

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

ANNEE : 2010

THESE N° : 182

***Syndrome de Wolf-Hirschhorn :***  
à propos d'un cas et revue de la littérature

***THÈSE***

Présentée et soutenue publiquement le : .....

*Par*

***Mr SERRAR KAMAL***

*Né le 11 Octobre 1984 à Rabat*

*Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine*

**Mots clés :** Wolf-Hirschhorn, délétion 4p16.3, casque de guerrier grec

**JURY**

Mr. CHOKAIRI OMAR  
Professeur d'Histologie Embryologie  
Mr. BENOACHANE THAMI  
Professeur de pédiatrie  
Mme. JABOIRIK FATIMA  
Professeur de pédiatrie  
Mr. BIYI ABDELHAMID  
Professeur de biophysique

PRESIDENT ET  
RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ (1)

خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ (2)

اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ (3)

الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ (4)

عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ (5)

صدق الله العظيم



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

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BEN OMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAT

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie

14. Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said\*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed\*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali\*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaïb\*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek \*
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALIM Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain \*
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép. TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie

54. Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor\*

Médecine Interne

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

58. Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

59. Pr. FAIK Mohamed

Urologie

60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

61. Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia

Cardiologie

64. Pr. ACHOUR Ahmed\*

Chirurgicale

65. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

66. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*

Oto-Rhino-Laryngologie

68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*

Radiologie

69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

70. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

71. Pr. CHKOFF Rachid

Pathologie Chirurgicale

72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH

Pédiatrique

73. Pr. HACHIM Mohammed\*

Médecine-Interne

74. Pr. HACHIMI Mohamed

Urologie

75. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

76. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

78. Pr. SEDRATI Omar\*

Dermatologie

79. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

80. Pr. TERHZZAZ Abdellah\*

Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

82. Pr. ATMANI Mohamed\*

Anesthésie Réanimation

83. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa

Néphrologie

85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif

Chirurgie Générale

88. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

89. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

90. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

91. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

92. Pr. CHANA El Houssaine\*

Ophtalmologie

93. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

94. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

95. Pr. FAJRI Ahmed\*

Psychiatrie

96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*

Chirurgie Générale

97. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

98. Pr. NEJMI Maati  
99. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Anesthésie-Réanimation  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida  
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed  
103. Pr. BENOUDA Amina  
104. Pr. BENSOUA Adil  
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
107. Pr. CHAKIR Nouredine  
108. Pr. CHRAIBI Chafiq  
109. Pr. DAOUDI Rajae  
110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
113. Pr. FELLAT Rokaya  
114. Pr. GHAFIR Driss\*  
115. Pr. JIDDANE Mohamed  
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
117. Pr. TAGHY Ahmed  
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

#### Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen  
120. Pr. AL BAROUDI Saad  
121. Pr. ARJI Moha\*  
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
124. Pr. BENJELLOUN Samir  
125. Pr. BENRAIS Nozha  
126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*  
127. Pr. CAOUI Malika  
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah  
130. Pr. EL AOUDAD Rajae  
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
132. Pr. EL HASSANI My Rachid  
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
136. Pr. ESSAKALI Malika  
137. Pr. ETTAYEBI Fouad  
138. Pr. HADRI Larbi\*  
139. Pr. HDA Ali\*  
140. Pr. HASSAM Badredine  
141. Pr. IFRINE Lahssan  
142. Pr. JELTHI Ahmed  
143. Pr. MAHFOUD Mustapha

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Pédiatrie  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métabolique  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie Orthopédie

144. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid\*  
146. Pr. OULBACHA Said  
147. Pr. RHRAB Brahim

Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima  
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

#### Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed\*  
151. Pr. ABDELHAK M'barek  
152. Pr. BELAIDI Halima  
153. Pr. BARHMI Rida Slimane  
154. Pr. BENTAHILA Abdelali  
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
157. Pr. CHAMI Iham  
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
159. Pr. EL ABBADI Najia  
160. Pr. HANINE Ahmed\*  
161. Pr. JALIL Abdelouahed  
162. Pr. LAKHDAR Amina  
163. Pr. MOUANE Nezha

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

#### Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane  
165. Pr. AMRAOUI Mohamed  
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
167. Pr. BARGACH Samir  
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria  
169. Pr. BEDDOUCHE Amograne\*  
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha  
171. Pr. CHAARI Jilali\*  
172. Pr. DIMOU M'barek\*  
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
174. Pr. EL MESNAOUI Abbas  
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
176. Pr. FERHATI Driss  
177. Pr. HASSOUNI Fadil  
178. Pr. HDA Abdelhamid\*  
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
182. Pr. BENOMAR ALI  
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
184. Pr. ER RIHANI Hassan  
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
186. Pr. KABBAJ Najat  
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)  
188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique

**Décembre 1996**

189. Pr. AMIL Touriya\*  
190. Pr. BELKACEM Rachid  
191. Pr. BELMAHI Amin  
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
195. Pr. GAMRA Lamiae  
196. Pr. GAOUZI Ahmed  
197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
200. Pr. MOULINE Soumaya  
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

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

**Novembre 1997**

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
207. Pr. BIROUK Nazha  
208. Pr. BOULAICH Mohamed  
209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
210. Pr. DERRAZ Said  
211. Pr. ERREIMI Naima  
212. Pr. FELLAT Nadia  
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
215. Pr. KADDOURI Nouredine  
216. Pr. KANOUNI NAWAL  
217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
220. Pr. NAZZI M'barek\*  
221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
222. Pr. SAFI Lahcen\*  
223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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

**Novembre 1998**

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
226. Pr. KHATOURI Ali\*  
227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Novembre 1998**

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie

234. Pr. MAHASSINI Najat  
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
 237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
 238. Pr. RIMANI Mouna  
 239. Pr. ROUMI Abdelhadi

Anatomie Pathologique  
 Pédiatrie  
 Neurochirurgie  
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Anatomie Pathologique  
 Neurologie

**Janvier 2000**

240. Pr. ABID Ahmed\*  
 241. Pr. AIT OUMAR Hassan  
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
 245. Pr. CHAOUI Zineb  
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine  
 251. Pr. GHANNAM Rachid  
 252. Pr. HAMMANI Lahcen  
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
 254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
 257. Pr. TACHINANTE Rajae  
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

**Novembre 2000**

259. Pr. AIDI Saadia  
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
 262. Pr. BENAMR Said  
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabih  
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
 265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
 266. Pr. CHERTI Mohammed  
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
 268. Pr. EL HASSANI Amine  
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
 270. Pr. EL KHADER Khalid  
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 273. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
 274. Pr. MANSOURI Aziz  
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
 276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Urologie  
 Rhumatologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Décembre 2001**

279. Pr. ABABOU Adil  
280. Pr. AOUAD Aicha  
281. Pr. BALKHI Hicham\*  
282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
284. Pr. BENAMAR Loubna  
285. Pr. BENAMOR Jouda  
286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
287. Pr. BENNANI Rajae  
288. Pr. BENOACHANE Thami  
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
290. Pr. BERRADA Rachid  
291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
295. Pr. CHAT Latifa  
296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
297. Pr. DAALI Mustapha\*  
298. Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
300. Pr. EL HJRI Ahmed  
301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
302. Pr. EL MADHI Tarik  
303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
306. Pr. ETTAIR Said  
307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
308. Pr. GOURINDA Hassan  
309. Pr. HRORA Abdelmalek  
310. Pr. KABBAJ Saad  
311. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
313. Pr. LEKEHAL Brahim  
314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
315. Pr. MEDARHRI Jalil  
316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
317. Pr. MOHSINE Raouf  
318. Pr. NABIL Samira  
319. Pr. NOUINI Yassine  
320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
321. Pr. SABBAH Farid  
322. Pr. SEFIANI Yasser  
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

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

**Décembre 2002**

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
327. Pr. AMRI Rachida

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie

328. Pr. AOURARH Aziz\*  
 329. Pr. BAMOU Youssef \*  
 330. Pr. BELGHITI Laila  
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 333. Pr. BENZEKRI Laila  
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 335. Pr. BERADY Samy\*  
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya  
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 344. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 347. Pr. HADDOUR Leila  
 348. Pr. HAJJI Zakia  
 349. Pr. IKEN Ali  
 350. Pr. ISMAEL Farid  
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 352. Pr. KRIOULE Yamina  
 353. Pr. LAGHMARI Mina  
 354. Pr. MABROUK Hfid\*  
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 360. Pr. RACHID Khalid \*  
 361. Pr. RAISS Mohamed  
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 363. Pr. RHOU Hakima  
 364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
 365. Pr. SIAH Samir \*  
 366. Pr. THIMOU Amal  
 367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

**Janvier 2004**

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 370. Pr. AMRANI Mariam  
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 375. Pr. BOULAADAS Malik  
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 377. Pr. CHERRADI Nadia

Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro – Enterologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Néphrologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Anatomie Pathologique

378. Pr. EL FENNI Jamal\*  
379. Pr. EL HANCI Zaki  
380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
382. Pr. HACHI Hafid  
383. Pr. JABOUIRIK Fatima  
384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
385. Pr. KHABOUZE Samira  
386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
388. Pr. MOUGHIL Said  
389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
390. Pr. SAADI Nozha  
391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
392. Pr. TARIB Abdelilah\*  
393. Pr. TIJAMI Fouad  
394. Pr. ZARZUR Jamila

**Janvier 2005**

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
398. Pr. ALLALI fadoua  
399. Pr. AMAR Yamama  
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
402. Pr. BAHIRI Rachid  
403. Pr. BARAKAT Amina  
404. Pr. BENHALIMA Hanane  
405. Pr. BENHARBIT Mohamed  
406. Pr. BENYASS Aatif  
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
408. Pr. BOUKALATA Salwa  
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
412. Pr. HAJJI Leila  
413. Pr. HESSISSEN Leila  
414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
415. Pr. KARIM Abdelouahed  
416. Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
420. Pr. RAGALA Abdelhak  
421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
422. Pr. SBIHI Souad  
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
424. Pr. ZERAIDI Najia

**Avril 2006**

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Néphrologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio Vasculaire  
Parasitologie  
Rgumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anatomie Pathologique  
Histo Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

