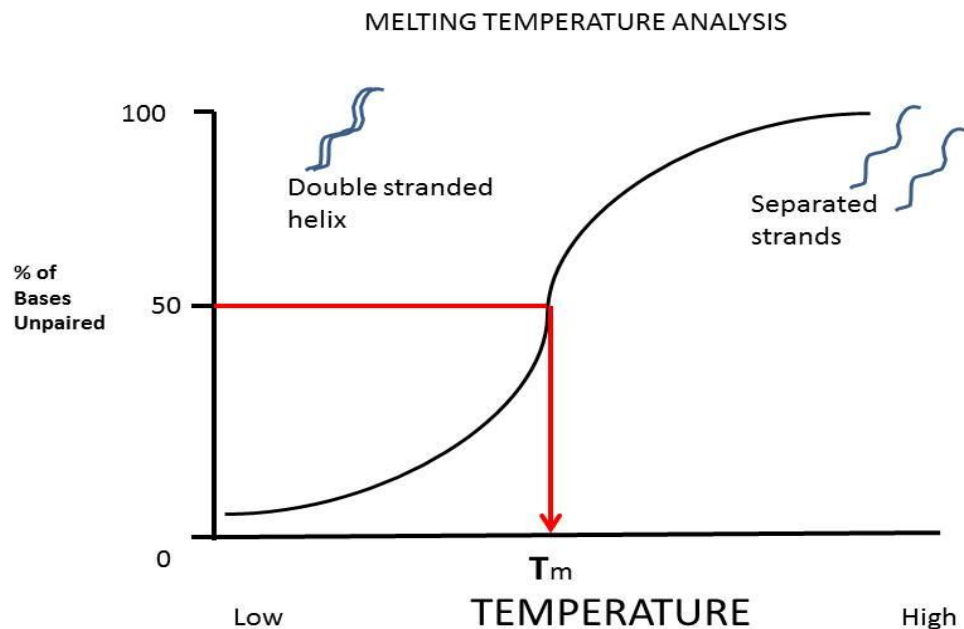
Cette solution contient environ 50 % de formamide, substance favorisant la rupture des liaisons hydrogènes entre les bases azotées.

✓ Hybridation des sondes :

Il faut tout d'abord déterminer la température optimale d'hybridation des sondes appelée T_m (melting temperature) qui dépend de l'échantillon.

C'est la température à laquelle la moitié de l'ADN est sous forme monobrin et l'autre est sous forme double brin.

La méthode la plus simple consiste à mesurer l'absorbance de l'échantillon à 260 nm en fonction de la température. En effet, l'ADN simple brin absorbe plus cette longueur d'onde que l'ADN double brin. On obtient donc le graphe ci-dessous, et on détermine la T_m :



La valeur est théorique, en pratique la température optimale se situe quelques degrés sous la T_m .

La concentration en ions sodium (Na^+) est un autre facteur influençant l'hybridation des sondes. Ils interagissent avec l'ADN au niveau des groupements phosphates pour baisser la répulsion électrostatique entre les deux brins, et donc favoriser l'hybridation.

On introduit donc les sondes sur la lame contenant les cellules puis la lame dans une solution tampon d'hybridation, quelques degrés sous la T_m , avec une concentration en Na^+ de $0,6 \text{ mol.L}^{-1}$.

Plus les sondes sont longues, plus l'hybridation est longue ; on attend en général une douzaine d'heures.

On procède ensuite au lavage pour enlever les sondes non hybridées ou mal hybridées.

Il convient ensuite d'effectuer une contre-coloration principalement par le DAPI, fluorochrome qui possède la propriété de se lier fortement aux bases A et T. Cependant, on utilise parfois l'IP (iodure de propidium).

Cette étape permet ainsi de visualiser les chromosomes dans leur ensemble, le signal étant suffisamment faible pour ne pas inhiber la fluorescence des sondes.

La technique couramment utilisée pour l'observation des cellules traitées par FISH est la microscopie à fluorescence.

Ce type de microscope, nous permet de visualiser la fluorescence émise par les marqueurs fluorescents introduits dans l'échantillon que l'on souhaite étudier.

2. Analyse chromosomique sur puce à ADN (CGH array) :

Le pouvoir de résolution de la technique de CGH array, ou l'hybridation génomique comparative sur réseau d'ADN, est 10 à 1000 fois supérieur à celui du caryotype. En effet, le développement récent de cette technique a conduit à un changement important de la pratique de la cytogénétique médicale.

Le principe de la technique consiste à cohybrider la même quantité d'ADN d'un patient et d'un témoin, marqué chacun par un fluorochrome différent, sur une lame de verre sur laquelle sont fixées des séquences d'ADN appelées sondes.

L'ensemble du dispositif s'appelle « puce à ADN » ou microarray. Après avoir hybridé les deux ADN sur la puce à ADN, un rapport de fluorescence est calculé au niveau de chaque fragment d'ADN fixé. Un traitement statistique des données est ensuite réalisé grâce à des logiciels dédiés et les résultats sont donnés sous forme de représentation graphique.

L'existence d'un gain ou d'une perte d'un segment génomique du patient sera détectée par une variation du rapport d'intensité de fluorescence au-delà d'un seuil déterminé.

La technique de CGH array peut être réalisée à partir de cellules non cultivées (leucocytes, cellules amniotiques...). L'ensemble du processus a une durée d'environ 72 h. [21]

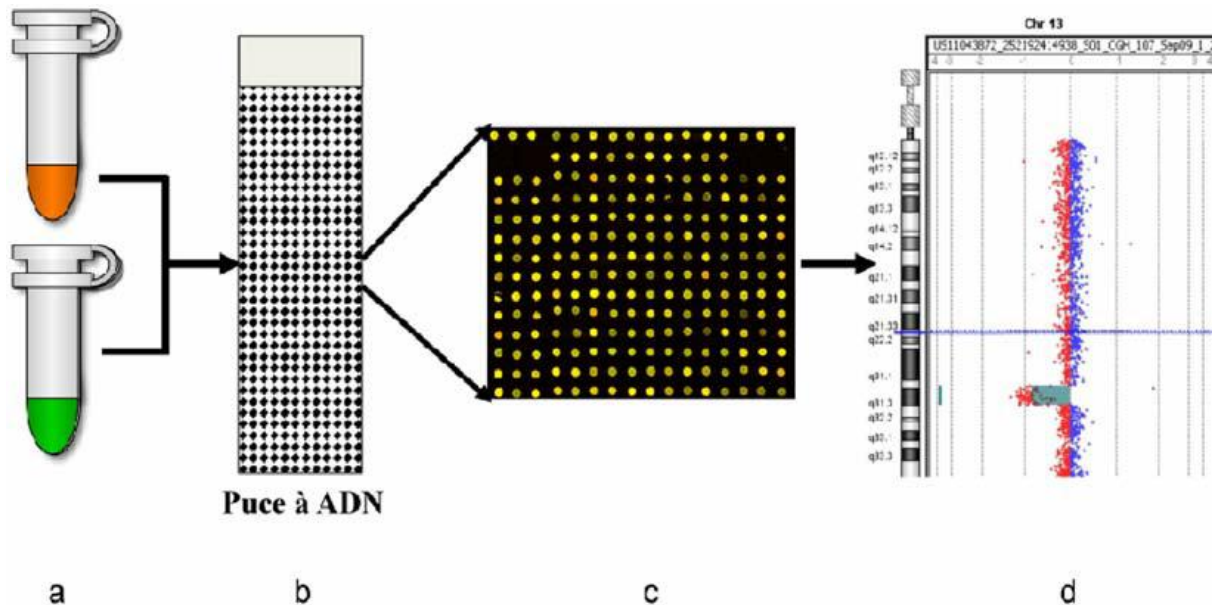


Figure 18: Principe de la CGH array sur puce à ADN[9ic].

Une même quantité d'ADN d'un patient et d'un témoin, marqué chacun par un fluorochrome différent, est déposée sur une lame de verre sur laquelle sont fixées des séquences d'ADN appelées sondes (b). Après hybridation, un ratio d'intensité de la fluorescence de l'ADN du patient (ici en vert) par rapport à celui du témoin (ici en rouge) est établi par un scanner au niveau de chaque sonde (c). La valeur de ce ratio est représentée par des points localisés en regard d'un idéogramme chromosomique selon la localisation de chacune des sondes (d). Ces points sont également positionnés selon la valeur de leur ratio de part et d'autre d'une ligne symbolisant une valeur égale des fluorescences des deux ADN. La valeur des ratios au niveau de cette ligne est égale à 0 qui est l'équivalent de 1 en log10. En bleu, le ratio est positif et en rouge, il est négatif. Lorsque qu'il n'existe pas de déséquilibre génomique, les

ratios sont compris dans un intervalle de confiance variant entre -1 et +0,5. Au-delà de ces limites, il y a respectivement une perte et un gain dans le génome du patient. Lorsque la CGH array est réalisée avec des puces à oligonucléotides, on considère qu'il y a un déséquilibre génomique si les ratios de plusieurs points contigus (selon la résolution que l'on souhaite avoir) sont en dehors des limites. Dans cette figure (d), on observe que les ratios au niveau de nombreuses sondes au niveau de la sous - bande 13q13.3, sont autour de -1. Cela indique une délétion de cette région chromosomique.

3. MLPA ou Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification :

La MLPA est une technique décrite en 2002 par Shouten et al.

C'est une méthode moléculaire de semi quantification génomique en multiplex.

Son principe repose sur l'amplification simultanée par PCR de différentes sondes hybridées aux séquences d'intérêt du génome et ce grâce à une seule paire d'amorces oligonucléotidiques fluorescentes.

L'intensité de fluorescence des amplicons, une région subtélomérique amplifiée, après PCR reflète le nombre de séquence présente initialement.

La quantification génomique repose alors sur la comparaison de l'intensité de fluorescence de chacun des amplicons du patient à celles obtenues chez un ou plusieurs individus de contrôle.

Elle permet seulement de détecter des remaniements déséquilibrés de type délétions et duplications.

La MLPA se déroule synthétiquement en 5 étapes :

- Une phase d'hybridation où une paire de sondes marquées s'hybride normalement sur l'ADN complémentaire de manière juxtaposée.
- Une phase de ligation où les sondes complémentaires juxtaposées sont liées par une ligase.
- Une phase d'amplification où les sondes liées servent de matrice pour une amplification par PCR avec des amorces marquées par des fluorochromes.

- Une séparation des amplicons par électrophorèse capillaire.
- Une analyse des histogrammes et la détermination d'un rapport d'intensité de fluorescence. [22]

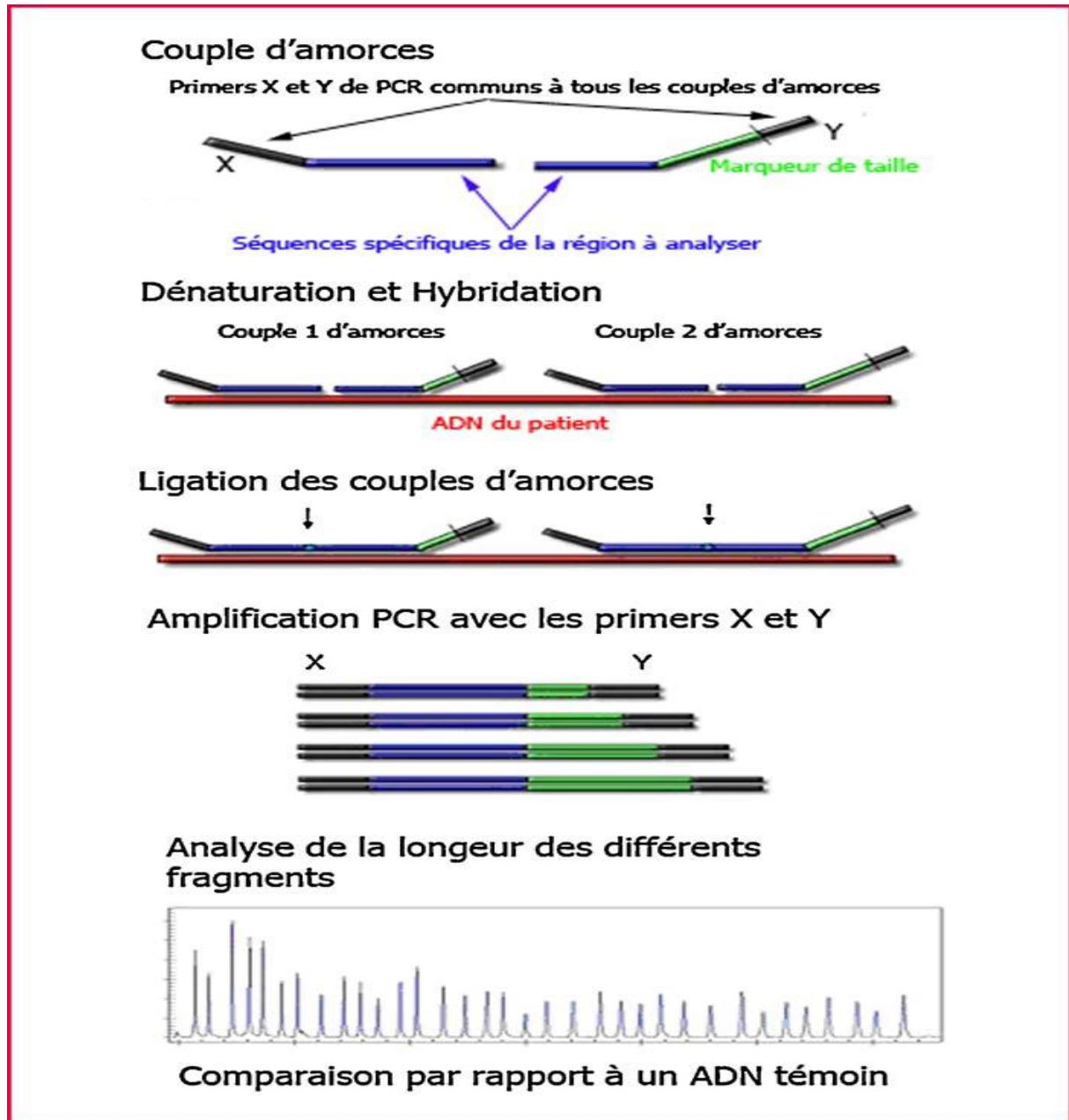


Figure 19: principe de la technique MLPA. [10ic]

4. Séquençage de l'ADN :

Le séquençage de l'ADN constitue une méthode dont le but est de déterminer la succession linéaire des bases A, C, G et T prenant part à la structure de l'ADN.

La lecture de cette séquence permet d'étudier l'information biologique contenue par celle-ci.

Étant donné l'unicité et la spécificité de la structure de l'ADN chez chaque individu, la séquence de l'ADN permet de nombreuses applications dans le domaine de la médecine, comme, par exemple, le diagnostic, les études génétiques, l'étude de paternité, la criminologie, la compréhension de mécanismes physiopathologiques, la synthèse de médicaments, et les enquêtes épidémiologiques [23].

Dans les études de génomes, le terme de reséquençage, expression pouvant prêter à confusion, est utilisé à la place de séquençage.

Cette dénomination, essentiellement utilisée en génétique, désigne le séquençage d'un segment d'ADN suivi de la comparaison du résultat obtenu avec celui d'une séquence de référence connue.

Un autre terme est également employé : le séquençage de novo. Dans ce cas, il s'agit du séquençage d'un génome pour lequel il n'existe pas de séquence référence.

Il s'agit donc de la détermination d'une séquence inconnue [23].



La délétion 4p a été décrite pour la première fois en 1961 par Cooper et Hirschhorn chez un enfant avec des défauts de fusion médiane, hypotrophie à la naissance, développement médiocre et crises d'épilepsie commençant peu après la naissance.

Ce patient représentait le premier exemple d'une telle observation chez les humains et consistait en une suppression de plus de la moitié du bras court de chromosome 4.

En 1965, un deuxième patient a été rapporté avec des caractéristiques similaires par Wolf et al. [7]

Dans la même année, Cooper et Hirschhorn ont décidé de faire paraître à nouveau leurs cas clinique, datant de 1961, simultanément avec celui de Wolf et al. [24]

La comparaison des images des patients dans les deux rapports a conduit à la description du terme « apparence de casque guerrier grec ».

Ces deux rapports de Cooper et Hirschhorn [1961] et Wolf et al [1965] ont apporté le syndrome de Wolf-Hirschhorn à l'attention de la communauté génétique et confirme l'existence du syndrome de délétion chromosomique humain.

Pendant les 6 années suivantes, 18 patients en été documentés dans la littérature médicale, et le syndrome a également été introduit à la communauté pédiatrie [Guthrie et al 1971]. [7]

Actuellement, des centaines de cas sont signalés dans la littérature à divers degrés de détails. Grâce à ces rapports, le spectre phénotypique du SWH a été progressivement caractérisé.



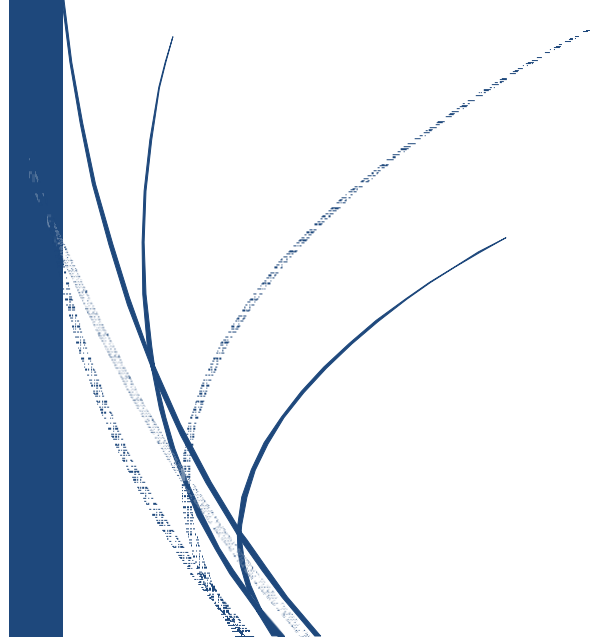
Figure 20: Photos du patient de Hirschhorn et ses collaborateurs [1965] [11ic]



Figure 21: Photos du patient de wolf et ses collaborateurs [1965] [11ic]



EPIDEMIOLOGIE



L'incidence de la maladie est estimée à 1 cas pour 50000 naissances.