426. Pr. AFIFI Yasser  
 427. Pr. AKJOUJ Said\*  
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 430. Pr. BENCHEIKH Razika  
 431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 436. Pr. DOGHMI Nawal  
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 438. Pr. FELLAT Ibteissam  
 439. Pr. FAROUDY Mamoun  
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*  
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 444. Pr. JROUNDI Laila  
 445. Pr. KARMOUNI Tariq  
 446. Pr. KILI Amina  
 447. Pr. KISRA Hassan  
 448. Pr. KISRA Mounir  
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 451. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 452. Pr. NAZIH Naoual  
 453. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 454. Pr. SAFI Soumaya\*  
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 456. Pr. SEFIANI Sana  
 457. Pr. SOUALHI Mouna  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Dermatologie  
 Radiologie  
 Dermatologie  
 Hematologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phtisiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

### **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES** **PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima  
 2. Pr. ALAOUI KATIM  
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
 4. Pr. ANSAR M'hammed  
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed  
 7. Pr. DRAOUI Mustapha  
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen  
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader  
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas  
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
 12. Pr. REDHA Ahlam  
 13. Pr. TELLAL Saida\*  
 14. Pr. TOUATI Driss  
 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Pharmacognosie  
 Chimie Organique



# *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 ...*



*Au bon dieu*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui ma guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*



*A mes très chers parents*

*Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le  
dévouement et le profond respect que je porte  
envers vous*

*Rien au monde ne pourrait compenser tout ce que  
vous avez fait pour moi*

*Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude  
et de mon grand amour*

*Que dieu vous accorde, santé, bonheur et  
prospérité.*



*À MES CHERS FRÈRES ET SOEURS,*

*À LEURS CHERS ET RESPECTUEUX EPOUX ET  
EPOUSES*

*À Mes ADORABLES NEVEUX ET NIECE*

*À toute ma famille,  
Avec toute mon affection et mon respect.*

*À tous mes ami(e)s et tous ceux qui me sont chers.  
A eux tous, je souhaite un avenir plein de joie, de  
bonheur et de succès.*

*À tous mes professeurs et maîtres,  
Avec tous mes respects et mon éternelle reconnaissance*



# *Remerciements*



*A notre maître, rapporteur et président de thèse*  
Monsieur le professeur **CHOKAIRI OMAR**

*A notre maître et juge de thèse*  
Monsieur le professeur **BIYI ABDELHAMID**

*A notre maître et juge de thèse*  
Monsieur le professeur **BENOUACHANE THAMI**

*A notre maître et juge de thèse*  
Madame le professeur **JABOUIRIK FATIMA**

*Photo Larressville*

plan

# Plan

I	INTRODUCTION.....	page 5
II	MATERIEL ET METHODES.....	page 8
III	RESULTATS.....	page 10
IV	DISCUSSION	
IV-1	DEFINITION.....	page 13
IV-2	HISTORIQUE.....	page 14
IV-3	REVUE DE LA LITTERATURE	
IV-3-1	Structure et organisation des chromosomes.....	page 17
IV-3-2	Anomalies chromosomiques.....	page 20
A	De nombre	
B	De structure	
1	<u>Portant sur un seul chromosome :</u>	
a-	Les délétions	
b-	Les inversions	
c-	Les duplications	
2	<u>Portant sur deux ou plusieurs chromosomes :</u>	
a-	Les translocations	
b-	Les fusions	

<b>IV-3-3</b>	<b>Techniques utilisées pour mettre en évidence les anomalies chromosomiques...</b>	<b>page 29</b>
<i>a</i>	<u><i>Caryotype standart</i></u>	
	1- Techniques de bandes	
	2- Technique de bande à haute résolution	
<i>b</i>	<u><i>Techniques d'hybridation de l'ADN</i></u>	
	1- Sondes d'acide nucléique	
	2- Hybridation chromosomique in situ en fluorescence standard:	
	3- Technique moléculaire	

<b>IV-4</b>	<b>EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>page 34</b>
-------------	----------------------------	----------------

**IV-5 DIAGNOSTIQUE POSITIF :**

*IV-5-1 Post natal :*

<b>IV-5-1-1</b>	<b>Clinique.....</b>	<b>page 35</b>
<b>a</b>	<b>Phénotype.....</b>	<b>page 35</b>
<b>b</b>	<b>Troubles neurologiques.....</b>	<b>page 43</b>
	1- les convulsions	
	2- EEG	
	3- Mouvements stéréo typiques	
	4- Troubles du sommeil	
	5- Imagerie	
<b>c</b>	<b>Développement physique.....</b>	<b>page 45</b>
<b>d</b>	<b>Développement psychomoteur.....</b>	<b>page 47</b>
<b>e</b>	<b>Déficit immunitaire.....</b>	<b>page 48</b>

<b>IV-5-1-2</b>	<b>Cytogénétique.....</b>	<b>page 49</b>
<b>IV-5-1-3</b>	<b>Biologie moléculaire.....</b>	<b>page 53</b>
<b>a</b>	<b>Gènes candidats.....</b>	<b>page 54</b>
<b>b</b>	<b>Corrélation phénotype génotype.....</b>	<b>page 57</b>
<b><u>IV-5-2</u></b>	<b><u>Diagnostic anténatal .....</u></b>	<b><u>page 60</u></b>
<b>IV-6</b>	<b>Diagnostic différentiel.....</b>	<b>page 63</b>
<b>IV-7</b>	<b>Prise en charge et surveillance médicale.....</b>	<b>page 67</b>
	1- Difficultés alimentaires	
	2- Les convulsions	
	3- Anomalies squelettiques	
	4- Anomalies cardiaques	
	5- Anomalies auditives	
	6- Anomalies da l'appareil urinaire	
	7- Anomalies oculaires	
	8- Anomalies du système immunitaire	
	9- Anomalies psychomotrices	
	10- Durée de vie	
<b>IV-8</b>	<b>PREVENTION .....</b>	<b>page 73</b>
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>page 75</b>
	<b>RESUMES .....</b>	<b>page 77</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>page 81</b>
	<b>REFERENCES DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>page 91</b>

# INTRODUCTION

## **I. Introduction**

Le syndrome de wolf-hirschhorn est dû à une délétion partielle du bras court du chromosome 4.

Elle a été individualisée pour la première fois par Wolf en 1965.

Ce syndrome se manifeste cliniquement par une hypotrophie, très nette à la naissance, qui s'accroît avec l'âge ; A la microcéphalie avec dolichocéphalie s'associe 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 (aspect en « casque de guerrier grec ») ; lèvre supérieure courte avec souvent une fente labiale, philtrum très profond et étroit ; menton petit et en retrait. Les malformations viscérales, surtout cardiaques, sont fréquentes. L'arriération mentale est très prononcée ; le quotient intellectuel est bas, inférieur à 20.

Ce syndrome survient habituellement suite à une délétion de novo et, comme toutes les délétions, elle est le plus souvent d'origine paternelle.

Elle n'est pas toujours accessible au caryotype classique et peut n'être visible qu'avec des techniques d'hybridation in situ.

Dans 10 % des cas environ, elle est liée à la malségrégation d'une translocation parentale.[1]

L'étude moléculaire de délétions submicroscopiques a permis de définir une zone critique dans la région sous-télomérique en 4p16.3.[2]

Le diagnostic prénatal est possible dans certaines situations (chez les couples à risque) mais il reste difficile en raison de la non spécificité des signes échographiques et la rareté de la pathologie. [3]

La sévérité des crises d'épilepsie (87 %), le retard mental constant (100 %) et la forte mortalité au cours de la première année de vie (30 %) liée en majeure

partie aux cardiopathies (33 %) font que ce syndrome est de très mauvais pronostic.[4]

Le seul traitement radical reste dans le futur et il est extrêmement difficile puisqu'il faut agir sur la première cellule souche pour pouvoir reconstituer le patrimoine génétique manquant ou pouvoir mettre au repos des gènes qui ne devraient pas s'exprimer.

Les traitements qui restent disponibles actuellement sont d'ordre palliatifs.

Dans ce travail nous allons présenter un cas de syndrome de Wolf-Hirschhorn qui a été diagnostiqué au laboratoire de biologie, histologie-embryologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat ensuite une discussion de notre cas sous la lumière de données de la littérature.

# MATERIEL ET METHODES

## **II) MATERIEL ET METHODES :**

### **A) Matériel :**

Ce travail a été réalisé au laboratoire de cytogénétique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Il s'agit d'une étude portant sur une patiente adressée au laboratoire pour la réalisation du caryotype afin de détecter l'aberration chromosomique responsable du tableau clinique. La patiente a été reçue avec son dossier comportant les renseignements suivants :

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

### **B) Méthodes :**

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

- Prélèvement du sang veineux sur tubes héparinés en respectant les conditions d'asepsie.
- Mise en culture pendant 72 heures sur milieu à 37°C en présence de phytohémaglutinine.
- Blocage des mitoses en métaphase par la colchicine.
- Lyse des cellules bloquées en métaphase via la création d'un choc osmotique.
- Fixation et étalement sur lames.
- Coloration au Giemsa après action de la trypsine pour l'obtention des bandes G .
- Observation au photo microscope.
- Classification des chromosomes.

# RESULTATS

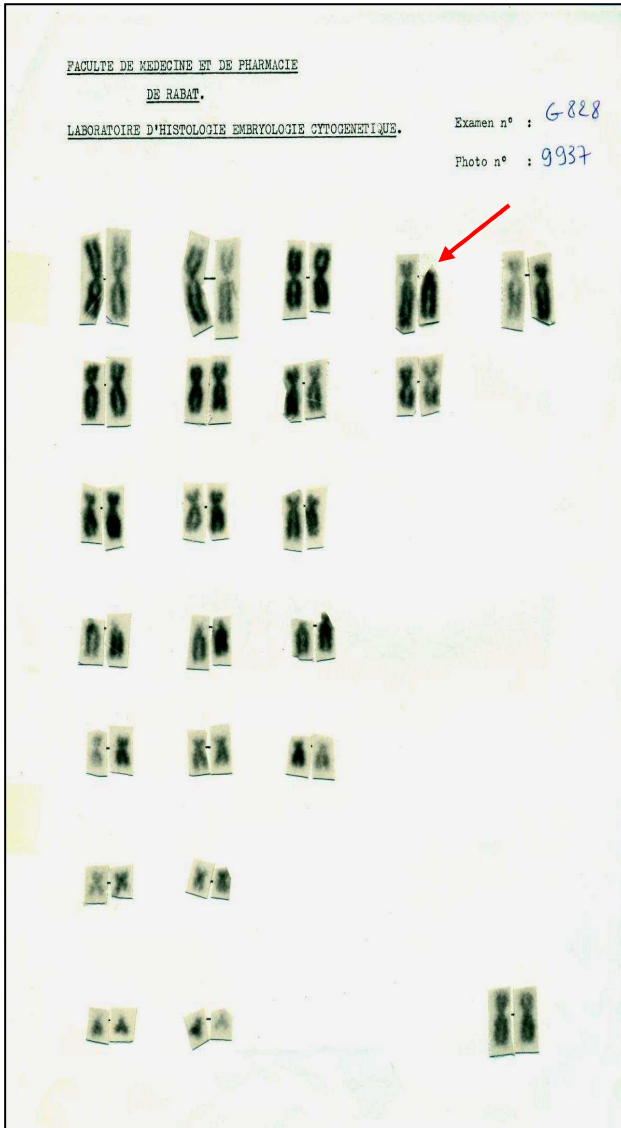
**Le caryotype** a été établi à la demande du service des prématurés le 30-5-91 chez un nourrisson de 1 mois de sexe féminin qui a été admis dans ce service pour un faible poids de naissance (1,6Kg) et qui présentait une dysmorphie faciale avec :

- **hyperthélorisme**
- **rétrognatisme**
- **oreilles bas implantées**
- **torticolis**
- **faciès d'oiseau**

Aucune autre malformation n'a été détectée .

**Une échographie transfontanellaire** a été faite et qui a révélé une discrète dilatation des ventricules latéraux plus marquée à droite ;

**Le caryotype** établi selon la **technique standard (Bandes G)**; 26 cellules ont été examinées; a objectivé une délétion de la partie distale du bras court du chromosome 4, probablement la bande 4p14 d'où la formule chromosomique : **46XX dél 4p14.**



**Caryotype du malade**

FACULTE DE MEDECINE ET  
DE PHARMACIE DE RABAT

LABORATOIRE DE BIOLOGIE  
HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE

PROFESSEUR M. HASSANI  
TEL : 704-21,31,33  
POSTES: 250,287

EXAMEN N° : 988

CARYOTYPE

Etabli à la demande de : Dr. Dach. Date : 30 11 91

NOM :  
PRENOM :  
AGE : 1 mois Sexe : Féminin

Nombre de cellules examinées : 26

Technique : Standard ; Bande G

Formule chromosomique : 46, XX, del(4)(p14)

Commentaire :  
Mosaïque 4p. La délétion affecte la partie distale  
du bras court, probablement la bande 4p14.

**Compte rendu cytogénétique**

# DISCUSSION

## IV-1 Définition :

Le syndrome de wolf-hirshhorn est dû à une délétion partielle du bras court du chromosome 4 et plus précisément de la région 4p 16-3.

Ce syndrome se caractérise par un retard de croissance pré et post-natal, un retard psychomoteur sévère, un syndrome polymalformatif et une dysmorphie particulière associant hypertélorisme, philtrum court et absence d'ensellure nasale faisant évoquer «un casque de guerrier grec».

Seulement 50,5% des cas de syndrome de Wolf-Hirschhorn sont reconnus par l'analyse des bandes G du caryotype standard. Il importe par conséquent de demander une exploration complémentaire par hybridation en fluorescence *in situ* lorsque le tableau clinique est évocateur avec caryotype standard normal.[5]

## IV-2 *Historique* [6]

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

En 1963, Lejeune et ses collaborateurs décrivent «la maladie du cri du chat» liée à une délétion partielle du bras court d'un des chromosomes du groupe B et décident arbitrairement que c'est la délétion du chromosome 5 qui est responsable du syndrome clinique.

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

En 1965, Wolf et ses collaborateurs décrivent, dans *Human Génétics*, un enfant porteur d'une délétion partielle du bras court d'un des chromosomes du groupe B et dont le phénotype ne correspond pas à la maladie du cri du chat.

L'autoradiographie confirme que le chromosome anormale est un 4.

L'éditeur de *Human Génétics*, le docteur Arno Motulsky, un pionnier dans le champ d'action de la génétique médicale, propose à Cooper et Hirschhorn de faire paraître à nouveau leurs cas clinique, datant de 1961, simultanément avec celui de Wolf et ses collaborateurs.

Ces deux publications attirent l'attention de la communauté médicale, confirmant ainsi l'existence de délétions (monosomies) chez l'homme.

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

Dans les années 1970, le développement des techniques de marquage en bande des chromosomes permet de détecter de petites délétions et affirme que le

phénotype du Wolf-hirschhorn syndrome est causé par la monosomie de la région 4p16.

En 1981, le concept de la zone critique du syndrome Wolf-hirschhorn est localisé sur la bande 4p16 et admis.

Durant les années 80, des patients sont décrits avec un phénotype de wolf-hirschhorn et un matériel chromosomique normal. A la fin de cette décennie, les avancées de la biologie moléculaire incluant notamment des techniques de cytogénétique permettent de détecter des cas de microdélétion.

Depuis le début des années 90, les progrès ont permis de mettre en évidence de petites régions délétées et de délimiter avec précision la région critique.

**Actuellement les recherches tendent à comprendre la corrélation entre les anomalies génétiques et la symptomatologie clinique, et ce grâce à l'avènement de la biologie moléculaire et l'hybridation in situ.**



**Figure 1a :Photos du patient de Hirschhorn et ses collaborateurs [1965] [1 ic]**



**Figure 1b : Photos du patient de wolf et ses collaborateurs [1965] [1 ic]**

### IV-3 Revue de la littérature : [7-8-9-10]

Le syndrome de Wolf-Hirschhorn est dû à une aberration chromosomique. Venant voir c'est quoi un chromosome ? quelles sont les anomalies qui les affectent ? Et comment peut-on les mettre en évidence ?

#### IV-3-1 Structure et organisation des chromosomes

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

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

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

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

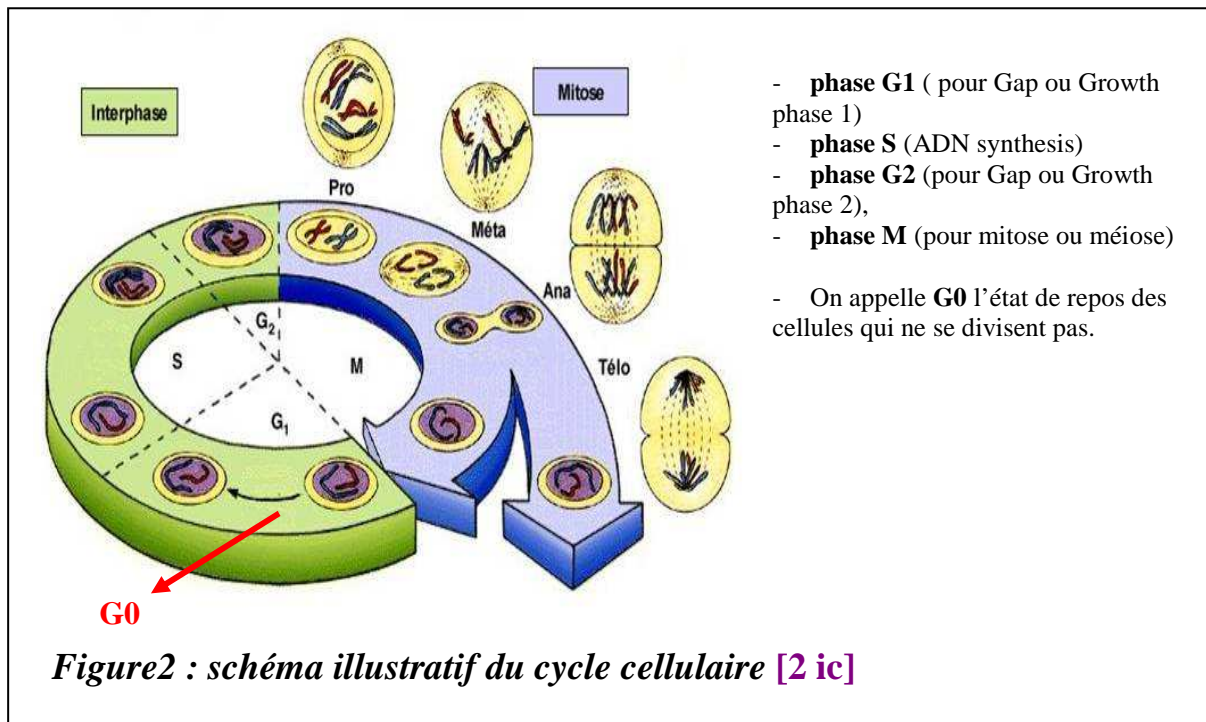
Les cellules somatiques humaines contiennent normalement 46 chromosomes : 22 paires homologues d'autosomes et 1 paire de chromosomes sexuels.

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

Le cycle cellulaire comporte une courte étape de division , la phase M (mitose) et une longue phase intermédiaire, interphase, qui comporte trois phases : la phase

S(synthèse d'ADN) , la phase G1(intermédiaire entre les phases M et S) et la phase G2 (intermédiaire ,entre les phases S et M).

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



La molécule d'ADN est une molécule longue. Pour être contenue dans un noyau de quelques microns elle doit être empactée.