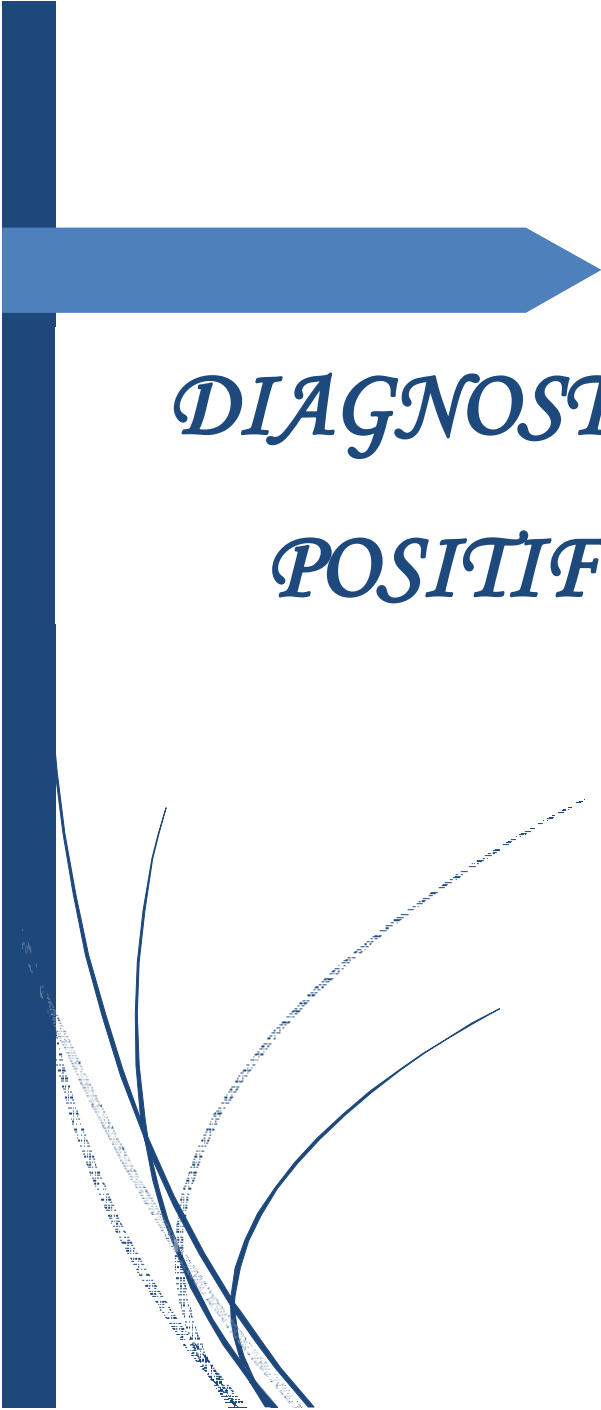
Cependant, cela est probablement sous-estimé en raison de la sous-reconnaissance ou d'un mauvais diagnostic des personnes touchées [4] [5].

Il se produit 2 fois plus chez les femmes. Le sexe ratio est de 1H/2F [25] [26]

Dans la majorité des cas, il s'agit d'une délétion "pure" d'une partie du bras court du chromosome 4, sans autres anomalies chromosomiques associées, mais il peut y avoir des anomalies plus complexes comme le chromosome 4 en anneau, le 4p mosaïcisme ou 4p résultant d'une translocation. [28]

La délétion 4p peut être de novo dans environ 85% à 90% des cas, avec un faible risque de récurrence, ou le résultat d'une translocation parentale dans environ 10% à 15%. [27]

Au Maroc on ne dispose pas de données statistiques fiables concernant l'épidémiologie de ce syndrome.



DIAGNOSTIC POSITIF

I. Post natal :

A. Clinique :

1. CARACTÉRISTIQUES PHÉNOTYPIQUES :

➤ La dysmorphie crânio-faciale :

Ceci est facilement reconnaissable chez tous les patients atteints du SWH, de la naissance à l'enfance, mais devient moins évidente vers l'âge de la puberté. [7] [30]

Elle comporte :

- Une microcéphalie dans plus de 80% des cas ;
- Front haut avec saillie des bosses frontaux ;
- Glabellle proéminente ;
- Sourcils hautes arqués ;
- Hypertélorisme orbital avec épicanthus bilatéral ;
- 40% des patients ont une anomalie oculaire avec : hypoplasie des cavités orbitaires, ptosis et rétraction unilatérale de la paupière supérieure ;
- Un nez particulier, évoquant un « casque de guerrier grec » (Greek Warrior Helmet) notamment par des bords rectilignes et parallèles, prolongeant la ligne des sourcils, la racine du nez de même largeur que la pointe, une pointe du nez cornée, aplatie et parfois crochue.
- Micrognathie caractéristique ;
- Philtrum court ;
- Commissures labiales tombantes et lèvre supérieure courte ;
- Des oreilles basses implantées, un hélix plat, antitragus saillant, des lobes adhérents souvent des acrochordons préauriculaires.

- La fente labio-palatine uni ou bilatérale est rapportée chez environ un tiers des patients. [7] [30]



Figure 22: aspect en "casque grec" caractéristique du SWH [34ic]

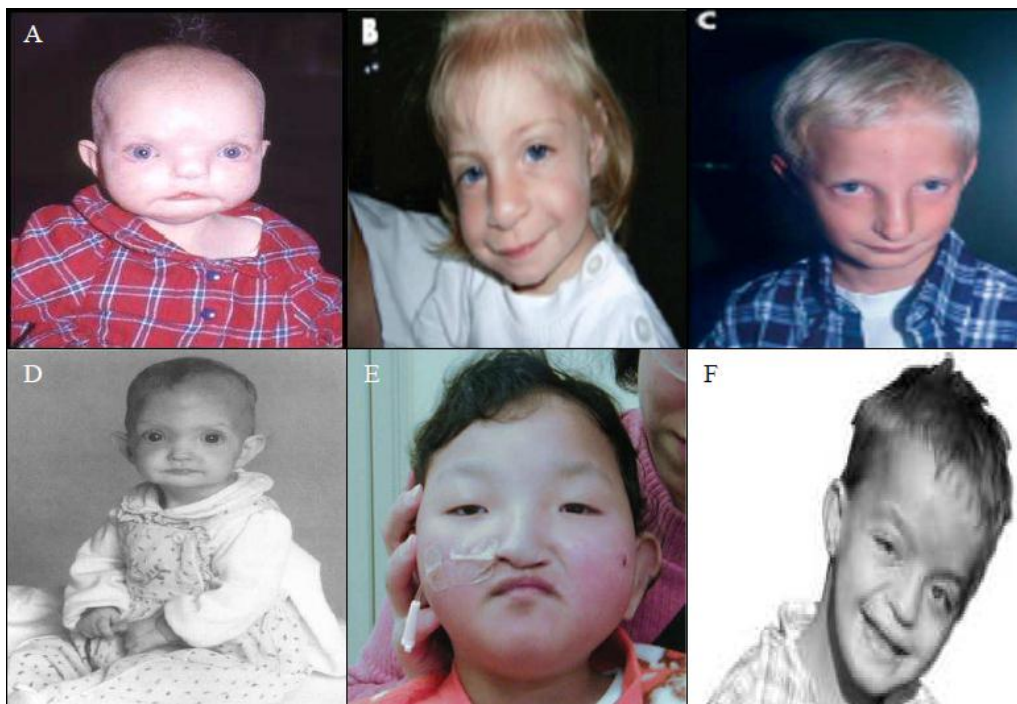


Figure 23: photos de six patients montrant la dysmorphie faciale caractéristique du SWH
 A[12ic] B[13ic] C[14ic] D[15ic] E[16ic] F[17ic]



Figure 24: aspect d'un nouveau-né atteint du SWH avec oreilles basses et un acrochordon préauriculaire [18ic]

➤ **Cou, thorax, abdomen et les membres: [7][8][9][31]**

Des anomalies mineures des membres et du squelette ont été rapportées dans 60-70% des cas. Avec une grande variété clinique.

Elles comportent :

- Un cou long et fin avec un tronc allongé, scoliose, côte(s) surnuméraire(s), malformations vertébrales, spinabifida, sacrum bifide, luxation de la hanche, fossette coccygienne ;
- on retrouve également des craniosténoses avec brachycéphalie, des anomalies d'ossification sternale, des clinodactylies ;
- les membres sont graciles avec des fossettes aux coudes et aux genoux, les doigts sont longs et fins avec des extrémités pointues, des ongles sans lunules, étroits et convexes.
- il existe des plis de flexion surnuméraires sur les premières et deuxième phalanges, les pouces sont implantés haut, parfois des mains en fourche, des plis palmaires transverses incomplets, les pieds sont très souvent en position vicieuse, le gros orteil est très long



Figure 25: a) vue du corps entier de propositus b) radiographie du corps entier montrant une asymétrie des côtes , un raccourcissement de l'humérus, du radius et du cubitus droit et une hypoplasie ipsilatérale de l'omoplate. [20ic]



Figure 26: (A) Radiographie du rachis du profil montrant une cyphose dorsale et une exagération de la courbure thoracique. (B) Radiographie du pied de face montrant un hallux valgus. [21ic]

➤ **Appareil génito-urinaire : [7][30]**

Les anomalies génito-urinaires sont retrouvées dans 1 /3 des cas, comprenant : un reflux vésico-urétéral, rein en fer à cheval, oligoméganéphronies, agénésie rénale uni ou bilatérale, dysplasie kystique.

L'extrophie vésicale semble être de constatation occasionnelle.

Les anomalies génitales comprennent : hypospadias avec cryptorchidie uni ou bilatérale chez les mâles, et aplasie clitoridienne, gonades striées, et absence d'utérus / vagin chez les femmes.

➤ **Anomalies dentaires :**

Dans la plupart des cas, le statut dentaire ne diffère de celle du reste de la société.

L'inflammation dans le parodonte pourrait être causée par une mauvaise hygiène buccale due au retard mental des patients.

A cause du manque des bourgeons dentaires, des dents primaires sur-conservées sont observées.

Une autre caractéristique pourrait être le développement dentaire tardif, qui est spécifié comme éruption de dents retardée et maturation plus lente exprimée en âge dentaire.

Il y avait eu aussi des observations de taurodontisme, qui est une malformation des molaires consistant en un allongement de la chambre pulpaire avec division très distale des racines dentaires. Les molaires possèdent des racines de forme pyramidale et fusionnée et cela peut également influencer le retard de l'éruption dentaire avec plus de difficultés en raison d'une plus grande dimension des dents. [28]

➤ **Anomalies cutanées :**

Présents dans 70% des cas. Regroupent :

Livedos annulaires, des hémangiomes, peau sèche. [7]

➤ **Anomalies cardiaques :**

Les malformations cardiaques, rapportées dans 50% des cas, [26] ne sont généralement pas complexes, et sont caractérisés par défauts de fermeture septale auriculaire et ventriculaire, sténose pulmonaire, persistance du canal artériel avec insuffisance aortique. [7]

Cependant, les délétions de grande taille peuvent être responsables des malformations cardiaques plus complexes tels que la tétralogie de Fallot et le syndrome d'hypoplasie du cœur gauche. [86] [87]

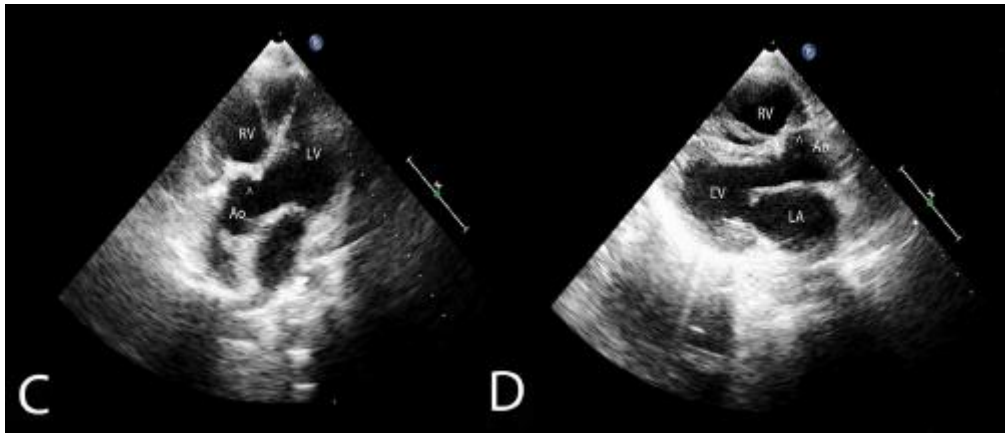


Figure 27: échocardiographie apicale (C) et parasternale (D) montrant une origine de l'aorte principalement au niveau du ventricule droit qui est modérément dilaté et à double sortie. Pas de shunt après la fermeture chirurgicale du septum ventriculaire (tête de flèche) [21ic]

➤ **Anomalies auditives :**

Sont détectées chez plus de 40% des individus atteints du SWH. [30]

Il s'agit principalement d'une hypoacousie de transmission souvent causée par les otites séreuses chroniques et pouvant affecter le langage ainsi que le développement des enfants. [32]

➤ **Anomalies rares :**

Hypoplasie pulmonaire bilatérale, hernie diaphragmatique, atrésie de l'œsophage, malrotation intestinale, foie polylobé, absence de vésicule biliaire.

Des dysfonctionnements hématopoïétiques et des adénomes hépatiques sont rapportés chez quelques individus. [7]

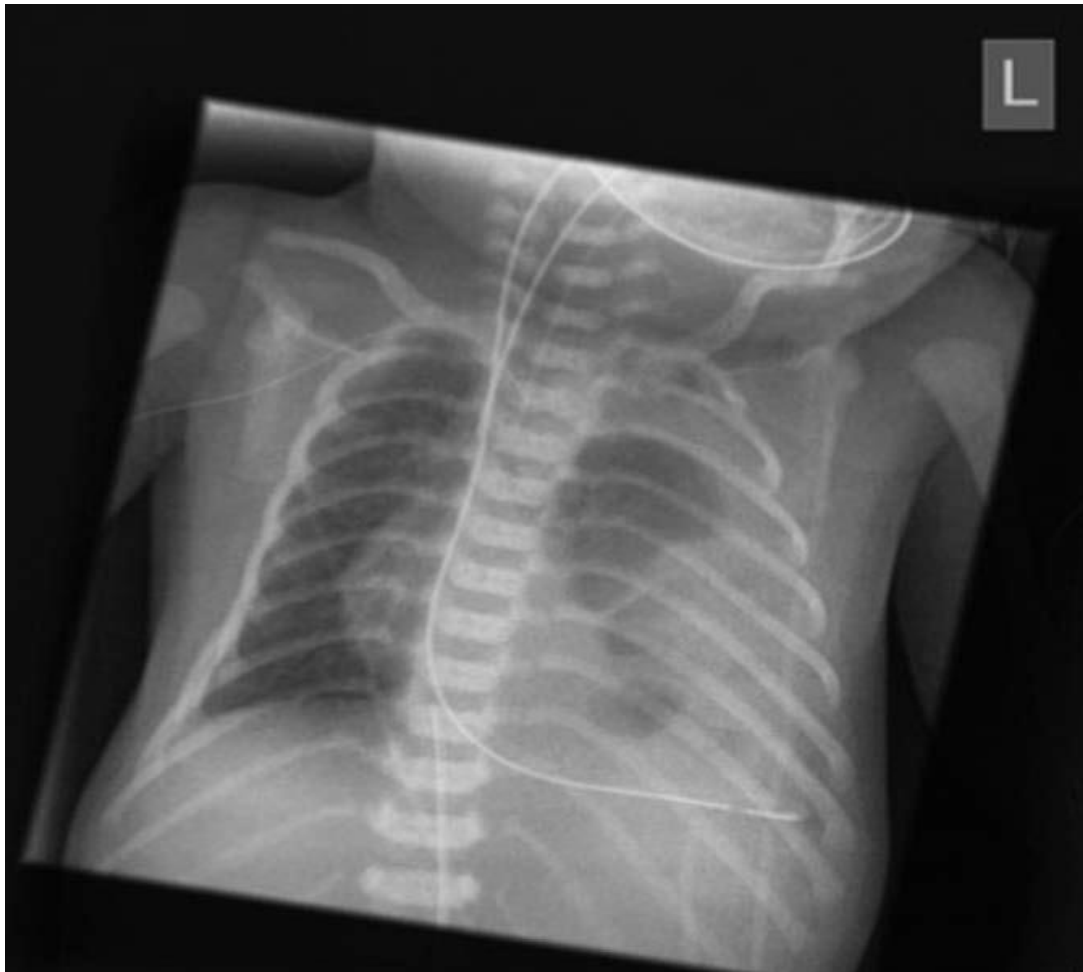


Figure 28: radiographie de thorax face d'un nouveau-né a j1de vie montrant le passage des anses intestinales dans l'hémithorax gauche, déviation controlatérale du médiastin et une ventilation réduite des deux poumons. [22ic]

2. Troubles neurologiques :

➤ Les convulsions :

L'épilepsie est l'une des principales préoccupations pour parents et professionnels qui s'occupent des enfants atteints du SWH.

Les crises ont tendance à survenir chez plus de 90% des patients dans les 3 premières années de la vie avec un pic d'incidence vers l'âge de 6-12 mois. [7]

Elles sont souvent déclenchées par la fièvre, même de faible degré.

Différentes formes sont observées : crises partielles, crises tonico-cloniques généralisées, spasmes toniques, état de mal épileptique...

Un peu plus d'un tiers des enfants développent des absences atypiques souvent accompagnées d'une légère composante myoclonique déclenchée par la fermeture des yeux avant l'âge de 1 à 6 ans. [7]

➤ **L'Electroencéphalogramme :**

90% des patients atteints du SWH présentent des anomalies électroencéphalographiques.

Deux principaux profils ont été observés : [33]

- Bouffées d'ondes lentes rythmiques (3–5 Hz), de haut voltage, dans les régions postérieures, majorées par le sommeil, ou bouffées de pointes-ondes plus rapides dans les régions centro-pariétales et pariéto-occipitales.
- bouffées de pointes rapides dans les régions postérieures.

Sgro et al ont été les premiers à avoir décrit que ces anomalies électroencéphalographiques sont caractéristiques du syndrome de Wolf-Hirschhorn. [34] [35]

Les crises ont tendances à disparaître avec l'âge, tandis que les anomalies EEG peuvent persister plusieurs années après. [36]

Les caractéristiques EEG du syndrome de Wolf-Hirschhorn peuvent être une aide au diagnostic.

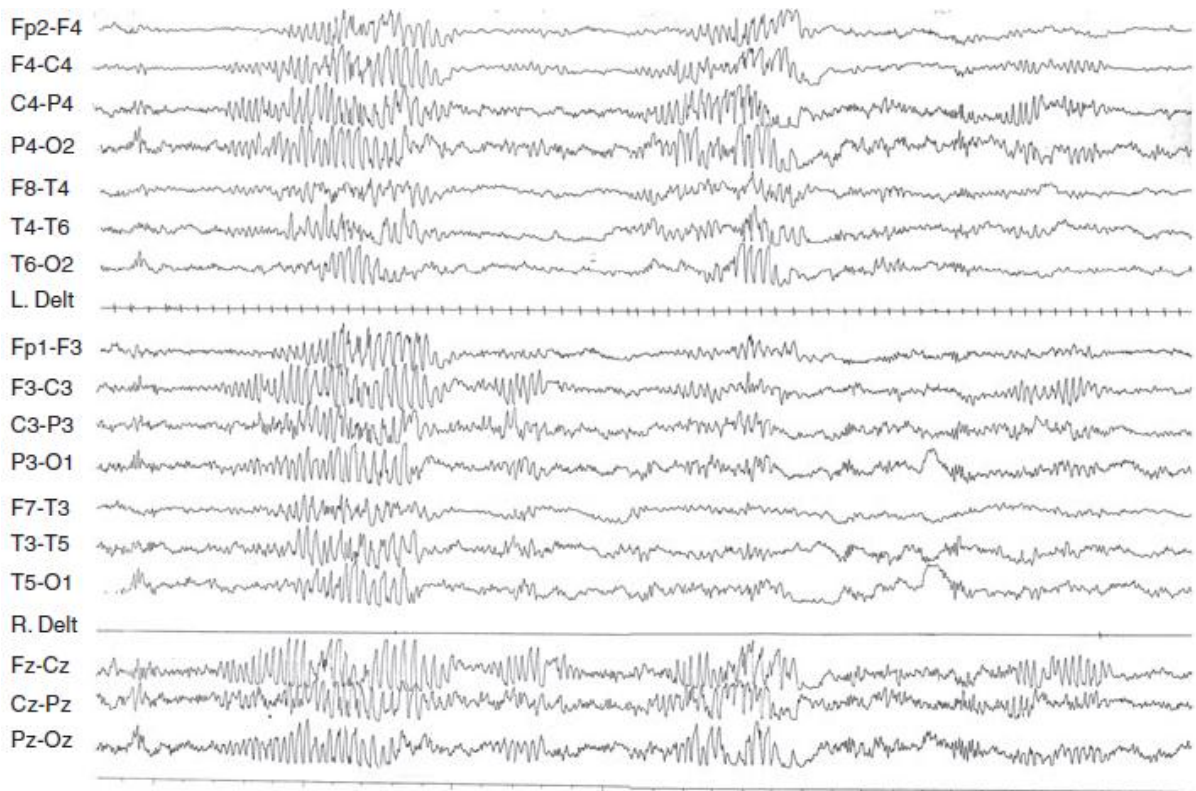


Figure 29: EEG d'un enfant de 4 ans et 10 mois pendant le sommeil profond montrant des complexes pointes-ondes mal définis, diffus, de grande amplitude, a une fréquence de 3 à 3.5Hz pendant 8s. [23ic]

➤ **Troubles du sommeil :**

Les troubles du sommeil existent surtout dans les premières années de vie. [30]

Généralement faciles à gérer s'ils ne sont pas causés par des anomalies organiques : otite moyenne, reflux gastro-œsophagien, syndrome d'apnée obstructive du sommeil. [30]

➤ **Imagerie :**

Des anomalies du système nerveux central sont présentes dans 80% des cas. Les plus fréquentes sont :

Hypoplasie du corps calleux, dilatation des ventricules latéraux, diminution de volume de la substance blanche, atrophie corticale et sous corticale, anomalies cérébelleuses, et très rarement une schizencéphalie. [7] [30]

3. Développement physique :

Le retard de croissance débute en prénatale et s'accroît durant l'enfance avec une petite taille et une prise de poids faible et lente, et cela malgré un apport calorique et protéique adéquat.