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

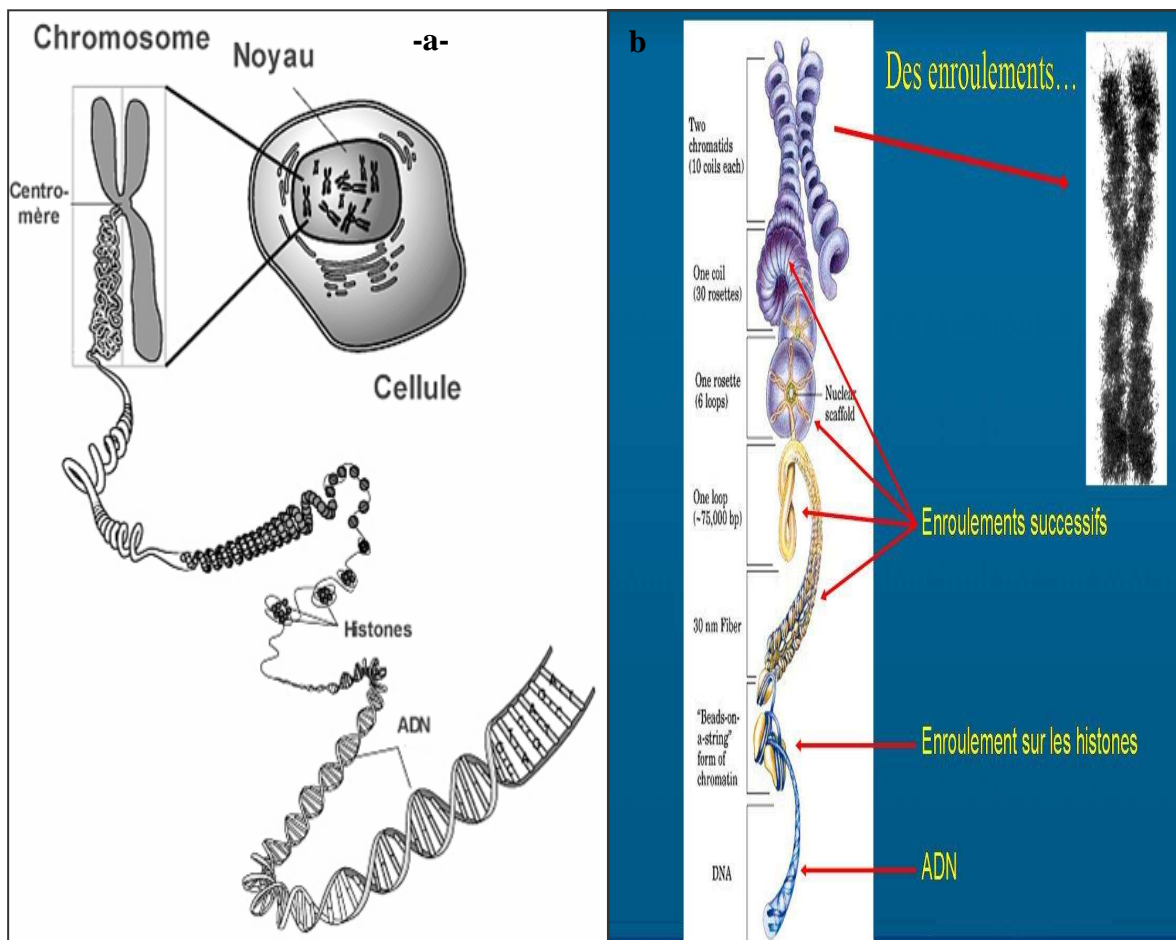
Dans la cellule, la structure de chaque chromosome est strictement ordonnée et la compaction de l'ADN chromosomique (2nm de diamètre) est réalisée grâce à son association avec des protéines de liaison à l'ADN.

L'unité fondamentale d'empaquetage est le nucléosome qui est formé d'un complexe central de huit protéines histones basiques (deux de chaque histone

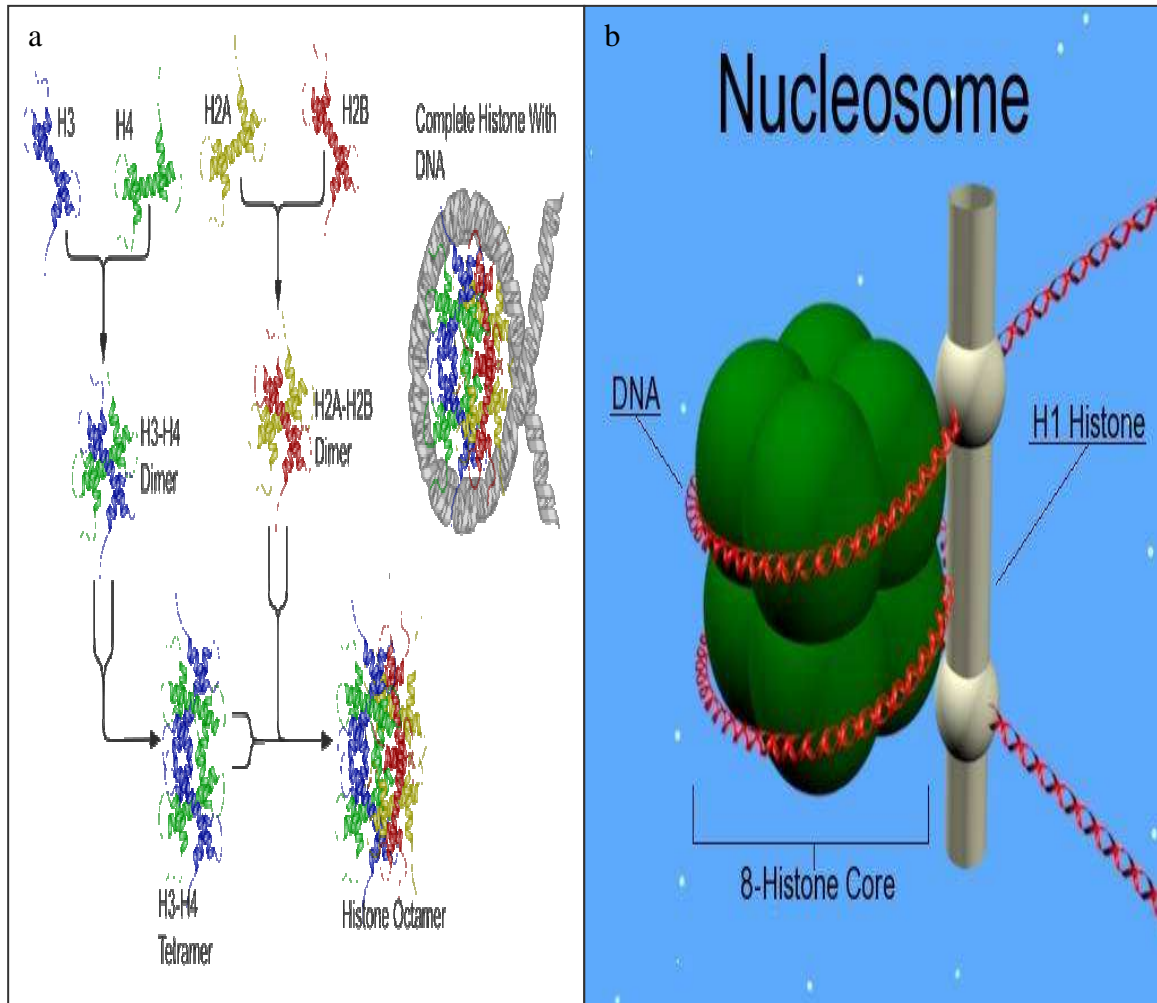
H2A, H2B, H3, H4) entourées d'un segment d'ADN double brin de 146 paires de bases enroulées pour former 1,75 tour

Les nucléosomes adjacents sont connectés par de courts segments d'ADN espaceur (spacer).

La fibre élémentaire des nucléosomes liés à un diamètre approximatif de 10nm et elle est enroulée dans une fibre chromatiniennne de 30nm de diamètre qui peut-être visualisée en microscopie électronique.



**Figure 3a/b : Schémas illustratifs du phénomène de la condensation des chromosomes qui se déroule en prophase [2 ic]**



**Figure 4 a/b : Schémas illustratifs des protéines histones basiques et du nucléosome [3 ic]**

#### **IV-3-2 Anomalies chromosomiques**

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

### A. Anomalies de nombre

Résultent de trois mécanismes :

↳ Soit la non disjonction chromosomique lors de la méiose.

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

↳ Soit par fusion aberrante lors de la fécondation.

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

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

Elles sont à l'origine de **mixoploïdie**.

### B. Anomalies de structure:

Elles résultent d'une cassure chromosomique.

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

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

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

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

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

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

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

On peut ainsi distinguer :

Les modifications intra chromosomiques qui n'intéressent qu'un seul chromosome réunissant : les délétions, les inversions, et les duplications.

Et les remaniements inter chromosomiques qui touchent deux chromosomes ou plus à la fois : les translocations et les fusions.

### *1 Les anomalies de structure portant sur un seul chromosome :*

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

#### a- Les délétions

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

En effet, le segment de chromosome délété dit acentrique (sans centromère) sera perdu.

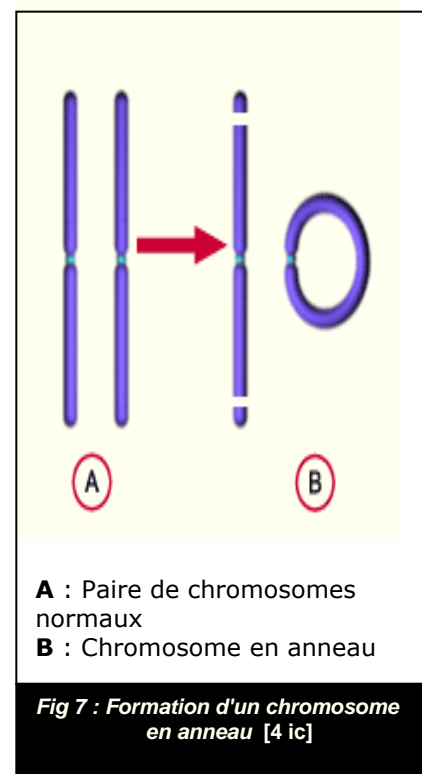
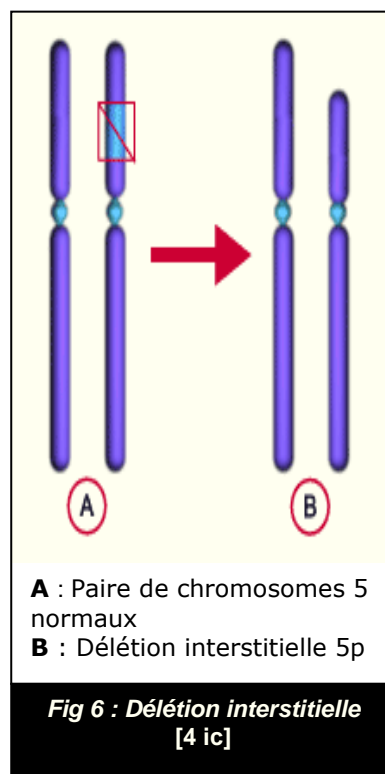
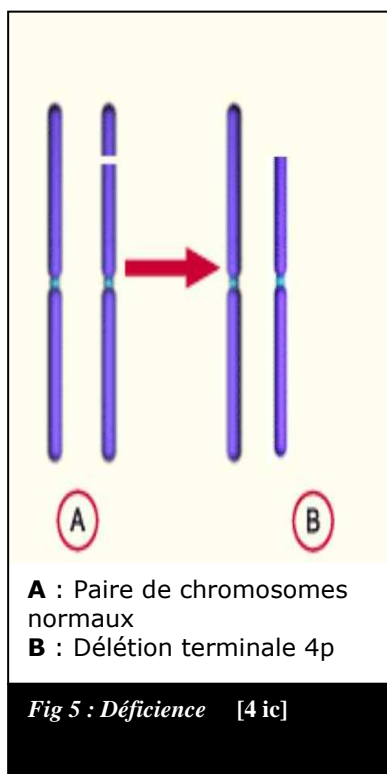
Les délétions ne mettent en jeu qu'un chromosome et peuvent être de deux types.