Plusieurs facteurs sont en cause, y compris les fentes labio-palatines, les difficultés de succion, et le reflux gastro-oesophagien.

Aucune cause hormonale de courte taille n'a été déterminée.

Des courbes de croissance spécifiques sont établies pour suivre le développement physique des patients porteurs du syndrome de Wolf-Hirschhorn entre l'âge de 0 à 4 ans.[7]

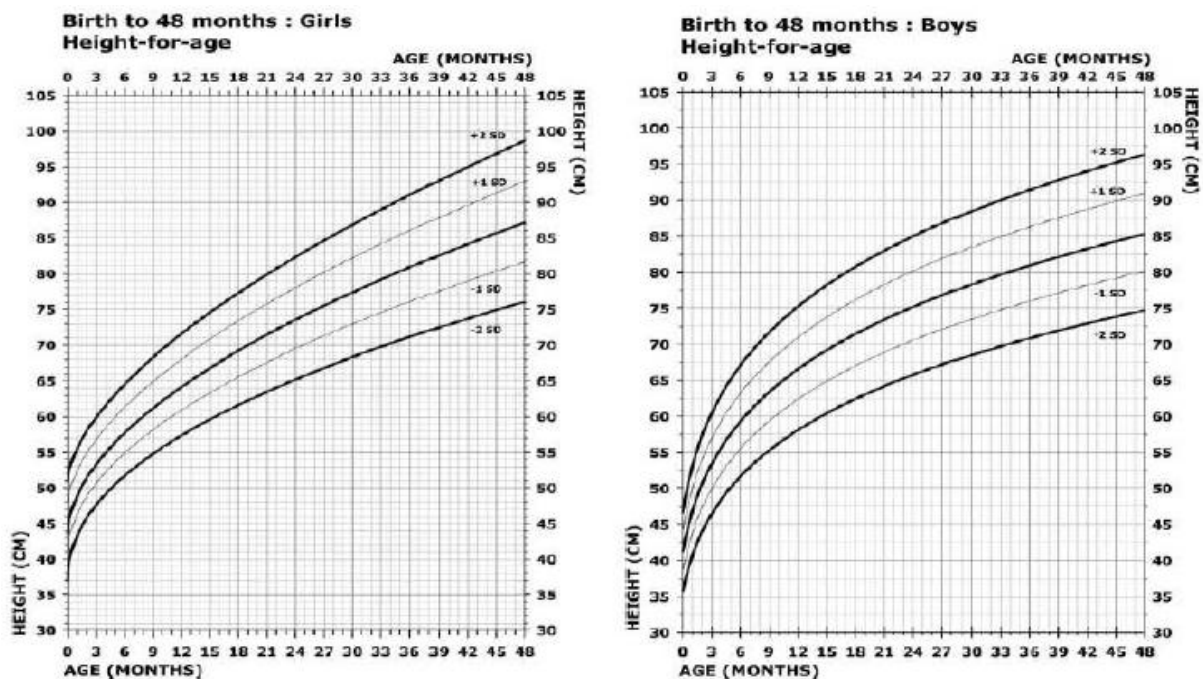


Figure 30: Taille pour l'âge des enfants atteints du WHS de la naissance à 4 ans [24ic]

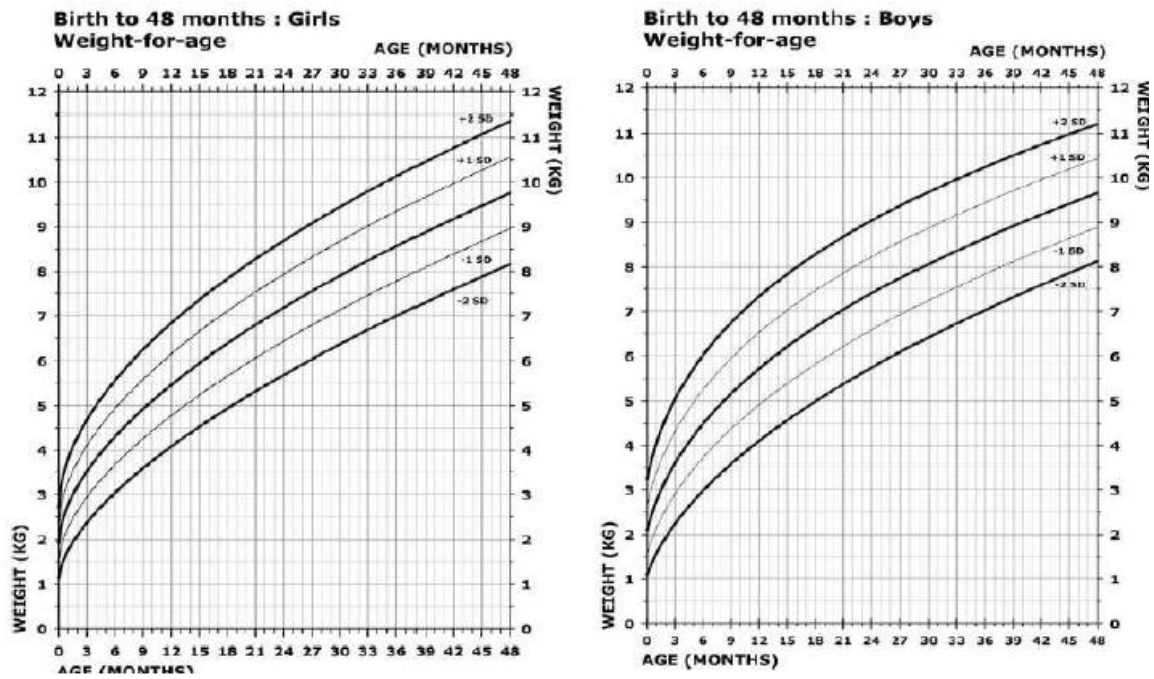


Figure 31: poids pour l'âge des enfants atteint du WHS de la naissance a 4 ans. [24ic]

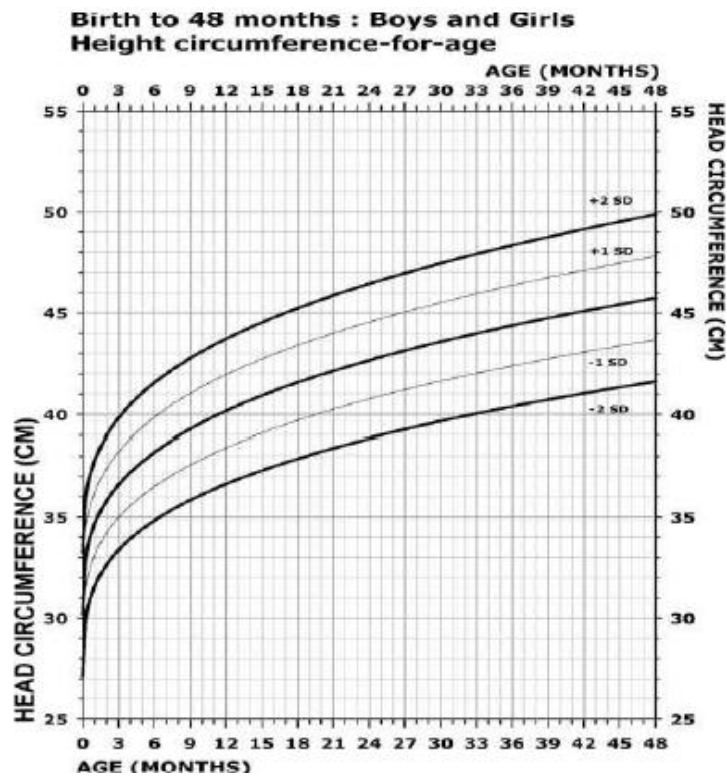


Figure 32: Périmètre crânien pour l'âge des enfants atteint du WHS de la naissance a 4 ans [24ic].

4. Développement psychomoteur :

Le retard psychomoteur est commun chez tous les porteurs du syndrome de Wolf-Hirschhorn avec des degrés variables. Il est décrit comme sévère dans 65% des cas, moderne dans 25% des cas, et léger dans 10% des cas.

L'expression orale est très limitée et moins de 6% des enfants sont capables de prononcer des phrases simples.

La compréhension est contextuelle et limitée à de simples ordres.

Environ 45% des enfants sont capables de marcher, soit de façon indépendante ou avec soutien ; mais seule une minorité peut s'habiller et se déshabiller, faire des tâches ménagères simples, et devenir auto-alimenteurs, et acquièrent le contrôle sphinctérien.

Les capacités graphiques sont limitées au gribouillage.

Plus de 50% présentent différents types de stéréotypies. [7]

Cependant, une étude récente centrée sur le développement psychomoteur de 10 patients norvégiens a trouvé des résultats moins sévères que celle décrits dans la littérature.

Dans cette étude :

Plus de 70% des patients ont été capables de prononcer des phrases simples.

100% ont été capables de marcher, 70% d'entre eux de manière indépendante, et le reste avec soutien.

Selon les auteurs, ces résultats peuvent être expliqués par l'utilisation généralisée de nouvelle technologie génétique en Norvège, conduisant à la découverte de plus de patients avec des diagnostics différentiels mais aussi avec des phénotypes moins sévères.

Il pourrait aussi être intéressant d'explorer d'autres explications possibles dans le cadre du bien-être de la société civile norvégienne, y compris l'accès au système de santé publique, la culture de collaboration interdisciplinaire depuis la naissance, l'inclusion et le suivi dans les écoles maternelles et les écoles, et comment ces facteurs affectent le développement des personnes handicapées. [37]

5. Déficit immunitaire :

Il s'agit d'un déficit en Ig A et IgG2 ou déficit en Ig A isolé.

Ce déficit semble être responsable des infections respiratoires récidivantes et otites moyennes chroniques. [30]

L'immunité cellulaire semble être normale.

Ceci suggère la présence d'un gène régulateur sur la zone critique et affectant le système immunitaire humoral. [38]

B. Cytogénétique :

1. Les délétions:

Le syndrome de Wolf-Hirschhorn est une maladie génétique causée par une délétion de taille variable de l'extrémité du bras court du chromosome 4 (4p-).

Le caryotype standard permet de détecter la délétion dans 40% à 50% des cas. [7]

Les cas suspects avec un caryotype normal nécessitent l'utilisation des techniques de biologie moléculaires pour confirmer le diagnostic.

Environ 85% à 90% des cas présentent une délétion de novo de 4p16. [27]

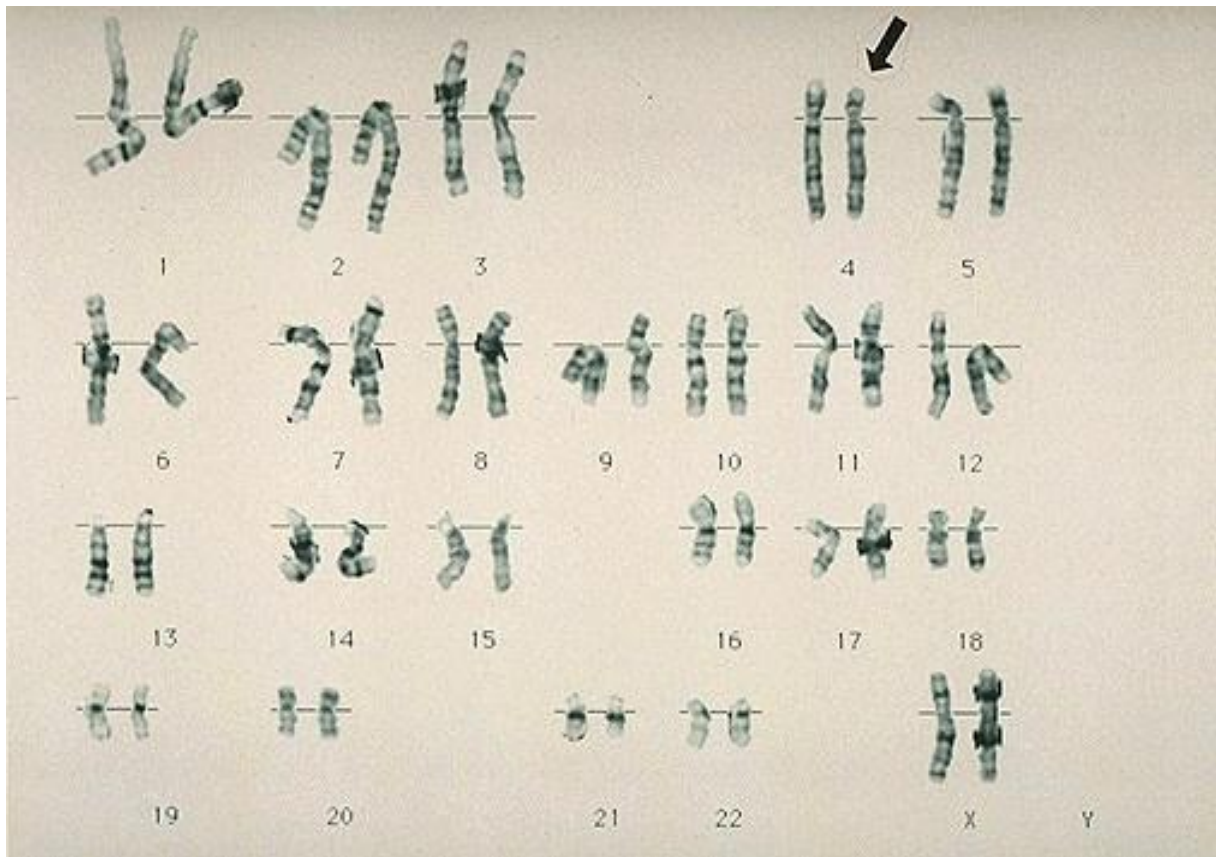


Figure 33: caryotype montrant une délétion partielle du bras court du chromosome 4 [45, XY, del 4p] [25ic]

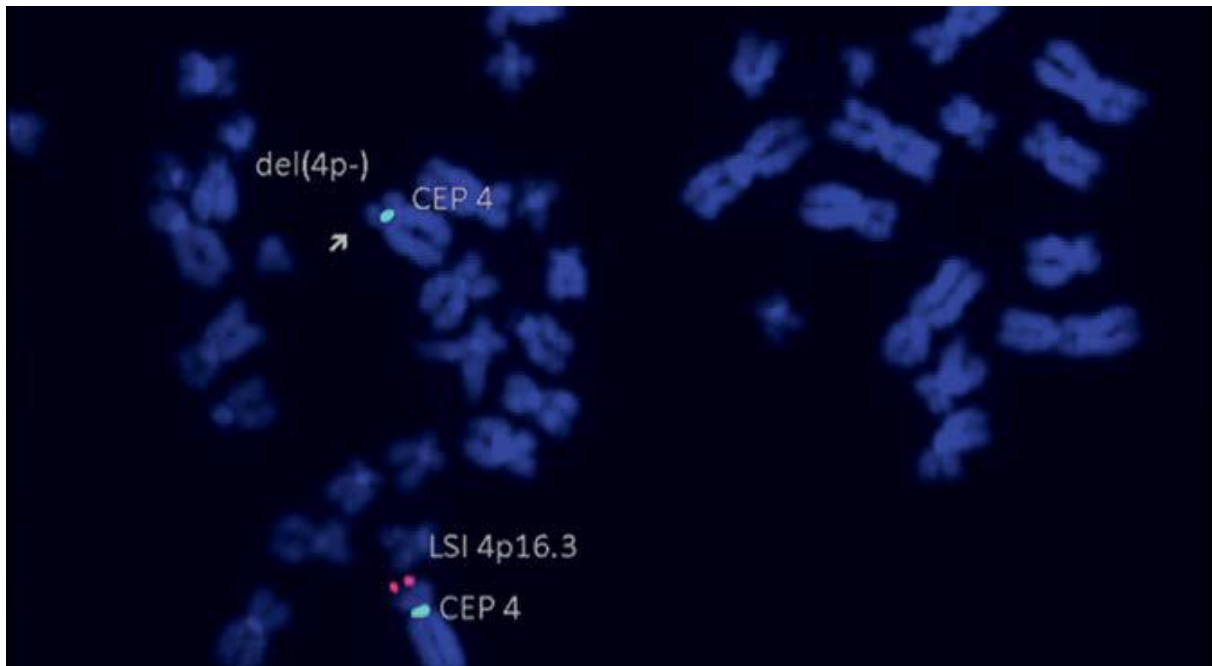


Figure 34: délétion 4p16 mise en évidence par la technique de Fish [22ic]

2. Les translocations :

Les délétions de la région 4p16 proviennent dans 10% à 15% des cas d'une translocation parentale équilibrée en tant que trait autosomique dominant. [27]

Les parents porteurs d'une translocation équilibrée ont un grand risque d'avoir un autre enfant avec délétion 4p.

Il devrait également être notifié que les autres membres de la famille peuvent être porteurs de la même translocation et sont à risque d'avoir des enfants atteints du syndrome de Wolf-Hirschhorn.

Il est donc important de rechercher chez les parents la possibilité d'une translocation pour le conseil génétique. [39]

C. Biologie moléculaire :

1. Gènes candidats :

Chaque patient porteur du SWH présente une combinaison variable des caractéristiques cliniques avec une degré de gravité variable.

Depuis l'identification des caractéristiques phénotypiques du SWH en 1961, la recherche a été concentrée sur la définition de la région génomique critique définie par la région minimum délétée responsable du syndrome.

En 1997, la délétion moléculaire minimum donnant ce syndrome était localisée entre D4S166 et D4S3327 (cosmid 190b4) correspondant à 165 kilobases sur le bras court du chromosome 4. [40]

Les seuls gènes candidats caractérisés qui relèvent de cette région sont Wolf-Hirschhorn candidat 1 (WHSC1), et WHSC2.

La délétion du gène WHSC1 est considérée comme la cause des caractéristiques faciales du SWH, par contre WHSC2 n'est pas apparu comme l'un des contributeurs primaires au phénotype de ce syndrome. Bien que cela puisse être dû à un déficit dans les études basées sur WHSC2, il résulte également de l'identification de plusieurs patients avec des délétions télomériques à la région critique. Comme WHSC2 n'est pas affecté dans ces cas, les auteurs ont remis en question la pertinence clinique du gène. [41]

Cependant, la variation clinique de la taille de suppression 4p a mis en évidence d'autres gènes comme potentiels contributeurs au phénotype du SWH.