↳ Lorsque la délétion se situe en position terminale du chromosome ou télomère, on parle de **déficiencie**. Dans ce cas il n'y a qu'une seule cassure chromosomique et le segment ne comportant pas de centromère est perdu.

↳ Lorsqu'il y a deux cassures chromosomiques, on parle de **délétion segmentaire** ou **interstitielle**. Il y a alors perte du fragment situé entre les deux cassures.

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

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



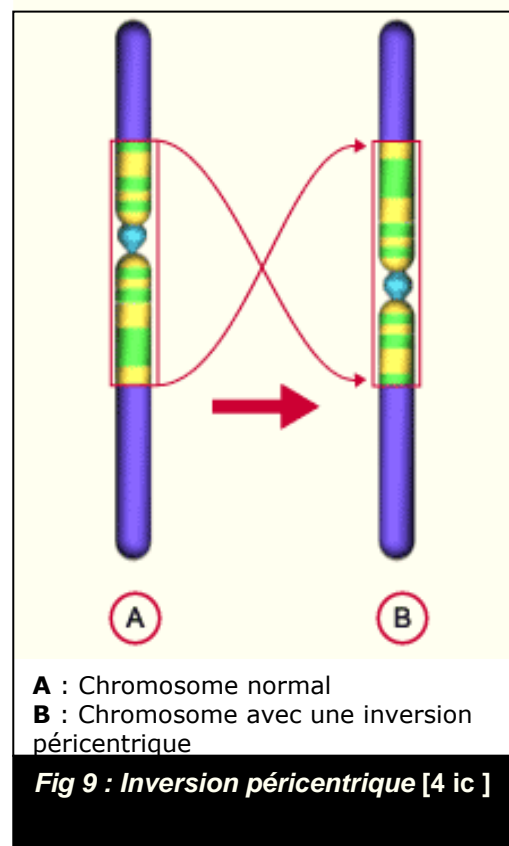
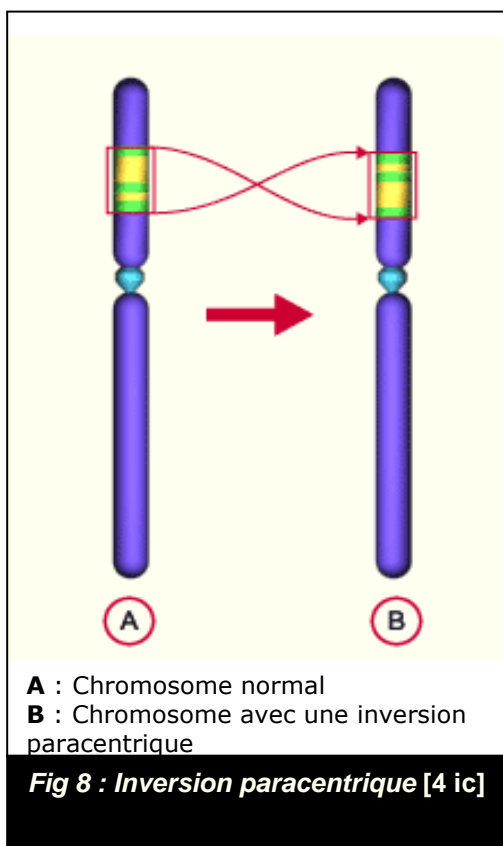
*b- Les inversions*

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

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

Les inversions paracentriques,si le centromère n'est pas inclus dans l'inversion.

Les inversions péricentriques, si le centromère est inclus dans l'inversion. Dans ce cas, une inversion peut transformer un chromosome acrocentrique en un chromosome métacentrique et inversement.



c- Les duplications

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

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

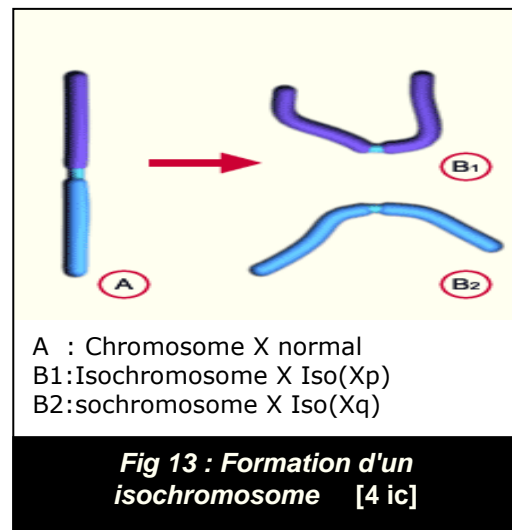
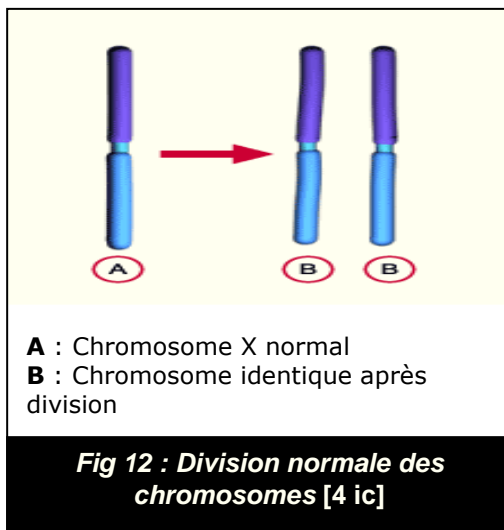
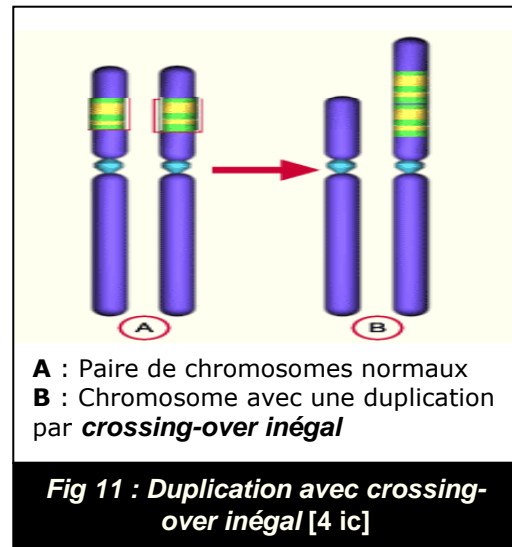
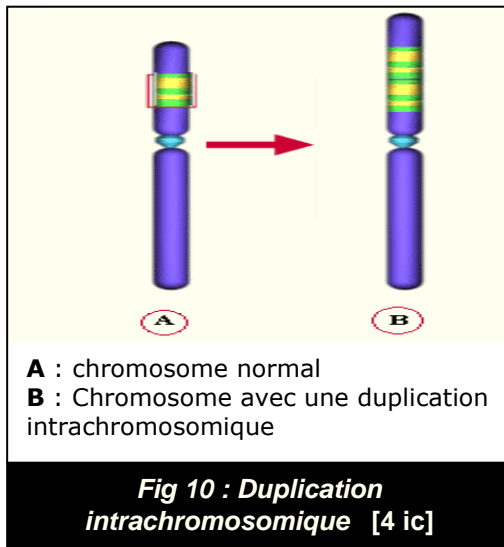
Une répétition peut être:

↳ Intra chromosomique, dans ce cas, la répétition se fait sur un même chromosome. Elle peut être contiguë, en tandem, sur le même bras, ou être non contiguë, sur le même bras ou sur un bras différent. Le mécanisme le plus probable conduisant à des duplications en tandem est la survenue d'un crossing-over inégal entre chromosomes homologues. Il se produit en fait deux événements . le chromosome donneur de la copie subit une délétion, le chromosome receveur de la copie est l'objet d'une inversion.

↳ Inter chromosomique, dans ce cas , la répétition se fait sur un autre chromosome. Une duplication impliquant un crossing-over inégal fait interagir deux chromosomes, mais le site de duplication ne concerne que l'un d'eux .

Un iso chromosome est un cas particulier de la duplication car il s'agit d'une duplication qui concèrne un bras entier et la perte de l'autre bras.

Leur formation résulterait d'une cassure transversale au niveau du centromère.



**1 Les anomalies de structure portant sur deux ou plusieurs chromosomes :**

**a- Les translocations**

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

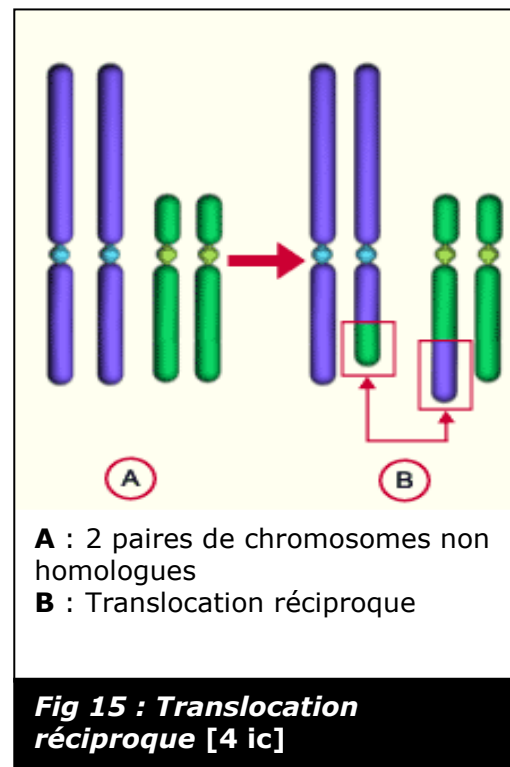
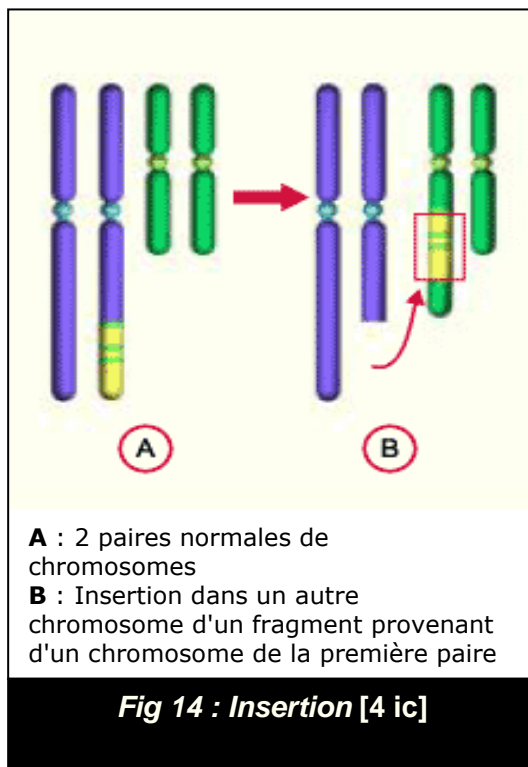
Notons que le segment chromosomique peut être inséré de façon inversée.

On distingue trois mécanismes de transfert.

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

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

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



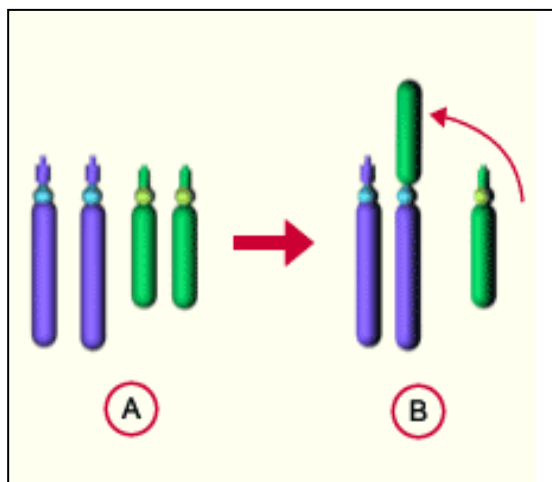
b- Les fusions :

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

On distingue:

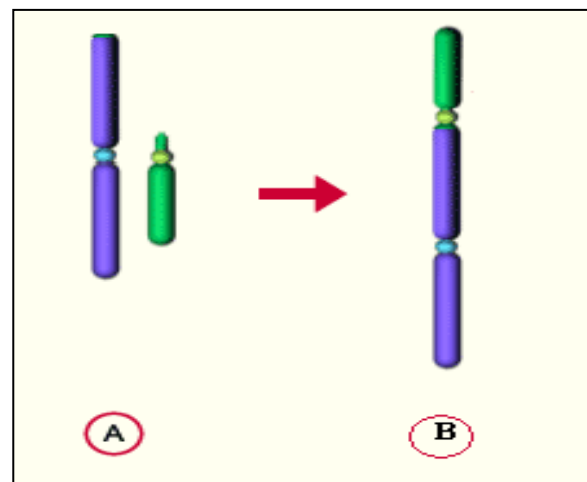
↳ Les translocations robertsonniennes ou fusions centriques, dans ce cas il y a fusion de deux chromosomes acrocentriques par leurs centromères en un chromosome métacentrique.

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



**A** : Paire normale de chromosomes  
**B** : Fusion centrique de 2 chromosomes non homologues

**Fig 16 : Translocation robertsonienne de chromosomes acrocentriques [4 ic]**



**A** : deux chromosomes normaux; celui en vert est acrocentrique  
**B** : Fusion d'un télomère au centromère d'un chromosome acrocentrique.

**Fig 17 : Translocation en tandem [4 ic]**

### **IV-3-3 Techniques utilisées pour mettre en évidence les anomalies chromosomiques**

#### *a* **Caryotype standard**

Technique de routine qui permet de donner la formule chromosomique de l'individu et de découvrir les anomalies chromosomiques aussi bien de nombre que de structure.

Actuellement le caryotype fait appel à l'informatique. En effet, grâce à des logiciels on peut mettre en évidence chez un patient les différentes aberrations chromosomiques en rapport avec sa dysmorphie, ses problèmes de croissance, de comportement ou de fertilité.

#### *1-* **Techniques de bandes**

**les bandes chromosomiques permettent une définition structurale et la différenciation des chromosomes.**

Différents traitements impliquant la dénaturation et/ou la digestion enzymatique de la chromatine , puis l'incorporation de colorants spécifiques de l'ADN, peuvent faire apparaître , sur les chromosomes mitotiques des organismes complexes, une succession de bandes colorées claires et sombres .

Les bandes reflètent des variations de la structure longitudinale des chromatides, chaque chromatide peut être vue comme une série de disques empilés, dans laquelle chaque disque diffère de son voisin le plus proche par sa composition de base, son temps de réplication, sa conformation chromatidienne et également par la densité de ses gènes et de ses séquences répétées.

De telles bandes permettent de différencier précisément les chromosomes .

Auparavant, la seule façon de les distinguer était d'examiner leurs tailles et la position de leurs centomères.

De plus, les bandes chromosomiques permettent une définition plus précise des points de translocation, des délétions sub-chromosomiques, etc.

La représentation de la totalité des bandes chromosomiques est appelée Caryogramme.

Les bandes G, longtemps considérées comme des bandes à réplication tardive, contiennent une chromatine hautement condensée, tandis que les bandes R se répliquent généralement tôt au cours de la phase S et ont une structure chromatiniennne moins condensée. L'ADN à réplication tardive, hautement condensée, est relativement inactif sur le plan transcriptionnel, et les gènes sont principalement condensés dans les bandes R .

**Chez notre cas on a utilisé la technique en bandes G qui consiste à colorer les chromosomes avec du Giemsa après avoir dénaturé les protéines chromosomiques à l'aide de la trypsine.**

## *2 Technique de bande à haute résolution*

La résolution des bandes peut être augmentée en allongeant les chromosomes ; par exemple des préparations de chromosomes pro métaphasiques peuvent être utilisées au lieu des préparations plus conventionnelles de chromosomes métaphasiques.

Les techniques habituelles de bandes chromosomiques à haute résolution permettent de définir 400, 550, 850 bandes.

## **b Techniques d'hybridation de l'ADN**

### *1- Sondes d'hybridation d'acide nucléique*

Une sonde d'ADN est un fragment d'ADN qui a été marqué et qui peut être utilisé grâce aux techniques d'hybridation pour identifier d'autres séquences d'ADN dont la séquence de bases est très voisine. Les sondes d'acides nucléiques peuvent être fabriquées sous forme de molécules simple brin ou double-brin mais doivent être utilisées sous forme simple brin.

- *Sondes d'ADN conventionnelles :*

Les sondes d'ADN conventionnelles sont isolées par les techniques de clonage cellulaire de l'ADN ou par les techniques de clonage par PCR.

Dans le premier cas, l'ADN de départ est compris entre 0,1 kb à quelques centaines de kilobases et habituellement (mais pas toujours) double brin à l'origine.

Les sondes d'AND obtenues par PCR sont souvent longues de moins de 10 kb et elles sont habituellement (mais pas toujours) double brin.

Les sondes d'ADN conventionnelles sont généralement marquées au cours d'une réaction de synthèse de l'ADN in vitro.

### *2 Hybridation chromosomique in situ en fluorescence standard:*

La sensibilité et la résolution de l'hybridation in situ ont été améliorées de façon significative, grâce au développement des techniques d'hybridation fluorescente in-situ (**FISH**).

Dans cette technique, la sonde d'ADN est marquée par incorporation de nucléotides modifiés obtenus par liaison covalente d'une molécule rapporteur (

telle que la biotine ou la digoxigénine qui peuvent être détectées par liaison spécifique à une autre molécule)

Après hybridation et lavage pour enlever l'excès de sonde, la préparation chromosomique est incubée dans une solution contenant une molécule affine marquée par fluorescence, qui se lie au rapporteur sur la sonde hybridée .

Pour augmenter l'intensité du signal d'hybridation , on préfère utiliser de grandes sondes d'ADN, habituellement des clones de cosmides contenant un insert d'environ 40kb.

Ces grandes séquences contenant de nombreuses séquences d'ADN répétitives dispersées, il est nécessaire de pratiquer une suppression d'hybridation sur chromosome in situ.

Il s'agit d'une forme d'hybridation compétitive : avant l'hybridation sélective, la sonde est mélangée avec un large excès d'ADN génomique non marqué dénaturé, qui sature les éléments répétitifs de la sonde, de sorte qu'ils ne masquent plus le signal engendré par les séquences uniques.

L'avantage de la FISH est d'apporter des résultats rapides qui peuvent être facilement quantifiés en utilisant un microscope à fluorescence . Sur plaque métaphasique, les signaux positifs se présentent sous la forme d'une double tache, correspondant à l'hybridation de la sonde avec les deux chromatides soeurs.

La résolution maximale des techniques conventionnelles de FISH actuelles sur chromosome métaphasique est de plusieurs méga bases.

L'utilisation de chromosomes étalés pro métaphasiques permet une résolution de 1Mb.

*On distingue différentes variétés de sondes à FISH :*

- **Sonde locus dépendant**
- **Sonde de peinture chromosomique**
- **Sonde centromérique**

**Notre cas n'a pas bénéficié de la technique FISH pour pouvoir détecter avec précision la région délétée.**

### *3- Technique moléculaire :*

La biologie moléculaire et grâce à ces techniques, et on utilisant des sondes permet de mettre en évidence des modifications ponctuelles du génome.

Dans le cas de délétion, elle permet de donner la taille précise du fragment délété, de préciser exactement le site de la délétion, et la nouvelle recombinaison après recollement.

#### IV-4 Epidémiologie

L'incidence du syndrome de Wolf-hirschhorn est évaluée à 1/50000 – 1/95896 naissances. [11]

La délétion apparaît de novo dans 90% des cas et une translocation ou un mosaïcisme parental n'est responsable que de 10% des cas.