Ainsi, les gènes WHSC1, FGFR3, LETM1 et TACC3, sont actuellement les candidats les plus prometteurs qui contribuent à une partie des caractéristiques phénotypiques des patients porteurs du syndrome de Wolf-Hirschhorn avec délétion 4p16.3. [41]

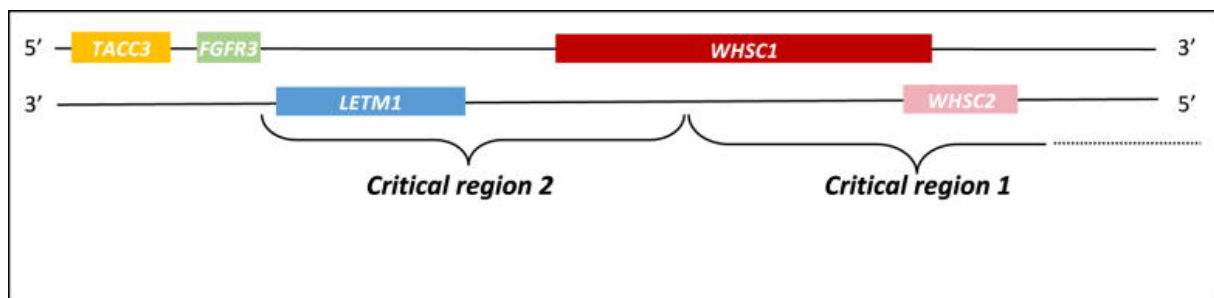


Figure 35: Chromosome 4p16.3 et gènes candidats du SWH. Les gènes sont représentés dans leur ordre de gauche à droite, d'orientation télomérique à centromérique. Les tailles sont proportionnelles à la longueur du gène en kilobase. [26ic]

➤ **WHSC1 :**

De tous les gènes candidats, WHSC1 est le plus souvent trouvé partiellement ou totalement monosomique dans la majorité des cas cliniques.

WHSC1 est un gène de 90 kb, dont les deux tiers se situent dans l'extrémité télomérique de la région critique de 165 kb du syndrome de Wolf-Hirschhorn.

Il contient 25 exons et est soumis à des complexes épissages alternatifs.

Le gène fournit des instructions pour la synthèse d'au moins trois protéines très similaires connues sous le nom de MMSET I, MMSET II et RE-IIBP. [41]

Nombreuses études ont montré que ces protéines fonctionnent comme des :

✓ **Histones méthyltransférases :**

pouvant inhiber l'activité de certains gènes, influençant ainsi le développement normal. [41]

✓ **protéines de signalisation Wnt :**

Bien que ce domaine manque de preuves directes reliant la dysrégulation du WHSC1 aux phénotypes crânio-facial du SWH à travers une voie de signalisation spécifique, le groupe de Toyokawa et al ont lié la dysrégulation du WHSC1 à une voie de signalisation Wnt dans le contexte de développement de certains cancers (cancer de la vessie, cancer du poumon, myélome...). [42]

✓ **régulateur épigénétique de l'expression de Twist :**

TWIST est un facteur de transcription qui régule la migration cellulaire et la réorganisation tissulaire au cours de l'embryogenèse précoce, mais joue également un rôle important dans la transition épithélio-mésenchymateuse et la métastase tumorale.

[43]

➤ **LETM1 :**

LETM1 est un gène situé à moins de 80 kb de l'extrémité distal de la région minimale du SWH entre WHSC1 et FGFR3, et il est supprimé chez la plupart des patients atteints du SWH. [44]

Ce gène code pour des protéines intégrales localisées au niveau de la membrane mitochondriale interne.

Une diminution de l'expression de gène LETM1, provoque une altération du métabolisme calcique et bioénergétique au sein des mitochondries, et aussi une augmentation de l'activation d'AMP Kinase et de la production de ROS . [41]

Les travaux de Jiang et al, menés sur des souris knockout LETM1 hétérozygotes et souris WT (Wild Type) ont trouvé que la fréquence des crises épileptiques chez les souris knock-out été 1,5 fois plus élevée que chez les souris WT. [45]

Bien que la principale conclusion de ces études soit qu'un travail supplémentaire est nécessaire pour associer ces tendances métaboliques aux particularités physiopathologiques du SWH, l'identification de telles tendances est inestimable comme point de départ pour de futures études. [41]

➤ **FGFR3 :**

Le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes 3 est l'un des quatre récepteurs homologues du sous-groupe FGFR, appartenant à la famille des récepteurs à la tyrosine kinase. Son activation est associée à des processus cellulaires tels que la prolifération, la migration, la survie cellulaire et la cicatrisation des plaies. [46]

Comme FGFR3 est situé à proximité de la région critique du SWH, des lignes de souris homozygotes null ont été créées pour évaluation phénotypique, et ceux-ci ont récapitulé une partie des malformations squelettiques observées chez des patients porteurs du SWH : Cyphose , queues allongées, et des malformation fémorales sont les principales caractéristiques observées chez ces souris nulles homozygotes , suggérant que la délétion du FGFR3 murin est impliquée dans l'inhibition de la prolifération des chondrocytes .

Des troubles d'audition et malformation de l'oreille ont également été signalés, fournissant un autre point de correspondance entre SWH humain et murin.

Ces souris présentaient aussi des troubles cognitives caractéristiques du SWH. [41]

Il a été démontré que le FGFR3, en combinaison avec d'autres FGFR, favorisent la survie cellulaire dans le neuroectoderme et jouent un rôle dans la production des neurones dopaminergiques dans le mésencéphale ventral. [47]

La perte de ce gène due à des délétions dans la région critique du SWH peut entraîner un retard de développement du système nerveux résultant de la mort cellulaire de façon inappropriée ou même un échec à la production de certaines populations de neurones. [41]

D'autre part, Sato et al ont montré que les FGFR 1 et 3 sont impliqués dans la réponse chimiotactique des cellules cardiaques de la crête neurale chez les embryons de poulet, et qu'une perte d'activité de FGFR1 ou FGFR3 dans ce contexte a entraîné une diminution des vitesses de migration des cellules de la crête neurale et une tendance des cellules à mourir plus près du tube neural. [41] [48]

Ces défauts dus à la réduction de la fonction FRFR3 ont probablement des répercussions sur le développement cardiaque, ce qui pourrait expliquer le dysfonctionnement cardiaque caractéristique du SWH humain.

Des études plus complètes sur la dépendance de la dose FGFR dans des processus de développement spécifiques sont nécessaires pour l'exploration de cette possibilité. [41]

➤ **TACC3 :**

Transforming acidic coiled-coil protein : C'est un autre exemple d'une protéine dont la posologie peut contribuer au phénotype SWH à travers plusieurs mécanismes, dont un lié à son rôle dans la motilité cellulaire et la migration.

Bien que la TACC3 ne soit pas affectée comme un critère traditionnel de diagnostic du SWH, son rôle putatif dans le développement facial et sa proximité de la région critique du SWH est suffisante pour la désigner comme un candidat possible dans certains aspects de la pathologie.

Il existe des modèles de souris présentant des preuves de malformation squelettique et cranio-faciale lors de la suppression de TACC3. [41] [49]

2. Corrélation phénotype génotype :

Les études de corrélation génotype-phénotype peuvent permettre l'identification du rôle des différents gènes 4p dans l'étiologie du SWH.

Cependant, plusieurs problèmes restent à résoudre.

Premièrement, le nombre des patients analysés est encore limité et la résolution de l'emplacement des points de rupture jusqu'ici analysé est faible.

Deuxièmement, la plupart des études de corrélation génotype-phénotype sont dérivées de patients avec des grandes suppressions cytogénétiques s'étendant sur plusieurs Mb.

Troisièmement, puisque plusieurs des caractéristiques cliniques de ce syndrome ont une expression et une pénétrance variable, des études sur un grand nombre de patients atteints du SWH seront nécessaires pour identifier les gènes impliqués dans ces aspects plus rares.

Enfin, puisque le SWH est un syndrome de gènes contigus, certaines des caractéristiques

observées dans le syndrome résultent de haplo insuffisance de plus d'un gène dans la région.

Plusieurs études ont rapporté une relation délicate entre le phénotype du SWH et la taille de délétion.

Les manifestations cliniques de ce syndrome ont été classées en trois groupes selon la taille de la délétion distale du chromosome 4p: petit (<3,5 Mb), intermédiaire (5-18 Mb) et grand (22-25 Mb). [51] [52]

Certaines études ont montré que les défauts de fusion de la ligne médiane, tels que les malformations cardiaques congénitales et les fentes labio-palatines, étaient présentes à des fréquences plus élevées lorsque la taille de suppression était supérieure à 5 Mb. [50]



Figure 36: Vue de face de cinq patients avec des délétions de différentes tailles [27ic]

Cependant, Battaglia et al, ont démontré qu'une délétion sub-microscopique qui a été détectée seulement par FISH peut expliquer le phénotype du SWH grave et a conclu qu'il n'y a pas de corrélation aussi stricte [53] [56]

Plusieurs mécanismes alternatifs pouvant conduire à des phénotypes complexes incluent :

- Les translocations non équilibrées entraînant une délétion 4p et une trisomie partielle affectant le phénotype final.
- Les variations alléliques dans la région 4p homologue.
- Les mutations des gènes modificateurs situés à l'extérieur de la région supprimée.
- L'effet de position et télomères silencieux. [53] [54] [55]

II. Diagnostic anténatal :

La naissance d'un enfant avec des malformations congénitales constitue toujours une situation difficile à accepter par les parents, provoquant un choc important : l'enfant annoncé ne correspond plus à l'enfant imaginé, et cet écart est source de culpabilité, d'angoisse et de révolte. D'où la nécessité de prise en charge précoce en anténatale de ces enfants et de leurs familles.

La plupart des découvertes prénatales rapportées dans la littérature concernent soit des amniocentèses systématiques en relation avec l'âge maternel, soit des études du caryotype fœtal à l'occasion d'un retard de croissance intra-utérin associé ou non à d'autres anomalies morphologiques.

Les anomalies qui peuvent être détectées par l'échographie obstétricale comprennent : un retard de croissance intra-utérine, une microcéphalie, une agénésie du corps calleux, des kystes intra ventriculaires, une micrognathie, un hypertélorisme, nez à bec large, une apparence typique du visage décrite comme «casque de guerrier grec", une fente labiale et/ou palatine, une hernie diaphragmatique, des anomalies cardiaques généralement ventriculaires et septales, hypospadias, cryptorchidie et pied-bot. [57] [58]

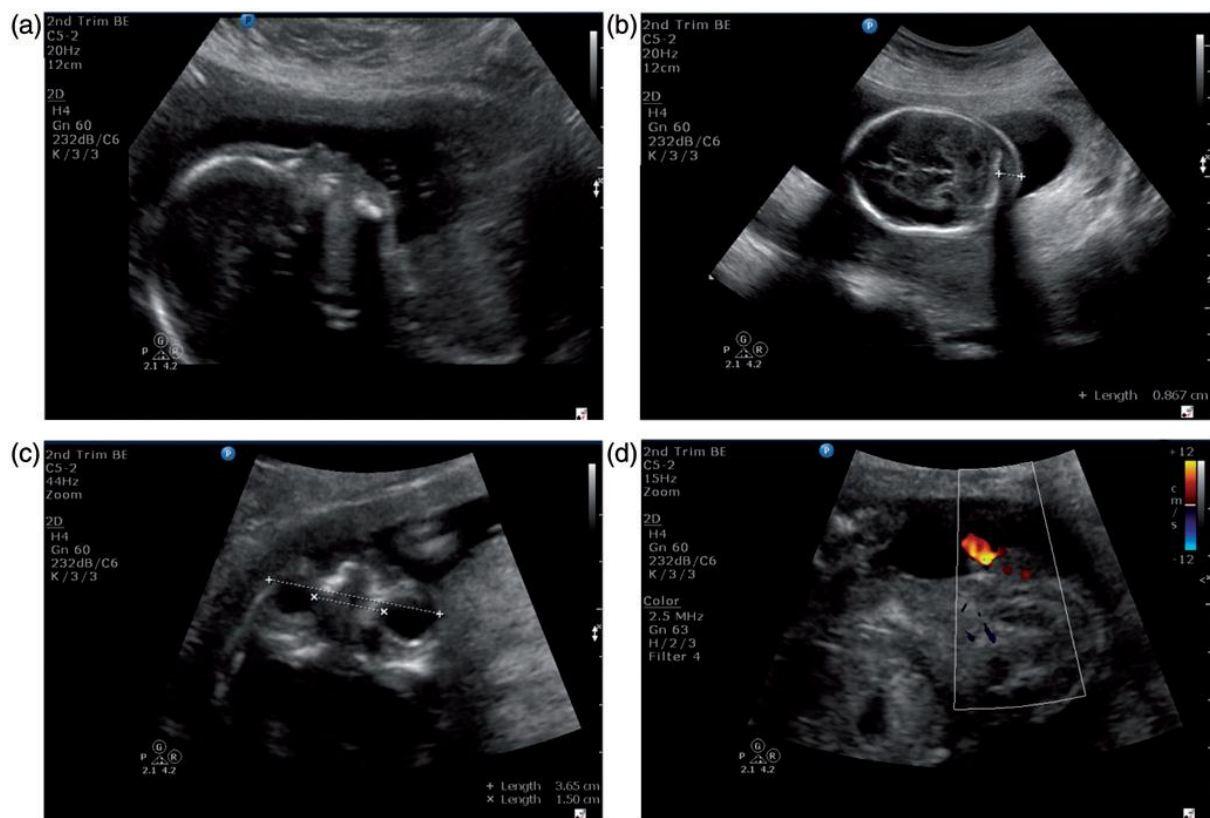


Figure 37: a) Profil fœtal révélant l'aspect en "casque de guerrier grec" b) épaissement de la clarté nucale c) hypertélorisme d) flux urinaire anormale sur la surface ventrale du pénis [28ic]

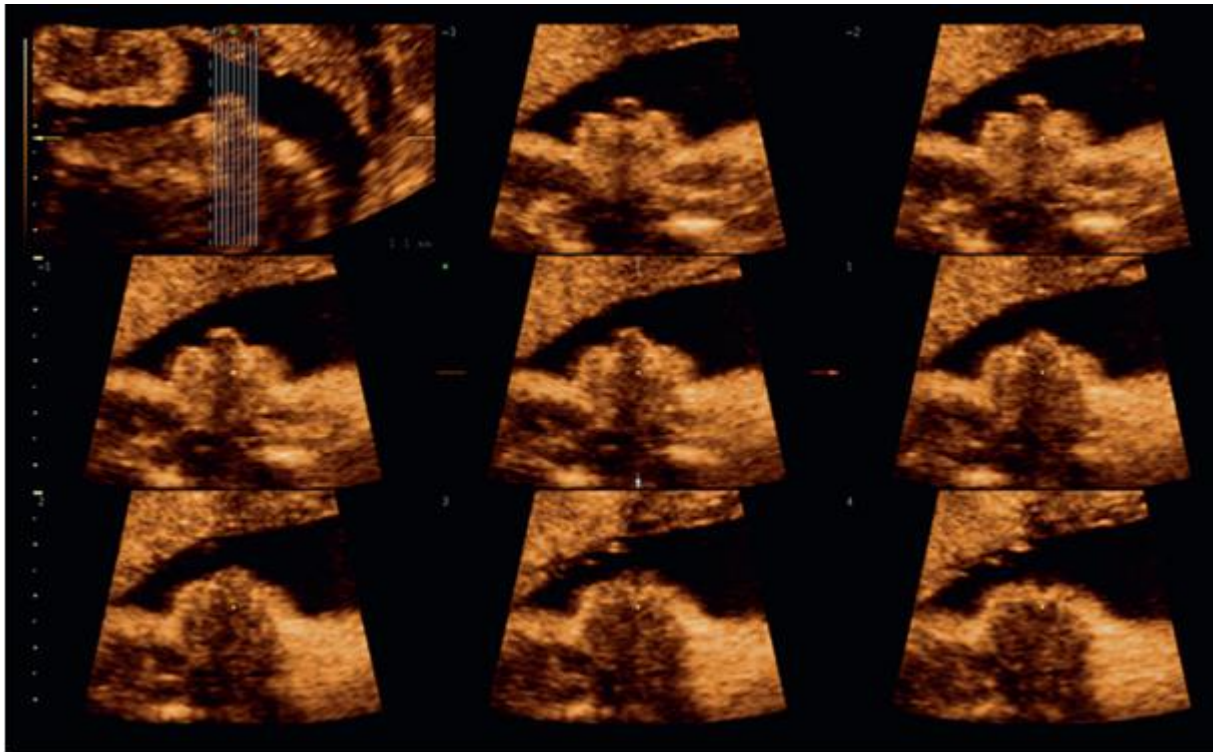


Figure 38: hypospadias. Série d'images échographiques en 3D montrant les anomalies des organes génitaux externes masculins. [29ic]

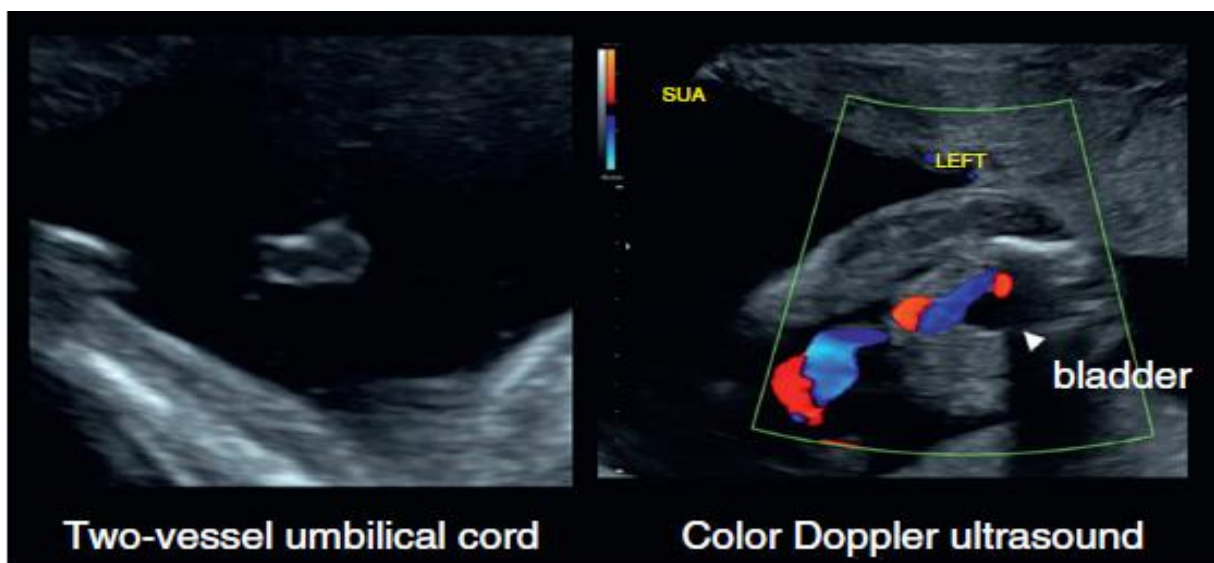


Figure 39: artère ombilicale unique. Cordon ombilical à deux vaisseaux avec une artère ombilicale et une veine (à gauche) et echodoppler montrant la présence d'un seul vaisseau ombilical autour de la vessie fœtale (tête de flèche) (droite). [29ic]

Tableau 1: Cas rapportés de diagnostic prénatal du SWH: résultats échographiques, caryotype et issue de la grossesse. [33ic]

Auteurs et Année	Age du diagnostic (SA)	Résultats échographiques	Cytogénétique	Caryotype	issue de la grossesse
Blunt et al, 1977	17	Non rapporté, caryotype réalisé à cause de l'âge maternel avancé	G-banding	46,XX,del(4)(p?)	interruption de grossesse.
Tachdjian et al, 1992	26	RCIU, fente labiale et palatine, hypoplasie rénale	G-banding	46,XY,del(4)(p16)	interruption de grossesse.
	33	RCIU, hernie diaphragmatique, artère ombilicale unique	G-banding	46,XY,del(4)(p16)	interruption de grossesse.
	26	RCIU	G-banding	46,XX,del(4)(p14)	interruption de grossesse.
	33	RCIU	G-banding	46,XX,del(4)(p16)	interruption de grossesse.
Phelan et al, 1995	16	Non rapporté, caryotype réalisé à cause de l'âge maternel avancé	G-banding	47,XX,+21/ 47,XX,del(4)(p16),+21	mort né de 34 SG
Chen et al, 1998	27	RCIU, cardiomégalie avec arythmie, microcéphalie, asymétrie des membres supérieurs, pli nuchal épais, défauts du septum ventriculaire	G-banding	45,XX,der(4)t(4;14)(p16.3;q12),-14	interruption de grossesse
Schinzel 2000,	31	RCIU, hydronéphrose	G-banding	46,XX,del(4)(p16.3)	interruption de grossesse
Witters et al, 2001	21	kyste du plexus	G-banding, FISH	45,XX,-4,+t(4;21)(p16.3;q11),-21	interruption de

		choroïde, oligohydramnios			grossesse
DeKeersmaecker et al, 2002	34	RCIU, kyste du plexus choroïde, kystes périventriculaires, oreilles basses, intestin hyperéchogène	G-banding, FISH	46,XX,del(4)(p16)	interruption de grossesse
Tapper et al, 2002	17	Hygroma kystique, pieds bots, artère ombilicale unique, fentes labiales, méningomyélocèle lombaire, hémivertèbre cervicale, épanchement pleural gauche, hernie diaphragmatique gauche, défaut septal ventriculaire	G-banding, FISH	46,XX,der(4)t(4;13)(p16;q32)	interruption de grossesse
Dietze et al., 2004	27	RCIU, profil plat, pied bot, polyhydramnios	G-banding, FISH	46,XX,del(4)(p16)	interruption de grossesse
Boog et al, 2004	32	RCIU, profil plat, peau préfrontal épaisse, rétrognathisme	G-banding	46,XN,del(4)(p16.3)	interruption de grossesse
	16	RCIU	G-banding	46,XN,del(4)(p16.3)	interruption de grossesse
	33	RCIU, ascite, système ventriculaire cérébral cloisonné	G-banding; FISH à 18 mois	46,XX ish del(4)(p16.3)	Naissance vivante d'un nouveau-né à 39 SG; retard de développement sévère et

					épilepsie à 18 mois
	35	Kystes bilatérale des plexus choroïdes, rétrognathisme, ventriculomégalie des cornes frontales, hypoplasie rénale bilatérale, chorioangiome placentaire	G-banding, FISH	46,XX ish del(4)(p16.3)	Naissance vivante d'un nouveau-né retardé; dysmorphie faciale
	23	clarté nucale épaisse, RCIU, défaut septal ventriculaire, artère ombilicale unique, pieds bots	karyotype, FISH	46,XN ishdel(4)(p16.3p16.3)(WHS-)	interruption de grossesse
Levaillant et al, 2005	19	RCIU, Signe de casque guerrier grec	G-banding, FISH	46,XX,del(4)(p15.3) ish del(4)(p16.3)(WHS-)	interruption de grossesse
Cassacia et al, 2006	22	Retard de croissance légère, hernie diaphragmatique gauche	G-banding, FISH	46,XX ish del(4)(p16.3)	Naissance vivante d'un nouveau-né hypotrophe à 38 SG; retard de développement
Chen et al, 2008	30	RCIU, Profil facial de casque guerrier grec, artère ombilicale unique, glabelle proéminente, déformations du «homard-griffe» des mains et des pieds	a-CGH	46,XY,der(4)t(4;10)(p16.1;q25.1)pat	Prématurés de 32 SG, profil facial SWH, malformation des mains-pied, mort néonatale.

Seulement 40% à 50% des cas du syndrome de Wolf-Hirschhorn sont reconnus par l'analyse des bandes G du caryotype standard.

Par conséquent, il est important de demander des explorations complémentaires par hybridation en fluorescence *in situ* lorsqu'un RCIU précoce et symétrique s'accompagne d'un tableau poly malformatif évocateur.

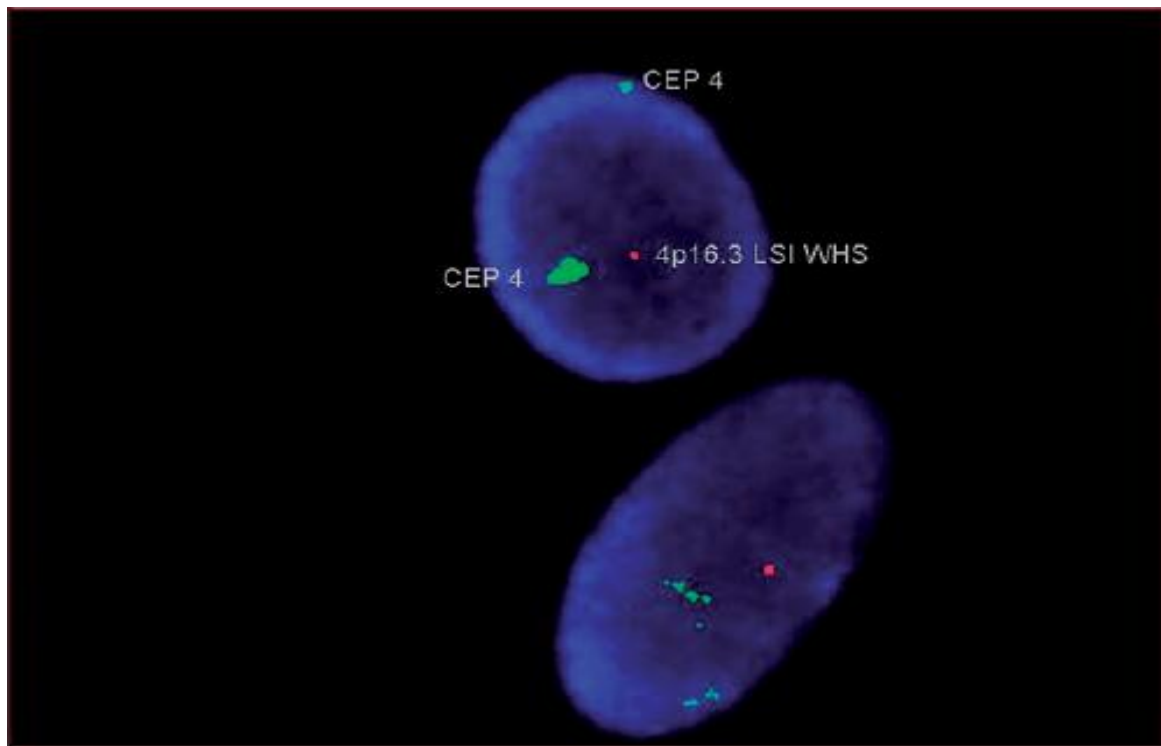
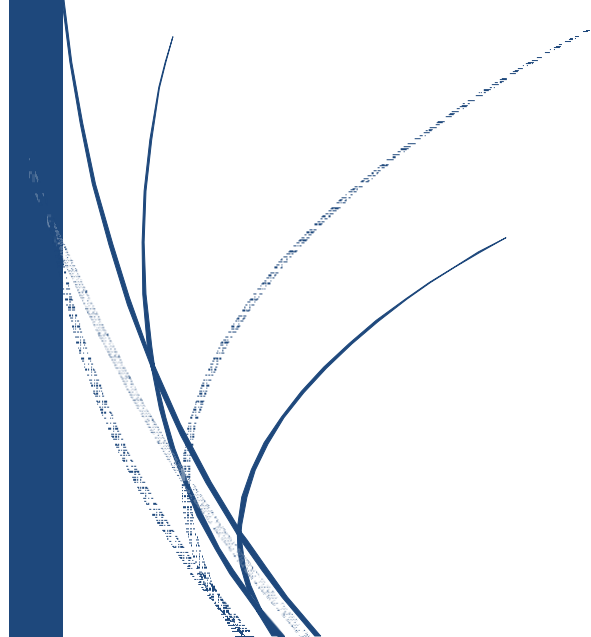


Figure 40: FISH montrant une délétion 4p16.3 réalisée après détection des anomalies morphologiques évoquant le SWH a l'échographie de 2eme trimestre. [28ic]



DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL



I. Le nanisme à tête d'oiseau ou syndrome de Seckel :

Le syndrome de Seckel a été défini par Helmut PG Seckel en 1960 sur la base de 13 cas de la littérature et de deux cas étudiés personnellement.

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive rare avec une incidence signalée de 1: 10 000 enfants nés vivants.

Il y a 25% de chances de récurrence chez les frères et sœurs subséquents.

Le sex-ratio mâle / femelle est de 9:11 et les deux sexes sont également gravement atteints.

Les caractéristiques cliniques de ce syndrome comprennent un retard de croissance intra-utérin et postnatal sévère, une microcéphalie, un retard mental et une apparence faciale typique avec une protrusion en forme de bec de la face moyenne (tête d'oiseau).

Le terme «nain à tête d'oiseau» a été introduit par Rudolf Virchow dans le contexte du nanisme proportionné avec un faible poids à la naissance, un retard mental, un nez pointu et une micrognathie.

Les anomalies des membres, la luxation des têtes fémorales, la scoliose et les malformations gastro-intestinales sont quelques-unes des caractéristiques associées.

Les anomalies orodentaires comprennent la rétrognathie, l'hypodontie, l'hypoplasie de l'émail, l'encombrement, la fente palatine et la malocclusion de classe II.

Les aberrations chromosomiques provoquant le Syndrome de Seckel ont été signalées dans des études antérieures dans les gènes 2q33.3-34, 18p11.31-q11.2 et 3q22.1-q24. [59] [60] [61] [62]

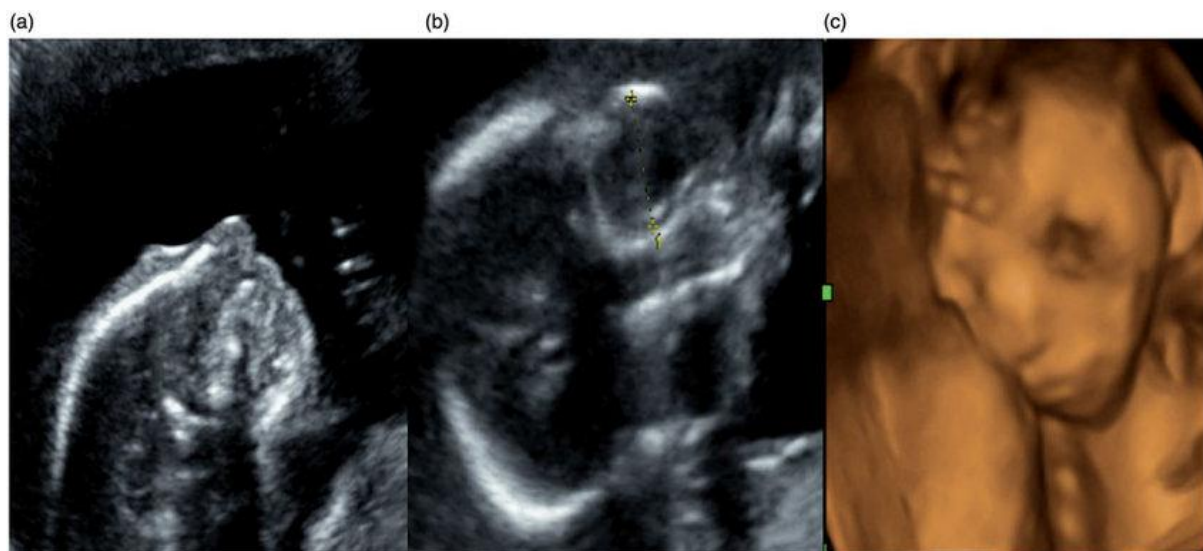


Figure 41: Échographie en 2D et en 3D évoquant le syndrome de Seckel: (a) un profil d'oiseau, (b) de grands yeux avec hypotélorisme, et (c) des oreilles basses et proéminentes. [30ic]



Figure 42: Aspect d'un nouveau-né atteint du syndrome de seckel avec une micrognathie, nez pointu (a) et un hygroma cervical (b). [30ic]

II. Syndrome CHARGE :

Le syndrome CHARGE a été décrit pour la première fois en 1979 simultanément par HILL et HUNT ce qui lui valut la dénomination de syndrome de HILL et HUNT mais en 1981 R. PAGON lui donna le nom de syndrome CHARGE en utilisant l'acronyme des initiales des principales atteintes ; à savoir ,colobome, anomalies cardiaques, atrésie des choanes , retard de croissance et de développement psychomoteur, hypoplasie génitale et anomalies des oreilles et/ou surdité.

Il touche environ 1 personne sur 8500 à 10 000 naissances ce qui en fait l'un des 25 syndromes malformatifs les plus fréquents avec une distribution pan ethnique sans distinction de fréquence pour les sexes.

Il est le plus souvent dû à des mutations dans le gène CHD7.

La majorité des cas sont sporadiques et de rares cas familiaux à transmission autosomique dominante ont été rapportés. [63]

III. Syndrome de Smith-Lemli-Opitz :

Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz a été décrit pour la première fois en 1964 par Smith et al. [64]

C'est une maladie autosomique récessive causée par des mutations du gène DHCR7 entraînant une déficience de l'enzyme 7-déhydrocholestérol réductase (dernière enzyme de la chaîne de synthèse endogène du cholestérol) et un défaut de métabolisme du cholestérol. [65]

Le tableau clinique comprend une dysmorphie faciale, une poly-syndactylie, des anomalies neurologiques, génitales, gastro-intestinales et cardiovasculaires. [66]

La confirmation du diagnostic se fait par la mise en évidence d'un taux élevé de 7 déhydrocholestérol et par la mise en évidence des mutations de *DHCR7* par l'analyse moléculaire. [66] [67]

La connaissance de ce syndrome est importante pour le patient pour le diagnostic précoce et le traitement adéquat des différentes malformations, mais également pour la famille pour le conseil génétique. [66]

IV. Le syndrome de Williams Beuren :

Le syndrome de Williams-Beuren (SWB) est une maladie génétique multi systémique caractérisée par une cardiopathie congénitale, principalement une sténose aortique supra-valvulaire (SVAS), un retard mental, une petite taille légère, des dysmorphies faciales et des anomalies variables des systèmes génito-urinaire, endocrinologique, ophtalmologique et squelettique.

L'incidence est estimée à 1 sur 20 000 naissances vivantes, mais certains auteurs rapportent une prévalence d'environ 1 sur 7 500.

Les dysmorphies faciales typiques de la SWB sont les suivantes : front haut, élargissement médial des sourcils, plénitude périorbitaire, pont nasal dépressif, hypoplasie malaire, lèvres épaisses et long philtre naso-nasal.

La petite taille est commune mais pas sévère.

Plusieurs études rapportent que les patients avec SWB ont des profils cognitifs et comportementaux uniques, avec des dissociations caractéristiques entre différents domaines, tels que de meilleures compétences dans le langage et des déficits dans les activités motrices et visuospatiales.

Les patients ont également un comportement hypersocial caractéristique, même avec des étrangers.

Le SWB est causé par une microdélétion de 1-2 Mb dans 7q11.23, une région qui contient 28 gènes.

Environ 90% des patients atteints de ce syndrome ont une microdélétion de 1,55 Mb et 8% ont une microdélétion de 1,84 Mb. généralement sporadique, et présente un risque de récurrence inférieur à 5%.[68]

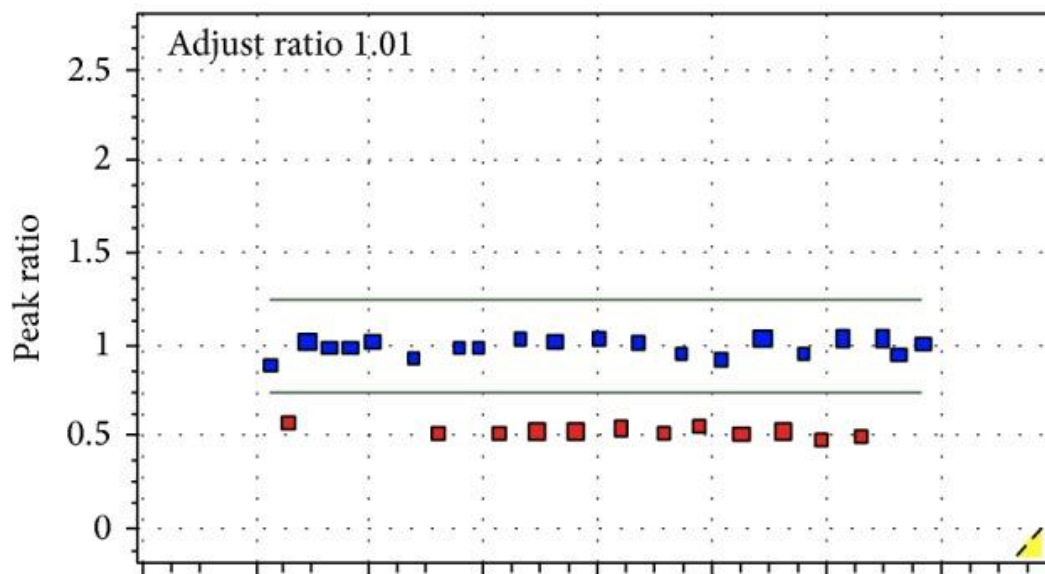
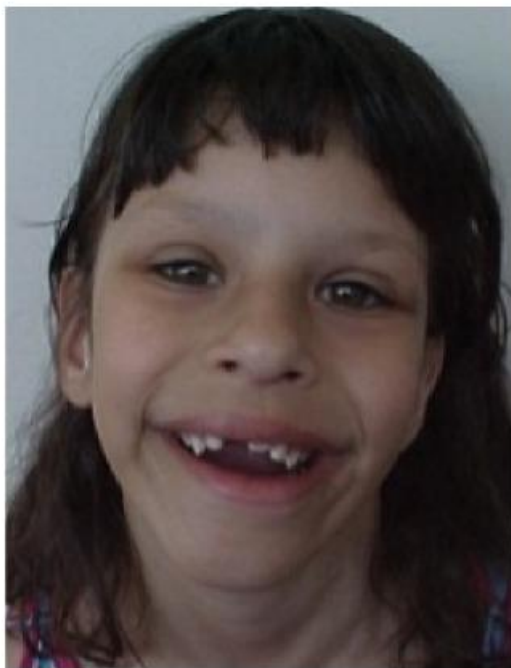
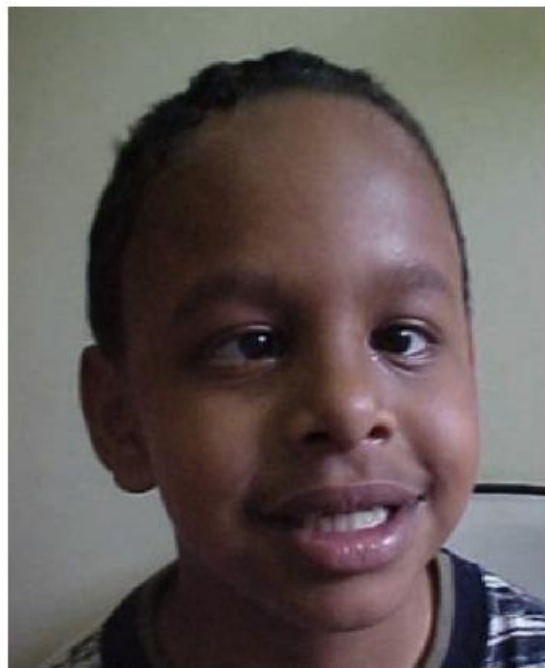


Figure 43: MLPA montrant la délétion des sondes dans la région 7q11.23 (carrés rouges). [31ic]



(a)



(b)

Figure 44: photos de deux patients montrant les caractéristiques faciales du syndrome de Williams-beuren.[31ic]

V. Le syndrome de Rett :

Le syndrome de Rett a été décrit pour la première fois en 1966 par le Dr Andréas Rett.