Dans plusieurs études dans lesquelles on a utilisé des sondes d'ADN, il a été démontré que dans la majorité des cas les délétions de novo provenaient du père.

Dans près des  $\frac{2}{3}$  des cas de translocation, on retrouve le réarrangement chez la mère.

Le sex ratio est en faveur du sex féminin 1M/2F.[12]

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

## *IV-5 Diagnostic positif*

### *IV-5-1 Post natal*

#### *IV-5-1-1 Clinique*

##### **a Phénotype :[13]**

##### ↳ Dysmorphie cranio-faciale.

On retrouve :

- Une microcéphalie constante et prononcée.
- Un front haut avec saillie des bosses frontales.
- Une glabelle large.
- Des sourcils peu fournis dans leur partie interne.
- 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.
- Des fentes palpébrales horizontales et obliques en bas et en dehors , parfois un hypertélorisme et souvent un épicanthus bilatéral.
- Des globes oculaires saillants du fait de l'hypoplasie des cavités orbitaires, souvent un ptôsis ou une rétraction unilatérale de la paupière supérieur, un strabisme, un nystagmus, une myopie, une oblitération des canaux lacrymaux.
- Une lèvre supérieure courte, des coins de bouches tombants.
- Un philtrum profond et court très caractéristique avec des piliers très marqués donnant l'impression de sortir des narines, des orifices narinaires triangulaires.

- Un menton petit et en retrait.
- Des oreilles normalement implantées, un hélix plat, antitragus saillant, des lobes adhérents souvent des acrochordons pré auriculaires.
- Des fentes labio-alvéolo-palatines unies ou bilatérales, des fentes palatines , des anomalies oculaires telles que des colobomes, des hémangiomes peuvent être associés.

Une étude rapporte des chiffres pouvant atteindre 37,5% d'enfants porteurs de fente labioalvéolopalatine.[14]

Ces anomalies sont facilement reconnaissables de la naissance à l'enfance devenant par la suite moins évidentes notamment à la puberté.

**Chez notre cas l'examen clinique initial trouve à l'inspection une dysmorphie faciale avec : hyperthélorisme, rétrognatisme, faciès d'oiseau ce qui correspond à la dysmorphie crânio-faciale caractéristique du SWH.**

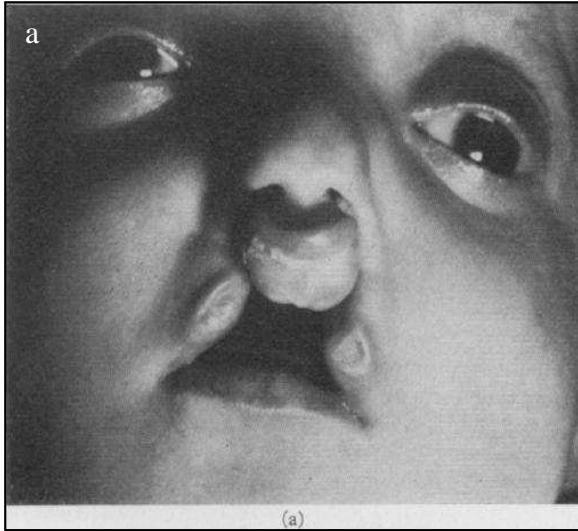


***Figure 18: Photos de neuf patients porteurs du SWH montrant la dysmorphie faciale caractéristique de celui-ci***

**A[5 ic] B[6 ic] C[7 ic]**

**D[8 ic] E[9 ic] F[10 ic]**

**G[11 ic] H,I[12 ic]**



**Fig 19 : Enfant de 6mois atteint de WHS qui présente des fentes labiales bilatérales [13 ic]**



**Fig 20 : photo d'un nourrisson d'un mois et demi atteint du SWH qui montre un acrochordon préauriculaire et une angulation postérieure de l'oreil gauche [5 ic]**

↳ Cou, thorax et abdomen :

Le cou est long et fin avec un tronc allongé, les déformations squelettiques sont fréquentes, scoliose, côte(s) surnuméraire(s), malformations vertébrales, spina-bifida, sacrum bifide, luxation de la hanche, fossette coccygienne.

↳ Les membres:

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 deuxièmes 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.

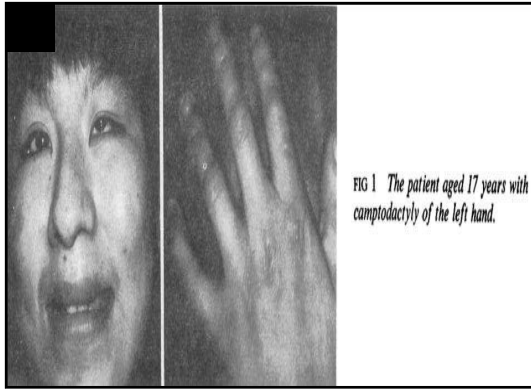
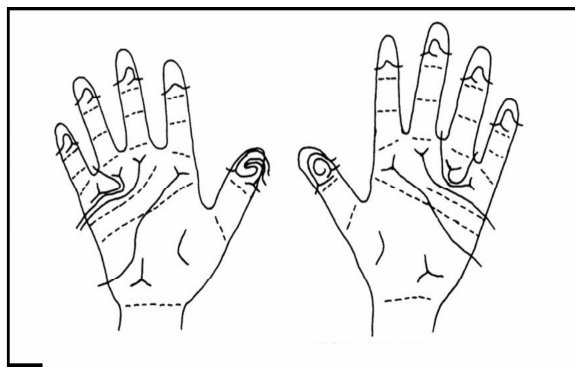


FIG 1 The patient aged 17 years with camptodactyly of the left hand.

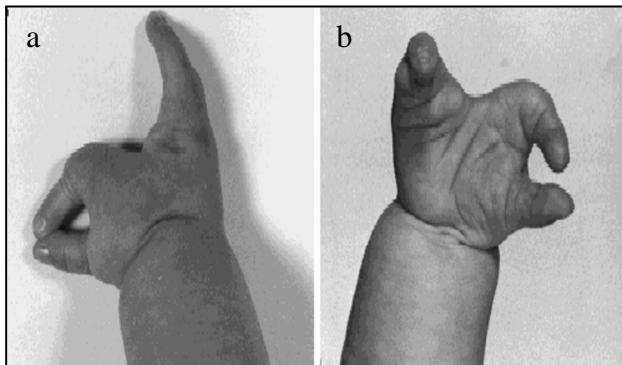
***Fig21 : patient âgé de 17 ans qui présente une camptodactylie de la main gauche. [14 ic]***



***Fig 22 :Photo d'un n.né atteint de WHS qui présente un hypospadias et une déformation du pied (calcanéovalgus) [15 ic]***



***Fig 23 : Les empreintes palmaires d'un patient atteint de WHS et les plis palmaires transverses bilatérales incomplets [13 ic]***



***Fig 24: Vues dorsale (a) et ventrale (b) de la main droite d'une patiente atteinte de WHS qui montre la malformation « main en fourche » avec une fente médiane séparant les 1er et 3ème doigts et les 4ème et 5ème . Les phalanges du deuxième doigt sont absentes. Une syndactylie avec du tissu mou entre le 4ème et le 5ème doigt. [16 ic]***



***Fig 25: Radiographie de la main droite de la même patiente montrant l'absence du deuxième doigt , déviation en dehors du troisième doigt, une duplication partielle du la partie proximale du troisième métacarpien, et excroissance osseuse des phalanges.[16 ic]***

#### ↳ Appareil génito-urinaire:

Les anomalies génito-urinaires sont retrouvées dans 27% des cas d'une étude portant sur 48 patients. [14]

Chez les garçons, un hypospadias (du premier degré) est presque constant, les testicules sont souvent ectopiques.

Chez les filles, les organes génitaux sont habituellement normaux, mais quelques malformations ( absence d'utérus, de vagin, dysgénésie ovarienne ) ont été signalées.

Les anomalies rénales touchent ¼ des patients et sont très hétérogènes. On retrouve : des agénésies rénales uni ou bilatérales, des dysplasies rénales kystiques, des hypoplasies rénales, des oligoméganéphronies, des reflux vésico-urétéraux , des mal rotations rénales, des reins en fer à cheval, des néphropathies tubulaires. Au niveau vésical, on retrouve des vessies hypertrophiques et des uropathies obstructives. [15, 16]

#### ↳ Anomalies squelettiques:

On retrouve des craniosténoses avec brachycéphalie, des anomalies d'ossification sternale, des clinodactylies, des absences d'avant bras [17] , des absences de points d'ossification de l'apophyse ulnaire, des synostoses radio ulnaires, des retards d'âge osseux. [15]

#### ↳ Particularités dentaires:

On retrouve des agénésies des incisives latérales ou des petites incisives latérales et il en est de même pour les canines. [14]

Il a été constaté des retards d'éruption dentaire et parfois des dents en forme de feuille caduque ainsi qu'un taurodontisme de la 1ère dentition. [18]

↳ Particularités cutanées :

On retrouve des livedos annulaires, la peau sèche et des hémangiomes fréquemment frontaux [13]

↳ Anomalies cardiaques :

Les défauts de fermeture septale peuvent être auriculaire et ventriculaire. On retrouve aussi des sténoses pulmonaires, la persistance du canal artériel, des insuffisances aortiques et la tétralogie de fallot. [19]

↳ Anomalies auditives :

Il existe dans 40% des cas, une hypoacousie de transmission souvent causée par les otites séreuses chroniques et pouvant affecter le langage ainsi que le développement des enfants. [15, 20]

Une autre étude rapporte des chiffres de surdités plus modérées (10,4 %). [14]

↳ Anomalies rares :

Mal rotation intestinale, foie polylobé, absence de vésicule biliaire, hernie diaphragmatique, atrésie de l'oesophage, hypoplasie pulmonaire bilatérale, dilatation de l'aorte ascendante, déplacement thoracique de viscères...[15]

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

**Une échographie abdominale a été faite qui n'a pas montré d'anomalies.**

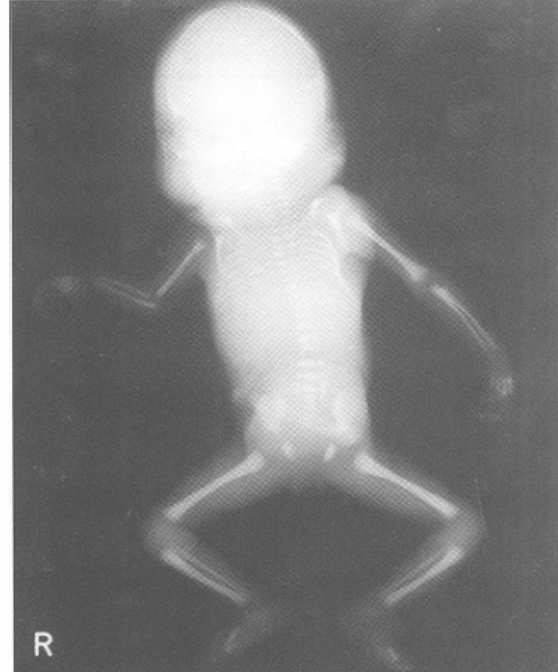
**Des radiographies de la colonne vertébrale cervicale et lombaire et une radiographie thoraco- abdominale sont revenues normales.**



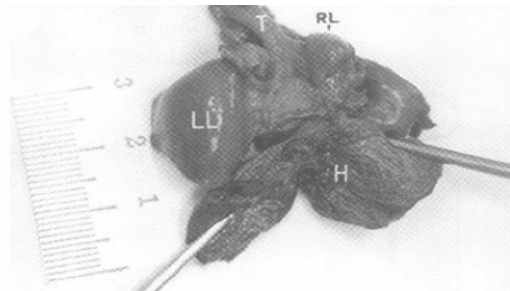
**Figure 26 a :** Vue latérale de la dysmorphie crânio-faciale.