Il s'agit d'une maladie neurologique dégénérative d'origine génétique qui touche principalement les filles. Sa prévalence est d'environ 1 pour 15 000.

Il affecte par défaut ou mutation le gène MeCP2 du chromosome X dans la région Xq28.

Le syndrome de Rett se caractérise par une naissance normale et un développement psychomoteur apparemment normal au cours des six à 18 premiers mois de la vie suivi d'une courte période de stagnation du développement puis de régression rapide du langage et de la motricité.

Le langage ne se met pas en place ou se met de manière rudimentaire.

Des stéréotypies manuelles apparaissent à type de "torsion/pression", "battement/tapotement", "frottement/mouvement de lavage".

Il existe une apraxie de la marche et une apraxie/ataxie du tronc entraînant une perte d'équilibre.

L'existence d'une épilepsie, d'anomalies à l'électro-encéphalogramme, d'une hypotrophie des pieds, d'un raccourcissement du 4^e métacarpien et/ou métatarsien, d'un retard de croissance, d'une scoliose et/ou de troubles respiratoires, avec notamment des apnées du sommeil, renforce le diagnostic. [70]

Le diagnostic du SR est basé sur les données cliniques, mais la confirmation génétique est indispensable en vue d'orienter la prise en charge et le conseil génétique. [69]

VI. Le syndrome d'Angelman :

Le syndrome d'Angelman (AS) est une affection neurocomportementale et génétiquement déterminée, qui affecte environ 1 personne sur 15 000.

Il est causé par diverses mutations génétiques et des délétions du gène UBE3A hérité de la mère, sur la région chromosomique 15q11-13. [71]

Ce syndrome est caractérisée par :

- Un retard de développement sévère avec une déficience intellectuelle.
- Des troubles de la parole graves.
- Une ataxie et des tremblements des membres.
- Un comportement unique avec une attitude inappropriée de joie, de rires fréquents et d'excitabilité.
- Une microcéphalie et des crises d'épilepsie fréquentes.

Il a été suggéré que pour faire un bon diagnostic, les caractéristiques observées dans le SA devraient être évaluées en utilisant des critères dans au moins cinq domaines : fonction intellectuelle, langage et la parole, la durée d'attention, les déficiences sociales, et les troubles du comportement.

Un diagnostic précoce est important pour l'intervention thérapeutique précoce en particulier des crises d'épilepsie et pour le conseil génétique. [71]

VII. Syndrome de Smith-Magenis : [72][73]

Le syndrome de Smith-Magenis (SGS) est une maladie génétique causée par une suppression interstitielle du bras court du chromosome 17. (17p11.2)

Le syndrome est soupçonné chez les personnes qui présentent les critères suivants :

- Une apparence faciale subtilement distincte, devient plus évidente avec l'âge, comportent un front bombé, une bouche dite en "chapeau de gendarme", un nez plutôt épaté, des yeux profondément enfoncés dans leurs orbites ou encore des oreilles

implantées de façon basse.

- Hypotonie infantile légère à modérée avec des difficultés d'alimentation et un retard de croissance.
- Anomalies squelettiques mineures.
- Petite taille (prépubertaire).
- Brachydactylie.
- Anomalies ophtalmologiques.
- Anomalies oto-rhino-laryngologiques.
- Retards de parole précoces avec ou sans perte d'audition associée.
- Neuropathie périphérique.
- Un certain niveau de déficience cognitive et de retard de développement.
- Un phénotype neurocomportemental distinct qui comprend la perturbation du sommeil et des comportements stéréotypiques et mésadaptés.

La perturbation du sommeil est chronique et associée à un rythme circadien diurne anormal de la mélatonine.

La confirmation de diagnostic se fait par la détection d'une délétion interstitielle de 17p11.2 par analyse cytogénétique en bande G et / ou par analyse FISH.



Figure 45: Enfants de neuf mois (gauche) et de 30 mois (droite) atteints de SMS avec brachycéphalie, front large, fissures palpébrales, nez court retroussé, micrognathie légère, teint clair (hypopigmenté) avec des joues «pudgy» roses. [32ic]



Adolescence



(F, 12y; *RAI1* mutation)



(F, 15y; del 17p11.2)

Figure 46: Adolescentes atteintes du syndrome de Smith-Magenis causé par la mutation *RAI1* (à gauche) et la délétion 17p11.2 (à droite). Notez le philtrum court avec prognathisme relatif résultant de la rétrusion du milieu de la face qui persiste avec l'âge; lèvre supérieure tournée vers le bas plus marquée au repos. [32ic]

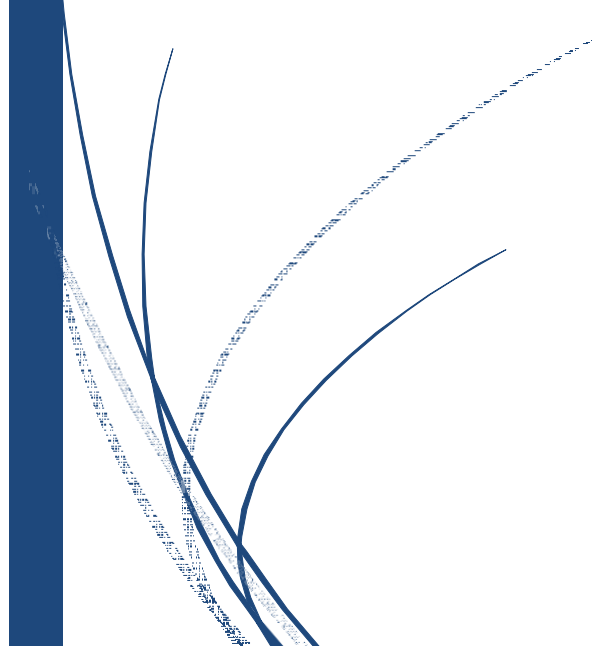
VIII. Le syndrome de Lowry-Maclean :

Ce syndrome associe : [74]

- Un retard de croissance.
- Une microcéphalie.
- Malformations viscérales.
- Une fente palatine avec souvent un glaucome.
- Une cardiopathie congénitale



PRISE EN CHARGE ET SURVEILLANCE



Il n'y a pas de traitement prénatal pour le syndrome de Wolf-Hirschhorn, lorsque le diagnostic est confirmé en anténatal, l'interruption de la grossesse reste une option thérapeutique.

Pour les parents qui continuent la grossesse, la gestion prénatale et périnatale, y compris l'intervention pour les anomalies corrigibles devrait être assurée.

Le caryotype parental est indiqué pour déterminer si l'un des parents est porteur d'une translocation équilibrée, ce qui augmenterait le risque de récurrence.

Les parents transporteurs devraient bénéficier de conseil génétique pour les prochaines grossesses, y compris l'option de la fécondation in vitro avec diagnostic génétique en pré implantation et des tests en prénatal.

Ils devraient être notifiés que les autres membres de la famille peuvent être porteurs de la même translocation et sont à risque d'avoir des enfants porteurs de la délétion 4p.

En postnatale, la gestion des troubles alimentaires et le traitement des crises épileptiques constituent les piliers de la prise en charge.

I. Les convulsions :

Le plus grand défi dans la prise en charge du syndrome de Wolf-Hirschhorn est la maîtrise des crises épileptiques qui sont décrites dans plus de 90% des cas.

En raison des épisodes d'absence difficiles à diagnostiquer, il est essentiel de réaliser un enregistrement vidéo-électro-encéphalographique nocturne et diurne chez l'enfant et le nourrisson afin de bien caractériser le type d'épilepsie.

Il existe plus de 30 médicaments approuvés pour le contrôle des crises épileptiques et le choix de molécule dépend du type de crises et des caractéristiques électro encéphalographiques. Ainsi, selon les études de Battaglia et al, le phénobarbital est le médicament de choix dans les crises tonico-cloniques, et le valproate, seul ou en combinaison avec l'éthosuximide, dans les absences atypiques. [75]

Les crises résistantes aux médicaments précédents peuvent être gérées par le bromure de sodium qui a montré une grande efficacité dans le control de certaines crises réfractaires. [76]
[77]

En plus, quelques antiépileptiques, tels que cannabidiol, lamotrigine et lévétiracétam ont été signalés pour soulager efficacement les crises dans le SWH. [77]

D'autre part, l'utilisation des carbamazépine aggrave les crises épileptiques avec plus d'effets indésirables. [78]

Malgré que les crises ont tendance à diminuer en fréquence avec l'âge elles ne sont pas toujours sensibles aux traitements disponibles. Ceci souligne le besoin d'une nouvelle génération de médicaments avec une tolérance et une efficacité plus élevée. [78]

Actuellement, avec les progrès de la médecine génétique, l'étiologie moléculaire de l'épilepsie est devenue un facteur pertinent dans le choix du traitement ; et il y a un nombre croissant des études cherchant à évaluer l'efficacité de différents antiépileptiques au sein des groupes génétiques bien définis, comme c'est le cas pour le syndrome d'Angelman, le syndrome de duplication 15q, le syndrome de Dravet, la sclérose tubéreuse, le syndrome de Rett et le syndrome de Wolf-Hirschhorn. [78]

Ces études ont trouvé que malgré que les crises épileptiques dans ces différents syndromes partagent de nombreuses caractéristiques cliniques, chaque groupe génétique a répondu différemment aux différents antiépileptiques utilisés. Par exemple, les patients atteints du syndrome de duplication 15q ont répondu mieux que prévu aux médicaments qui sont généralement utilisés pour les crises focales, à savoir la carbamazépine et oxcarbazépine, malgré le fait que ces individus présentent des crises généralisées.

Le SWH se caractérise également par des crises généralisées mais contrairement au syndrome de duplication 15q, les individus de ce groupe ont répondu mieux aux médicaments à large spectre : lévétiracétam, clobazam et lamotrigine. [78]

II. Difficultés alimentaires :

En raison des difficultés d'apport alimentaire, des techniques d'alimentation spéciales ou des dispositifs tels que le "Haberman feeder" peuvent être utilisés pour nourrir un nourrisson / enfant hypotonique avec ou sans fente palatine avant la réparation chirurgicale.

L'alimentation par gavage peut être indiquée chez les individus avec troubles des coordinations et de déglutition.

Le reflux gastro-œsophagien doit être traité de manière standard.

Dans une étude, près de 44% des cas rapportés ont été prises en charge par gastrostomie et, occasionnellement, par fundoplicature gastro-œsophagienne avec des résultats satisfaisants en ce qui concerne la prise de poids et l'état général avec notamment une amélioration de la motricité et de la vigilance. [30]

Cependant, presque tous les enfants restent durablement au-dessous le 2eme percentile de longueur et de poids. Des courbes de croissance spécifiques pour les enfants atteints du SWH entre l'âge de 0-4 ans ont été développées. [79]

III. Anomalies squelettiques :

La prise en charge des anomalies squelettiques est aux cas par cas avec évaluation biomécanique, kinésithérapie intensive et à l'extrême une chirurgie lorsqu'elle est nécessaire.

La majorité des enfants porteurs du syndrome de Wolf-Hirschhorn pourront marcher avec ou sans soutien.

En cas de pied-bot, Il est important d'intervenir afin d'améliorer la station debout : cette approche optimisera les chances des enfants. [80]

IV. Anomalies cardiaques :

Ces anomalies sont en général non complexes, facilement diagnostiquées et présentes dans 50% des cas. [53]

Parfois les anomalies septales se ferment seules.

Cependant, il est indispensable de suivre les patients porteurs du SWH de manière régulière avec un examen cardiovasculaire complet, un électrocardiogramme, et une échographie cardiaque. [81]

V. Anomalies auditives :

Sont présentes dans 40% des cas et leur diagnostic précoce permettra une meilleure prise en charge, en particulier de la communication et du langage.

Ces enfants doivent bénéficier d'otoémissions et de potentiels évoqués auditifs qui permettent de mieux déterminer la localisation des troubles et la fréquence des pertes auditives.

Des tests audiométriques doivent être réalisés très tôt, en raison des troubles de la communication que rencontrent ces enfants.

Les otites séreuses chroniques nécessitent une prise en charge agressive avec mise en place d'un tube de tympanostomie afin de minimiser la morbidité supplémentaire résultant d'une perte auditive conductrice. [79] [81]

VI. Anomalies de l'appareil urinaire :

Les anomalies de l'appareil urinaire sont présentes dans 1/3 des cas. [7]

Un bilan biologique pour l'étude de la fonction rénale ainsi qu'un bilan radiologique sont nécessaires.

Cependant, le traitement de ces anomalies est aux cas par cas.

VII. Anomalies oculaires :

Les anomalies oculaires les plus fréquentes dans le SWH sont : les colobomes iriens, les colobomes du nerf optique et de la paupière supérieure, les kystes oculaires, les ptosis, les strabismes, les obstructions lacrymo-nasales, les orbites peu profondes, l'épicanthus, les microcornées, les hypertélorismes, et l'hypoplasie fovéale. [30] [81]

Ces anomalies nécessitent une consultation spécialisée et sont traitées de manière standard.

Des cas d'hypoplasie des paupières nécessitant une greffe cutanée ont été signalés. [30]

VIII. Anomalies du système immunitaire :

Leur prise en charge est beaucoup plus préventive et doit faire appel à un programme de vaccination élargi.

Ces anomalies se traduisent essentiellement par des infections de l'appareil respiratoire et des otites moyennes récidivantes.[30]

IX. Anomalies psychomotrices :

Le retard psychomoteur observé dans le WHS est décrit comme sévère dans 65% des cas, moderne dans 25% des cas, et léger dans 10% des cas. [7]

La prise en charge repose sur l'inscription dans des programmes de réadaptation personnalisés avec surveillance du développement moteur, cognitif, de la communication et des habiletés sociales.

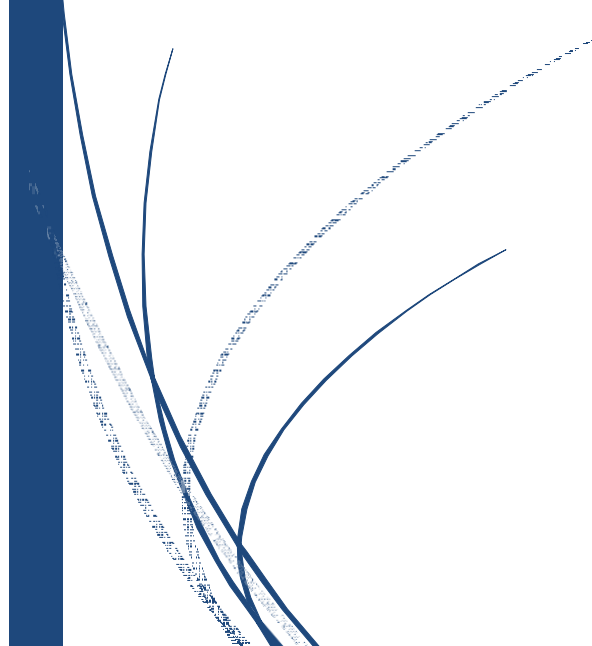
De plus, l'utilisation du langage des signes améliore les compétences de communication de ces enfants et n'inhibe pas l'apparition de la parole.

Donc, une intervention précoce et un placement scolaire approprié sont essentiels même si les améliorations sont lentes et inconstantes.

Pour aider les parents, il faut les intégrer dans des groupes de soutien. [30]



PRONOSTIC ET ESPERANCE DE VIE



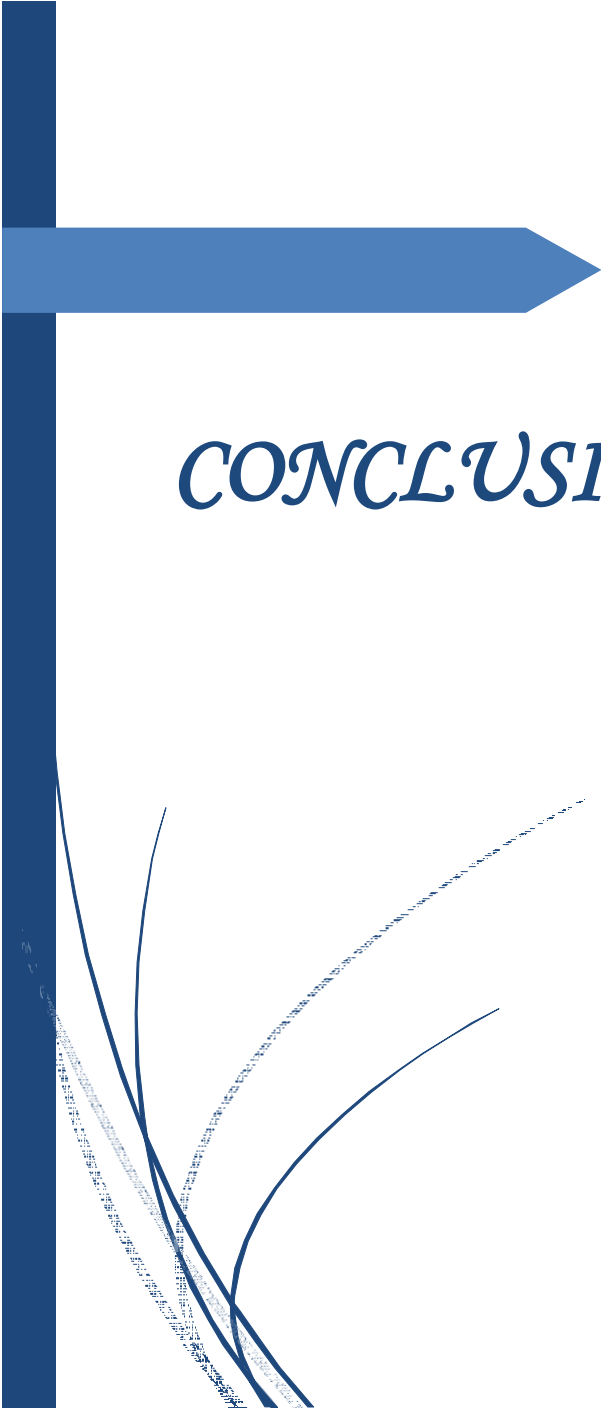
Environ 34% des enfants atteints du SWH meurent avant l'âge de 2 ans. [83]

Les principales causes de décès mentionnées dans la littérature sont : les états de mal épileptiques, les anomalies cardiaques, les asphyxies périnatales, et les infections respiratoires graves. [7] [82]

Le pronostic vital s'améliore nettement après l'âge de 2 ans et les patients atteignent l'âge adulte [37].

Battaglia et al, ont mentionné que les patients inscrits dans des programmes de réhabilitations appropriés améliorent nettement leurs capacités motrices et comportementales avec l'âge. [7]

En l'absence de malformations majeures, l'espérance de vie semble être, globalement, similaire à celle des sujets épileptiques. [7]



CONCLUSION

Le syndrome de Wolf-hirschhorn est une anomalie génétique caractérisée par une délétion partielle du bras court du chromosome 4 touchant la région 4p16.

Son incidence est de 1cas pour 50000 naissances, touchant 2 filles pour 1 garçon sans prédominance raciale.

Les caractéristiques cliniques de ce syndrome comprennent un retard de croissance intra et extra utérine, un retard de développement psycho moteur, et une apparence faciale caractéristique en casque de guerrier grec (arrête nasale large jusqu'au front) avec microcéphalie, front haut et glabelle proéminente, hypertélorisme, micrognathie, oreilles dysplasiques avec appendices préauriculaires et, dans certains cas, fente labiale et/ou palatine.

La complexité et l'expression variable de ce syndrome laissent penser que ce trouble est un syndrome des gènes contigus.

Les gènes WHSC1, FGFR3, LETM1 et TACC3, sont actuellement les candidats les plus prometteurs qui contribuent à une partie des caractéristiques phénotypiques des patients porteurs du syndrome de Wolf-Hirschhorn avec délétion 4p16.3.

Le caryotype standard permet de détecter l'anomalie chromosomique dans 50% des cas.

Les délétions de petites tailles nécessitent l'utilisation des techniques de biologie moléculaires.

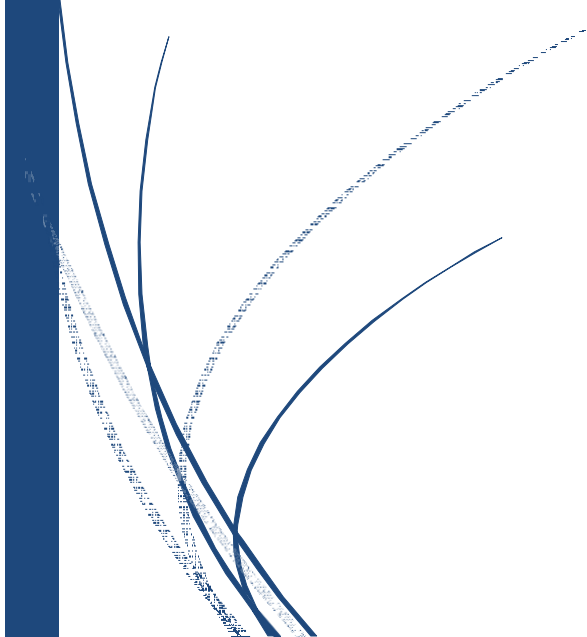
Environ 85% à90% des patients présentent une délétion de novo. Alors que les réarrangements parentaux sont responsables d'environ 10 à 15% des cas.

Environ 34% des cas meurent avant l'âge de 2 ans du fait des crises épileptiques réfractaires, des anomalies cardiaques et des infections respiratoires récurrentes.

La rareté et la gravité de ce syndrome souligne le besoin de formation en médecine génétique et syndromique des cliniciens et des radiologues pour poser un diagnostic précoce et proposer une prise en charge adaptée en particulier pour le conseil génétique.



RESUMES



Résumé :

Titre : Syndrome de Wolf-Hirschhorn : revue de la littérature

Auteur : EL HAJI OMAR

Mots clés : Wolf-Hirschhorn, délétion 4p16, casque de guerrier grec, diagnostic prénatal.

Le syndrome de Wolf-Hirschhorn est une maladie génétique causée par une perte partielle du bras court du chromosome 4, en particulier la région 4p16.

C'est une maladie rare dont l'incidence ne dépasse pas 1/ 50 000.

Les manifestations cliniques comprennent un retard de croissance intra et extra utérine, un retard psycho moteur, une apparence faciale caractéristique dite en casque de guerrier grec, et un syndrome poly malformatif.

En raison de la rareté de la maladie, la majorité des cas rapportés dans la littérature sont diagnostiqués après la naissance.

Environ 85% à 90% des patient présentent une délétion de novo. Tandis que les réarrangements parentaux sont responsables d'environ 10 à 15% des cas.

Il est important de déterminer s'il s'agit d'une délétion de novo ou d'une translocation équilibrée pour le conseil génétique.

Les gènes WHSC1, FGFR3, LETM1 et TACC3, sont actuellement les candidats les plus prometteurs qui contribuent à une partie des caractéristiques phénotypiques des patients porteurs du syndrome de Wolf-Hirschhorn avec délétion 4p16.

Les traitements disponibles jusqu'à présent sont symptomatiques et doivent être installés tôt après la naissance d'où la nécessité d'un diagnostic précoce pour faire baisser le taux de mortalité qui atteint 34% à l'âge de 2 ans.

Abstract:

Title: Wolf Hirschhorn Syndrome: literature review

Author: EL HAJIOMAR

Key words: Wolf-Hirschhorn, 4p16 deletion, Greek warrior helmet, prenatal diagnosis.

Wolf-Hirschhorn syndrome is a genetic disorder caused by a deletion of the short arm of chromosome 4 affecting the 4p16 region.

It is a rare disease whose incidence is estimated at 1/50000.

Clinical manifestations include intra and extra uterine growth retardation, psychomotor retardation, characteristic facial appearance in Greek warrior helmet, and poly malformative syndrome.

Due to the rarity of the disease, the majority of cases are diagnosed after birth.

About 85%-90% of patients have a novo deletion.

Parental rearrangements are responsible for about 10 to 15% of cases.

It is important to determine whether it is a novo deletion or a balanced translocation for genetic counseling.

The WHSC1, FGFR3, LETM1 and TACC3 genes are currently the most promising candidates contributing to some of the phenotypic characteristics of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome with deletion 4p16.

The treatment is of a palliative nature and must be installed soon after birth from where it is necessary to have an early diagnosis in order to reduce the mortality rate which is 34% at 2 years old.

ملخص

العنوان : متلازمة وولف هيرشهورن مراجعة الأدبيات

من طرف: الحاجي عمر

الكلمات الرئيسية : وولف هيرشهورن، حذف 16p4، خوذة المحارب اليوناني، التشخيص قبل الولادة.

متلازمة وولف هيرشهورن هي اضطراب وراثي ناتج عن فقدان جزئي للذراع القصير للصبغي 4 وتحديد المنطقة 16p4. وهو من الأمراض النادرة بحيث لا تتعدى نسبة وقوعه حالة واحدة لكل 50000 ولادة.

المظاهر السريرية تشمل تأخر النمو داخل الرحم وبعد الولادة، التخلف الحركي والعقلي، مظهر الوجه المميز في خوذة المحارب اليوناني، وتشوهات خلقية متعددة.

نظرا لندرة هذا المرض فإن أغلب الحالات يتم تشخيصها بعد الولادة؛ لكن التشخيص المبكر قبل الولادة ممكن ويتطلب معرفة جيدة بعلامات المرض من خلال الفحص بالصدى واستعمال تقنيات النمط الوراثي والبيولوجيا الجزيئية.

حوالي 90%-85% من الحالات ناتجة عن حذف ابتدائي؛ في حين تمثل الحالات الناتجة عن ازفاء متوازن حوالي 10% إلى 15%.

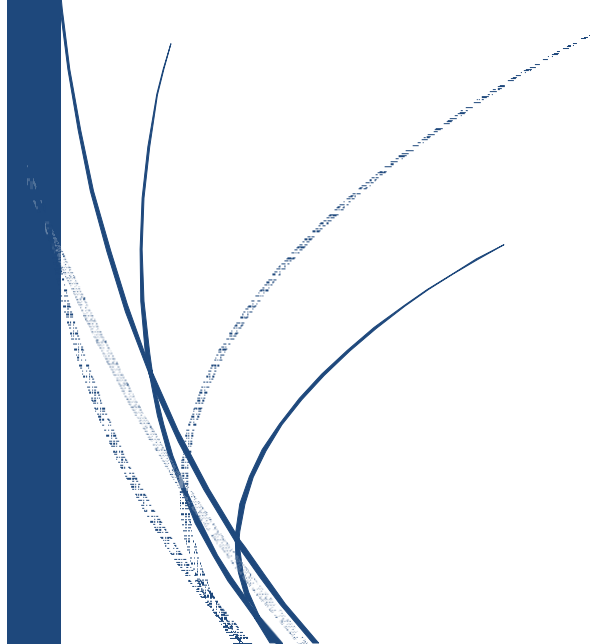
من المهم تحديد ما اذا كان الحذف ابتدائي او ناتج عن ازفاء متوازن من اجل تقديم الإستشارة الوراثية.

تعد الجينات WHSC1، FGFR3، و TACC3 LETM1، في الوقت الراهن المرشحين الواعدين التي تساهم في جزء من الصفات المظهرية المرضى الذين يعانون من متلازمة وولف هيرشهورن مع حذف للمنطقة 4p16.

العلاجات المتوفرة لحد الآن هي عرضية فقط ويجب توفيرها للمريض مبارة بعد الولادة من أجل خفض معدل الوفيات الذي يصل ٣٤% خلال العام الثاني.



BIBLIOGRAPHIE



- [1].** Sifakis S, Manolakos E, Vetro A, Kappou D, Peitsidis P, Kontodiou M, Garas A, Vrachnis N, Konstandinidou A, Zuffardi O, Orru S, Papoulidis I: Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome confirmed by comparative genomic hybridization array: report of two cases and review of the literature. *Mol Cytogenet* 2012, 5, 12.
- [2].** Wolf U, Reinwein H, Porsch R, Schröter R, Baitsch H. Deficiency on the short arms of a chromosome No. 4. *Humangenetik*. 1965;1:397–413. [[PubMed](#)]
- [3].** Hirschhorn K, Cooper HL, Firschein IL. Deletion of short arms of chromosome G-5 in a child with defects of midline fusion. *Hum Genet*. 1965;1:679–682. [[PubMed](#)]
- [4].** Wieczorek D, Krause M, Majewski F, Albrecht B, Horn D, Riess O, Gillessen-Kaesbach G. Effect of the size of the deletion and clinical manifestation in Wolf-Hirschhorn syndrome: analysis of 13 patients with a de novo deletion. *Eur J Hum Genet*. 2000;8:519–526. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200498.[[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
- [5].** Zollino M, Lecce R, Fischetto R, Murdolo M, Faravelli F, Selicorni A, Buttè C, Memo L, Capovilla G, Neri G. Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2. *Am J Hum Genet*. 2003;75:590–597.[[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- [6].** Anna M. Paradowska-Stolarz Wolf-Hirschhorn Syndrome (WHS)– Literature Review on the Features of the Syndrome. 2014, 23, 3, 485–9
- [7].** Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: a review and update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169:216-223.
- [8].** Battaglia A, Filippi T, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008;148C:246–251. doi: 10.1002/ajmg.c.30187. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

[9]. Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L, Neri G. On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008;148C:257–269. doi: 10.1002/ajmg.c.30190. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

[10]. Marie-Claude Lebart, Jean Mariani : Neurobiologie des Signaux Intracellulaire, UMR 7101, CNRS-UPMC 2004 <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/index.htm>

[11]. Damien Sanlaville Catherine Turleau : Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques, Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale 2011

[12]. Maria Descartes, Bruce R. Korf, and Fady M. Mikhail *Swaiman's Pediatric Neurology (Sixth Edition)* Chromosomes and Chromosomal Abnormalities 2017,268-276.

[13]. aberration chromosomiques et géniques
<http://www.embryology.ch/francais/kchromaber/planmodchromaber.html>

[14]. Imane Samri,&, Laila Bouguenouch, Hasna Hamdaoui, Ihsan El Otmani, Nissrine El Omairi, Sana Chaouki, Moustapha Hida, Karim OuldimMarqueurs chromosomiques: à propos d'un casPan *African Medical Journal.* 2013; 15:104. doi:10.11604/pamj.2013.15.104.1993

[15]. les anomalies chromosomiques
http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/genetique23-anomalies_chromosomiques.pdf

[16]. Lexique de la Médecine fœtale et de la morphologie humainehttp://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/Medecine_foetale/caryotype.html

[17]. Caryotype<http://www.lab-cerba.com/pdf/0147F.pdf>

[18]. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/chromosomes-le-caryotype-humain/2-techniques-de-marquage-des-chromosomes-metaphasiques/>

[19]. <http://tpe-fish-fluorescence.e-monsite.com/pages/fish.html>

[20]. Serge Romana, Valerie Malan Service d'Histo-Embryo-Cytogenetique, Hopital Necker Enfants Malades, Paris Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale Cytogenetique moleculaire

[21]. V. Malan · S. Romana Analyse chromosomique sur puce à ADN (CGH array) : principe et application en diagnostic prénatal Rev. Méd. Périnat. (2012) 4:67-73 <https://doi.org/10.1007/s12611-012-0181-9>

[22]. Axel Feraut. Philippe Cardot. Catherine Yardin. Jean Louis Beneytout. Benoît Funalot. Sylvie Bourthoumieu. COMPARAISON DE DEUX METHODES D'ANALYSE POUR L'ETUDE DES REMANIEMENTS SUBTELOMERIQUES : FISH ET MLPA THESE 28 Octobre 2011

[23]. Lamoril, N. Ameziane, J.-C. Deybach, P. Bouizegarene et M. Bogard, «Les techniques de séquençage de l'ADN : une révolution en marche. Première partie,» Immuno-analyse et biologie spécialisée, vol. 23, n° 15, pp. 260-279, 23 octobre 2008.

[24]. HIRSCHHORN, KURT INTERVIEW AUGUST 7-8, 2002 <http://ohhgp.pendari.com/Interview.aspx?id=15>

[25]. Shannon NL, Maltby EL, Rigby AS, Quarrell OWJ: An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality. J Med Genet 2001, 38, 674–679.

[26]. Wieczorek D, Krause M, Majewski F, Albrecht B, Horn D, Riess O, Gillessen-Kaesbach G: Effect of the size of the deletion and clinical manifestation in Wolf-Hirschhorn syndrome: analysis of 13 patients with a *de novo* deletion. Eur J Hum Genet 2000, 8, 519–526.

[27]. E. Martínez-Quintana F. Rodríguez-González Clinical features in adult patient with Wolf Hirschhorn syndrome Morphologie Volume 98, Issue 321, June 2014, Pages 86-89 <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2014.02.002>

[28]. Anna M. Paradowska-Stolarz Wolf-Hirschhorn Syndrome (WHS)– Literature Review on the Features of the Syndrome. 2014, 23, 3, 485–9

[29]. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* September 11, 2010;376(9744):875–85.

[30]. Agatino Battaglia, MD, John C Carey, MD, and Sarah T South, PhD. Wolf-Hirschhorn Syndrome Synonyms: 4p- Syndrome, Monosomy 4pGeneReviews® 2015

[31]. Chih-Ping Chen, Schu-Rern Chern, Chen-Chi Lee, Wen-Lin Chen, Ming-Hong Chen, Kuo-Ming ChangDe novo unbalanced translocation resulting in monosomy for proximal 14q and distal 4p in a fetus with intrauterine growth retardation, Wolf-Hirschhorn syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, and partial hemihypoplasia *7Med Genet* 1998;35:1050-1053

[32]. Marci M. Lesperance , keneth.M , keneth.N: Otologic Manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* Feb 1998 ; vol 124

[33]. N. Bahi-Buisson , D.Ville , M. Eisermann , P. Plouin ,A. Kaminska , C.ChironL'épilepsie dans les aberrations chromosomiques *Epilepsy in chromosome aberrations Archives de pédiatrie* 12 (2005) 449–458

[34]. Vincenzo Sgro, Enrica Riva, M P Canevini, tVito Colamaria, A RottoliLorella Minotti, R Canger, and B Dalla Bernardina4p - Syndrome: A Chromosomal Disorder Associated with a Particular EEGPattern *Epilepsia*, 36(12): 1206-1 2 14, 1995

[35]. A.Zankl , MC Addor, M.Maeder-Ingvar , D.Schorderet:A characteristic EEG pattern in 4p-syndrome : case report and reiew of the literature. *Eur J Hum Genet* 2001 ; 160 : 123-127

[36]. S.M. ZUBER**Chromosome disorders associated with epilepsy** Handbook of Clinical NeurologyVolume 111, 2013, Pages 543-548

[37]. Heidi E. Nag, David K. Bergsaker, Bente S. Hunn, Susanne Schmidt , Lise B. HoxmarkA structured assessment of motor function, behavior, and communication in patients with WolfeHirschhorn syndrome *European Journal of Medical Genetics* xxx (2017) 1e8

[38]. Jean hanley-lopez, laurel L. Estabrooks, Richard Stiehm:Antibody deficiency in Wolf-Hirschhorn syndrome.The Journal of Pédiatrics July 1998; 131 (1) : 141-143

[39]. Wesley Lee, Ignatia B. Van Den VeyverChromosome 4p Deletion Syndrome (Wolf-Hirschhorn Syndrome) Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care (Second Edition) 2018, Pages 626–630.e1<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44548-1.00155-8>

[40]. Clemens M, Martsolf JT, Rogers JG: Pitt-Rogers-Danks syndrome :the result of a 4p micro deletion. Am J Med Genet 1996; 66(1) :95 – 100

[41]. Rutherford, E. L., & Lowery, L. A. Exploring the developmental mechanisms underlying Wolf-Hirschhorn Syndrome: Evidence for defects in neural crest cell migration. *Developmental Biology*, 420(1), 1–10. (2016). <http://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.10.012>

[42]. Toyokawa, G., Cho, H.-S., Masuda, K., Yamane, Y., Yoshimatsu, M., Hayami, S., ... Hamamoto, R. (2011). Histone Lysine Methyltransferase Wolf-Hirschhorn Syndrome Candidate 1 Is Involved in Human Carcinogenesis through Regulation of the Wnt Pathway. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 13(10), 887–898.

[43]. Serrano-Gomez, S. J., Maziveyi, M., & Alahari, S. K.(2016). Regulation of epithelial-mesenchymal transition through epigenetic and post-translational modifications. *Molecular Cancer*, 15, 18. <http://doi.org/10.1186/s12943-016-0502-x>

[44]. Ende S, Fuhry M, Pak SJ, Zabel BU, Winterpacht A. LETM1, a novel gene encoding a putative EF-hand Ca(2+)-binding protein, flanks the Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) critical region and is deleted in most WHS patients. *Genomics*. 1999;60:218–225. [PubMed]

[45]. Jiang, D., Zhao, L., Clish, C. B., & Clapham, D. E.(2013). Letm1, the mitochondrial Ca²⁺/H⁺ antiporter, is essential for normal glucose metabolism and alters brain function in Wolf–Hirschhorn syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(24), E2249–E2254. <http://doi.org/10.1073/pnas.1308558110>

[46]. Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:139–149. [[PubMed](#)]

[47]. Saarimäki-Vire J, Peltopuro P, Lahti L, Naserke T, Blak AA, Vogt Weisenhorn DM, Yu K, Ornitz DM, Wurst W, Partanen J. Fibroblast growth factor receptors cooperate to regulate neural progenitor properties in the developing midbrain and hindbrain. *J Neurosci.* 2007;27:8581–8592. [[PubMed](#)]

[48]. Sato, A., Scholl, A. M., Kuhn, E., Stadt, H. A., Decker, J. R., Pegram, K., ... Kirby, M. L. (2011). FGF8 Signaling is Chemotactic for Cardiac Neural Crest Cells. *Developmental Biology*, 354(1), 18–30. <http://doi.org/10.1016/j.ydbio.2011.03.010>

[49]. Piekorz, R. P., Hoffmeyer, A., Duntsch, C. D., McKay, C., Nakajima, H., Sexl, V., ... Ihle, J. N. (2002). The centrosomal protein TACC3 is essential for hematopoietic stem cell function and genetically interfaces with p53-regulated apoptosis. *The EMBO Journal*, 21(4), 653–664. <http://doi.org/10.1093/emboj/21.4.653>

[50]. Yang, W.-X., Pan, H., Li, L., Wu, H.-R., Wang, S.-T., Bao, X.-H., ... Qi, Y. (2016). Analyses of Genotypes and Phenotypes of Ten Chinese Patients with Wolf-Hirschhorn Syndrome by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification and Array Comparative Genomic Hybridization. *Chinese Medical Journal*, 129(6), 672–678. <http://doi.org/10.4103/0366-6999.177996>

[51]. Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L, et al. On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: Genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008;148C:257–69. doi:10.1002/ajmg.c.30190. [[PubMed](#)]

[52]. Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, et al. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:597–609. doi:10.1002/ajmg.a.36308. [[PubMed](#)]

[53]. Sifakis, S., Manolakos, E., Vetro, A., Kappou, D., Peitsidis, P., Kontodiu, M., ... Papoulidis, I. (2012). Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome confirmed by comparative genomic hybridization array: report of two cases and review of the literature. *Molecular Cytogenetics*, 5, 12. <http://doi.org/10.1186/1755-8166-5-12>

[54]. South ST, Whitby H, Battaglia A, Carey JC, Brothman AR. Comprehensive analysis of Wolf-Hirschhorn syndrome using array CGH indicates a high prevalence of translocations. *Eur J Hum Genet*. 2008;16:45–52. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201915. [[PubMed](#)]

[55]. Bergemann AD, Cole F, Hirschhorn K. The etiology of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Trends Genet*. 2005;21:188–195. doi: 10.1016/j.tig.2005.01.008. [[PubMed](#)]

[56]. Battaglia A, Carey JC, Wright TJ. Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Adv Pediatr*. 2001;48:75–113. [[PubMed](#)]

[57]. Thomas Ikonomou, Panos Antsaklis, Georgios Daskalakis, Michael Sindos, Nikolaos Papantoniou, Zoi Kosmaidou, and Aris Antsaklis. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome: ultrasonography and genetics. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* volume 26, 2013 p 941-942

[58]. Kwak, D. W., & Ahn, H. K. (2017). Prenatal diagnosis of 4p deletion syndrome: A case series report. *Journal of Genetic Medicine*, 14(1), 38-42. <https://doi.org/JGM-14-038>

[59]. Goswami M, Aggarwal T (2017) Management of Seckle Syndrome: A Pediatric Case Report. *J Dent Health Oral Disord Ther* 8(5): 00301. DOI: [10.15406/jdhodt.2017.08.00301](https://doi.org/10.15406/jdhodt.2017.08.00301)

[60]. Parent P, Moulin S, Munck MR, De Parscau L, Alix D (1996) Bird headed dwarfism in Seckel syndrome. Nosologic difficulties. *Arch Pediatr* 3(1): 55-62.

[61]. Seymen F, Tuna B, Kayserili H (2002) Seckel syndrome: report of a case *J Clin Pediatr Dent* 26(3): 305-309.

[62]. Garg R, Grewal A, Mittal R, Shah S, Sood D, et al.(2012) Palatoplasty in a patient with Seckel syndrome. *Ann Maxillofac Surg* 2(1): 63.

[63]. Fouad Amal Wahid, Aniss Seghrouchni, Abdedaim Elghadbane Hatim, Nouredine Atmani, Abdessamad Abdou, Abdelmajid Bouzerda, Sahar Mouram, Mohamed Drissi, Mahdi Ait Houssa, Abdelatif Boulahya Syndrome CHARGE avec tétralogie de Fallot: à propos d'un cas *The Pan African Medical Journal*. 2014; 19:319. **doi:10.11604/pamj.2014.19.319.3543**

[64]. Donoghue, S., Pitt, J., Boneh, A., et al.(2018). Smith-Lemli-Opitz syndrome: clinical and biochemical correlates. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 0(0), pp. -. Retrieved 18 Mar. 2018, from doi:10.1515/jpem-2017-0501

[65]. Lazarin, G. A., Haque, I. S., Evans, E. A., & Goldberg, J. D.(2017). Smith–Lemli–Opitz syndrome carrier frequency and estimates of *in utero* mortality rates . *Prenatal Diagnosis*, 37(4), 350–355. <http://doi.org/10.1002/pd.5018>

[66]. S. Namani , S. Azzoug, F. Chentli Syndrome de Smith-Lemli-Opitz. À propos d'une observation *Annales d'Endocrinologie* Volume 73, n° 4 septembre 2012 pages 373-374 Doi : 10.1016/j.ando.2012.07.492

[67]. **http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=818**

[68]. Honjo, R. S., Dutra, R. L., Furusawa, E. A., Zanardo, E. A., Costa, L. S. de A., Kulikowski, L. D., ... Kim, C. A.(2015). Williams-Beuren Syndrome: A Clinical Study of 55 Brazilian Patients and the Diagnostic Use of MLPA. *BioMed Research International*, 2015, 903175. <http://doi.org/10.1155/2015/903175>

[69]. Wala Souissi, Hedia Klara Rouissi, Hanene Benrhouma, Nadia Ben Achour, Ichraf Kraoua, Ilhem Turki **Épilepsie dans le syndrome de Rett Doi : 10.1016/j.neurol.2016.01.130**

[70]. Linda maman, le syndrome de rett cahier de la puéricultrice Mars 2009 N 225 p 38

[71]. Bonello, Daniela; Camilleri, Francesca; Calleja-Agius, Jean **Angelman Syndrome: Identification and Management Neonatal Network, Volume 36, Number 3, 2017, pp. 142-151(10) DOI: <https://doi.org/10.1891/0730-0832.36.3.142>**

[72]. Smith ACM, Boyd KE, Elsea SH, et al. Smith-Magenis Syndrome. 2001 Oct 22 [Updated 2012 Jun 28]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1310/>

[73]. H. De Leersnyder Smith-Magenis syndrome. Handb Clin Neurol. 2013; 111: 295–296. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00034-8

[74]. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=2409

[75]. AGATINO BATTAGLIA MD, TIZIANA FILIPPI MD, SARAH T SOUTH PHD, JOHN C CAREY MD, Spectrum of epilepsy and electroencephalogram patterns in Wolf–Hirschhorn syndrome: experience with 87 patients 2009 <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03233.x>

[76]. Kuriko Kagitani-Shimono, Katsumi Imai, Kazumasa Otani, Noriko Kamio, Takeshi Okinaga, Yasuhisa Toribe, Yasuhiro Suzuki, and Keiichi Ozono Epilepsy in Wolf-Hirschhorn Syndrome (4p-) Epilepsia, 46(1):150–155, 2005

[77]. Inn-Chi Lee Syuan-Yu Hong Treatment of intractable seizure in Wolf–Hirschhorn syndrome with bromide Brain and Development Volume 39, Issue 7, August 2017, Page 633 <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.03.022>

[78]. Karen S. Ho, Leah M. Markham, Hope Twede, Amanda Lortz, Lenora M. Olson, Xiaoming Sheng, Cindy Weng, E. Robert Wassman III, Tara Newcomb, E. Robert Wassman, John C. Carey, Agatino Battaglia A survey of antiepileptic drug responses identifies drugs with potential efficacy for seizure control in Wolf–Hirschhorn syndrome Epilepsy & Behavior April 2018 Volume 81, Pages 55–61 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.008>

[79]. U. Friebe-Hoffmann, F. Reister, H. Gaspar, H. Hummler, W. Lindner, K. Lato Das Wolf-Hirschhorn Syndrom DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-107084>

[80]. A. BATTAGLIA, T. FILIPPI, J. C. CAREY Update on the Clinical Features and Natural History of Wolf–Hirschhorn (4p-) Syndrome: Experience With 87 Patients and Recommendations for Routine Health Supervision American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics) 148C:246–251 (2008)

[81]. A.BATTAGLIA , JC.CAREY:Health supervision and anticipatory guidance of individuals with Wolf-Hirschhorn syndrome.Am J Med Genet 1999 ; 82 : 371-375

[82]. Shannon NL, Maltby EL, Rigby AS, et alAn epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality *Journal of Medical Genetics* 2001;38:674-679.

[83]. Magri, Schwetterle, Cousin, Oyondiagnostic anténatal du syndrome de wolf hirschhorn journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Vol 33, N° 4 - juin 2004 p. 362 Doi : JGYN-06-2004-33-4-0368-2315-101019-EVN59

[84]. Nouha Bouayed Abdelmoula, Marie-France Portnoï, François Vialard, Ahlem Amouri, Jacqueline Van den Akker, Jean-Louis TaillemiteLes techniques de cytogénétique moléculaire : principes et progrèsmédecine/sciences 2000 ; 16 : 1405-11

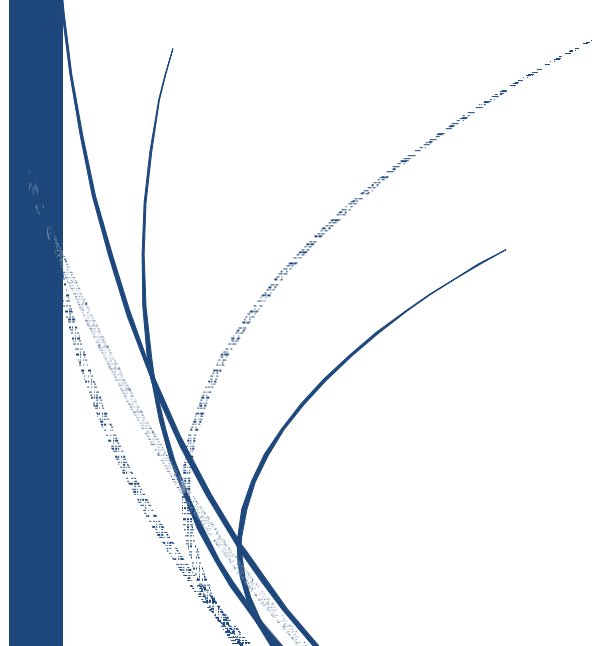
[85]. La cytogénétique moléculaire <http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/cytogen/1-3.htm#top>

[86]. Tautz J, Veenma D, Eussen B, Joosen L, Poddighe P, Tibboel D, de Klein A, Schaible T. 2010. Congenital diaphragmatic hernia and a complex heart defect in association with Wolf–Hirschhorn syndrome. Am J Med Genet Part A 152A:2891–2894.

[87]. Von Elten K, Sawyer T, Lentz-Kapua S, Kanis A, Studer M A case of Wolf-Hirschhorn syndrome and hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2013 Jun;34(5):1244-6 doi: 10.1007/s00246-012-0367-8.



Références des illustrations



1ic **Bachir Kantana Zada, Karim Mansoury, Aurore Trocoli et Rémi Laporte**(rédacteur) Etudiants du module BCP608 "signalisation cellulaire", Université Bordeaux-1, Mai 2006.

2ic **Marie-Claude Lebart, Jean Mariani** : Neurobiologie des Signaux Intracellulaire, UMR 7101, CNRS-UPMC 2004
<http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/index.htm>

3ic **Damien Sanlaville Catherine Turleau** : Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques, Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale 2011

4ic **D. Rabineau et JM. Dupont** : Applications de la cytogénétique en clinique humaine Service d'Histologie Embryologie Cytogénétique Faculté de Médecine Cochin-Port Royal Université PARIS V. http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/cytogen/Intro_2.htm

5ic **Genetics Home Reference: Mutations and Health**
<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/mutationsanddisorders/structuralchanges>

6ic **Imane Samri, Laila Bouguenouch, Hasna Hamdaoui, Ihsan El Otmani, Nissrine El Omairi, Sana Chaouki, Moustapha Hida, Karim Ouldin** Marqueurs chromosomiques: à propos d'un cas Pan African Medical Journal. 2013; 15:104. doi:10.11604/pamj.2013.15.104.1993

7ic **COUTTON Charles** Nouveaux outils de cytogénétique moléculaire (MLPA et CGH) utilisés en constitutionnel EC Génétique Jeudi 12 Janvier 2012

8ic **N Bouayed Abdelmoula, A Amouri.** Les chromosomes Y dicentriques. Annales de Biologie Clinique. 2005;63(3):263-278.

9ic **V. Malan · S. Romana** Analyse chromosomique sur puce à ADN (CGH array) : principe et application en diagnostic prénatal Rev. Méd. Périnat. (2012) 4:67-73
<https://doi.org/10.1007/s12611-012-0181-9>

10ic **F. Vialard, D. Molina Gomes** Les nouvelles technologies d'analyse du

génome : quelles utilisations en diagnostic prénatal Doi : 10.1016/j.gyobfe.2010.09.006

11ic Kurt HirschhornA 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)

12ic Agatino Battaglia , John C. Carey , Cederholm P, Viskochil D , Brothornman, A Galanso C et al: Natural history of Wolf-Hirschhorn syndrome: Experience with 15 cases. *Pediatrics* 1999 ; 103: 830-836

13ic Concolino D, Rossi E, Strisciuglio P, et al. Deletion of a 760 kb region at 4p16 determines the prenatal and postnatal growth retardation characteristic of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2007;44(10):647-650. doi:10.1136/jmg.2007.050963

14ic G Van Buggenhout, C Melotte, B Dutta, G Froyen, P Van Hummelen, P Marynen, G Matthijs, T de Ravel, K Devriendt, J P Fryns, J R Vermeesch Mild Wolf-Hirschhorn syndrome: micro-array CGH analysis of atypical 4p16.3 deletions enables refinement of the genotype-phenotype map *J Med Genet* 2004;41:691–698

15ic Altherr MR, Bengtsson U, Elder FF, et al. Molecular confirmation of Wolf-Hirschhorn syndrome with a subtle translocation of chromosome 4. *American Journal of Human Genetics*. 1991;49(6):1235-1242

16ic Kuriko Kagitani-Shimono, Katsumi Imai, Kazumasa Otani, Noriko Kamio, Takeshi Okinaga, Yasuhisa Toribe, Yasuhiro Suzuki, and Keiichi Ozono Epilepsy in Wolf-Hirschhorn Syndrome (4p-) *Epilepsia*, 46(1):150–155, 2005

17ic T. Antonius & J. Draaisma & E. Levtchenko & N. Knoers & W. Renier & C. van Ravenswaaij Growth charts for Wolf-Hirschhorn syndrome (0–4 years of age) *Eur J Pediatr* (2008) 167:807–810

18ic Chih-Ping Chen, Yi-Ning Su, Yi-Yung Chen, Jun-Wei Su, Schu-Rern Chern, Yu-Ting Chen, Wen-Lin Chen, Li-Feng Chen, Wayseen Wang Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: Prenatal diagnosis, molecular cytogenetic characterization and association with a 1.2-Mb

microduplication at 8p22-p21.3 and a 1.1-Mb microduplication at 10p15.3 in a fetus with an apparently pure 4p deletion Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology Volume 50, Issue 4, December 2011, Pages 506-511 <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2011.10.019>

19ic Shanske AL, Yachelevich N, Ala-Kokko L, Leonard J, Levy B. 2010. Wolf–Hirschhorn syndrome and ectrodactyly: New findings and a review of the literature. Am J Med Genet Part A 152A:203–208 <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33159>

20ic Chih-Ping Chen, Schu-Rern Chern, Chen-Chi Lee, Wen-Lin Chen, Ming-Hong Chen, Kuo-Ming Chang De novo unbalanced translocation resulting in monosomy for proximal 14q and distal 4p in a fetus with intrauterine growth retardation, Wolf-Hirschhorn syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, and partial hemihypoplasia 7 Med Genet 1998;35:1050-1053

21ic E. Martínez-Quintana F. Rodríguez-González Clinical features in adult patient with Wolf Hirschhorn syndrome Morphologie Volume 98, Issue 321, June 2014, Pages 86-89 <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2014.02.002>

22ic U. Friebe-Hoffmann, F. Reister, H. Gaspar, H. Hummler, W. Lindner, K. Lato Das Wolf-Hirschhorn Syndrom Z Geburtshilfe Neonatol 2016; 220(05): 195-199 <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-107084>

23ic Battaglia A, Filippi T, South ST, Carey JC Spectrum of epilepsy and electroencephalogram patterns in Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 87 patients Dev Med Child Neurol. 2009 May;51(5):373-80. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03233.x>

24ic T. Antonius & J. Draaisma & E. Levchenko & N. Knoers & W. Renier & C. van Ravenswaaij Growth charts for Wolf-Hirschhorn syndrome (0–4 years of age) Eur J Pediatr (2008) 167:807–810

25ic <http://medgen.genetics.utah.edu/photographs/pages/wolfhirschhorn.htm>

26ic Rutherford, E. L., & Lowery, L. A. (2016). Exploring the developmental mechanisms underlying Wolf-Hirschhorn Syndrome: Evidence for defects in neural crest cell

migration. *Developmental Biology*, 420(1), 1–10. <http://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.10.012>

27ic Battaglia A, Filippi T, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008 Nov 15; 148C(4):246-51.

28ic Ikonomou T, Antsaklis P, Daskalakis G, Sindos M, Papantoniou N, Kosmaidou Z, Antsaklis A. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome: ultrasonography and genetics. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Jun;26(9):941-2. doi: 10.3109/14767058.2013.765855

29ic Wesley Lee, Ignatia B. Van Den Veyver Chromosome 4p Deletion Syndrome (Wolf-Hirschhorn Syndrome) Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care (Second Edition) 2018, Pages 626–630.e1 <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44548-1.00155-8>

30ic Mehmet Ozgur Akkurt, Kaan Pakay, Iltac Akkurt, Muzaffer Temur & Engin Korkmazer (2017): Prenatal diagnosis of Seckel syndrome at 21 weeks' gestation and review of the literature, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1419467>

31ic Honjo, R. S., Dutra, R. L., Furusawa, E. A., Zanardo, E. A., Costa, L. S. de A., Kulikowski, L. D., ... Kim, C. A. (2015). Williams-Beuren Syndrome: A Clinical Study of 55 Brazilian Patients and the Diagnostic Use of MLPA. *BioMed Research International*, 2015, 903175. <http://doi.org/10.1155/2015/903175>

32ic Smith ACM, Boyd KE, Elsea SH, et al. Smith-Magenis Syndrome. 2001 Oct 22 [Updated 2012 Jun 28]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1310/>

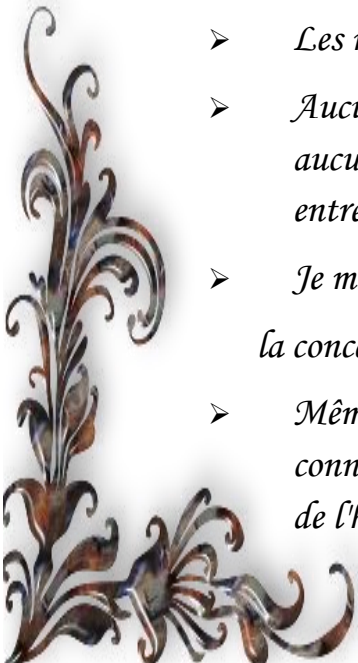
33ic Sifakis S, Manolakos E, Vetro A, et al. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome confirmed by comparative genomic hybridization array: report of two cases and review of the literature. *Molecular Cytogenetics*. 2012;5:12. doi:10.1186/1755-8166-5-12.

34ic Andrée Delahaye Épilepsie et chromosome AHU cytogénétique Hôpital J. Verdier 15 octobre 2008
http://www.eacrf.org/DESC_data/Archives/2008/Presentations/Epilepsie_151008/PDF/EpilepsieChromosomeDysmorpho_DESCoct2008_Delahaye.pdf



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.*
- 
- 

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد.

متلازمة وولف هيرشهورن مراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: عمر الحاجي

المزاد في: 03 دجنبر 1991 بالعرائش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: وولف هيرشهورن، حذف 16p4، خوة المحارب اليوناني، التشخيص قبل الولادة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد الحق ركالة

أستاذ في طب النساء و التوليد

مشرف

السيد: عمر الشقايري

أستاذ في علم الأنسجة و علم الاجنة

السيد: أحمد كاوري

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيد: مراد بوشريك

أستاذة في علم الطفيليات و الفطريات