**Figure 26 b :** Vue du corps entier du propositus.



**Figure 26 c :** Radiographie du corps entier montrant une asymétrie des côtes, un raccourcissement de l'humérus, du radius et du cubitus droits, et une hypoplasie ipsilatérale de l'omoplate.



**Figure 26 d :** Vue postérieure des poumons et du cœur montrant une hypertrophie du cœur (H), une hypoplasie du poumon droit (RL), un poumon gauche normal (LL), et de la trachée (T).

**Fig 26 : Dysmorphie faciale et syndrome polymalformatif chez un fœtus atteint de WHS [17 ic]**

## **b Troubles neurologiques**

On constate essentiellement chez les enfants atteints du syndrome de Wolf-hirschhorn des convulsions , celles-ci représentent un des problèmes majeurs de ce syndrome. [15]

Dans une étude portant sur 87 patients, les convulsions sont retrouvées chez 90% d'entre eux .[5]

### *1- Les convulsions*

L'épilepsie est quasi constante puisqu'elle concerne 70 à 100 % des patients atteints de WHS. L'âge de survenue est précoce, entre six et 12 mois dans la plupart des cas et toujours avant deux ans. Dans la première année, les crises sont souvent rapportées comme étant tonico-cloniques généralisées, prolongées dans un contexte fébrile, réalisant parfois des états de mal cloniques.

À partir de la deuxième année, les patients ne développent plus que des absences atypiques accompagnées d'une composante myoclonique déclenchée par la fermeture des yeux . Cette sémiologie des crises et son évolution en deux temps est comparable à la séquence évolutive de l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson . Toutefois, à la différence de celle-ci, l'évolution de l'épilepsie du WHS est souvent bonne puisque, dans la moitié des cas, les crises disparaissent avant l'âge de dix ans. [21]

### *2- l'Électroencéphalogramme*

Chez tous les patients atteints de WHS, épileptiques ou non, deux principaux profils électroencéphalographiques ont été observés :

- 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 centropariétales et pariéto-occipitales ;
- bouffées de pointes rapides dans les régions postérieures. [21]

Des anomalies diffuses et généralisées (activités rythmiques) sont souvent associées à des absences atypiques, les localisations postérieures peuvent être détectées plusieurs années après l'arrêt des crises. [15, 22]

Sgro et Al ont été les premiers à avoir décrit que ces anomalies électroencéphalographiques sont caractéristiques du syndrome de Wolf-Hirschhorn. [23 – 24]

Il existe des similitudes EEG avec celles retrouvées dans le syndrome d'Angelman (délétion du chromosome 15q 11-13) et codant pour des récepteurs GABA<sub>A</sub> suggérant qu'il peut exister un lien pathogénétique impliquant les récepteurs GABA<sub>A</sub>. [23 – 24]

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

### 3- Mouvements stéréotypiques

On retrouve dans 40% des cas, des mouvements stéréotypés tels que, mains parkinsoniennes, mouvements de tête et autres. [15]

### 4- Trouble du sommeil

Les troubles du sommeil sont rarement une problématique mais existent surtout dans les premières années. [15]

## 5- Imagerie

L'anomalie la plus souvent retrouvée est un corps calleux aminci. [14 – 15]

Dans quelques cas il a été décrit une diminution de volume de la substance blanche , une hypoplasie ou une agénésie des lobes postérieurs des hémisphères cérébelleuses.

**Chez notre cas une échographie transfontanellaire a été faite et qui a objectivé une discrète dilatation des ventricules latéraux plus marquée à droite.**

### c. Développement physique

Le retard de croissance est très marqué dans tous les cas avec notamment une petite taille, une prise de poids faible et lente même avec un apport calorique adapté.

Pour suivre le développement physique des patients porteurs du syndrome de Wolf-Hirschhorn il est recommandé d'utiliser des courbes de croissance spécifiques car les courbes de croissance standards sont inapplicables pour ces patients . Ces courbes spécifiques ont été établies récemment entre 0 et 4 ans, basées sur l'étude de 101 enfants porteurs du SWH. [25]

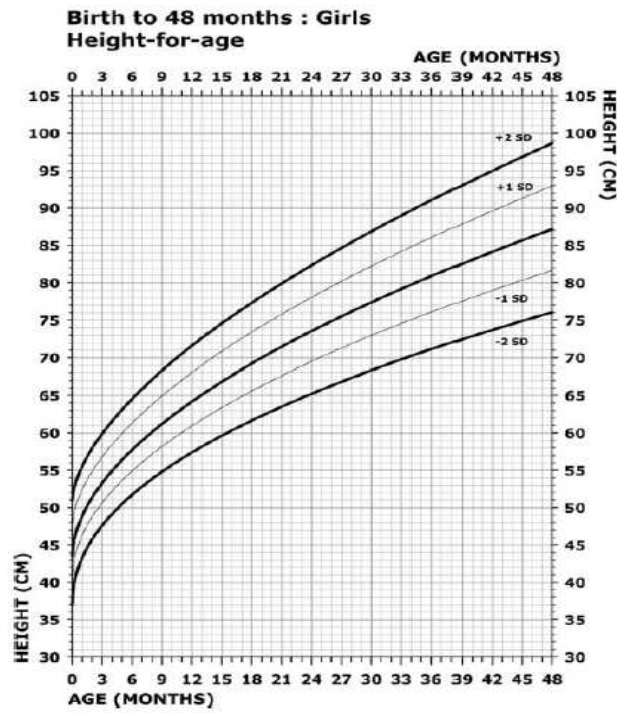


Fig 27a : Courbe de croissance filles atteintes du SWH  
Taille (0 à 4 ans) [10 ic]

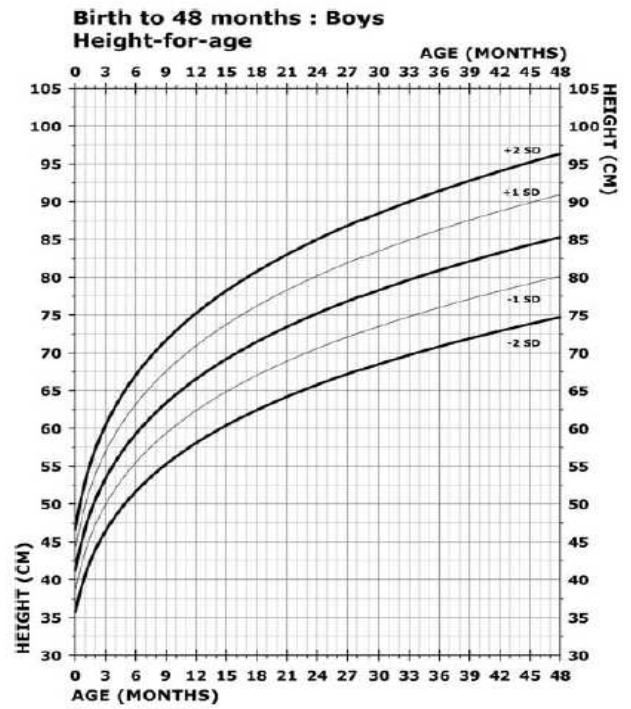


Fig 27b : Courbe de croissance garçons atteints du SWH  
Taille (0 à 4 ans) [10 ic]

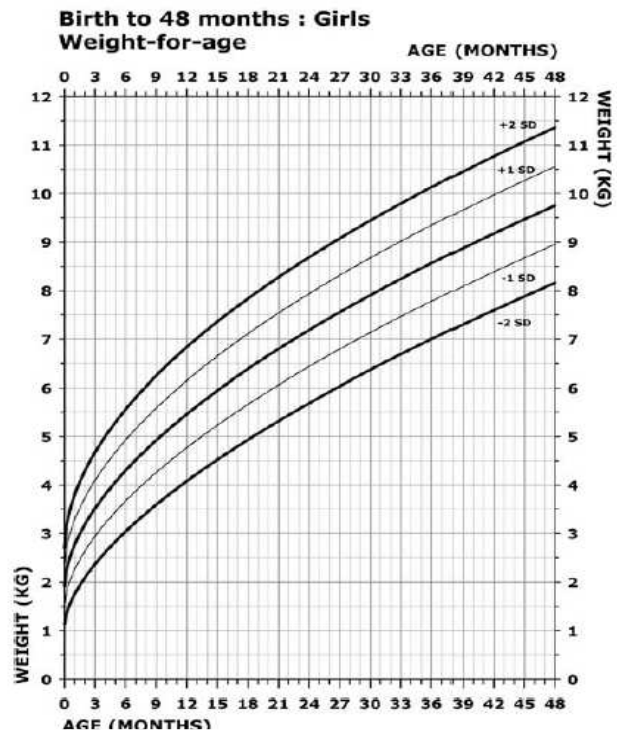


Fig 27c : Courbe de croissance filles porteuses du SWH  
Poids (0 à 4 ans) [10 ic]

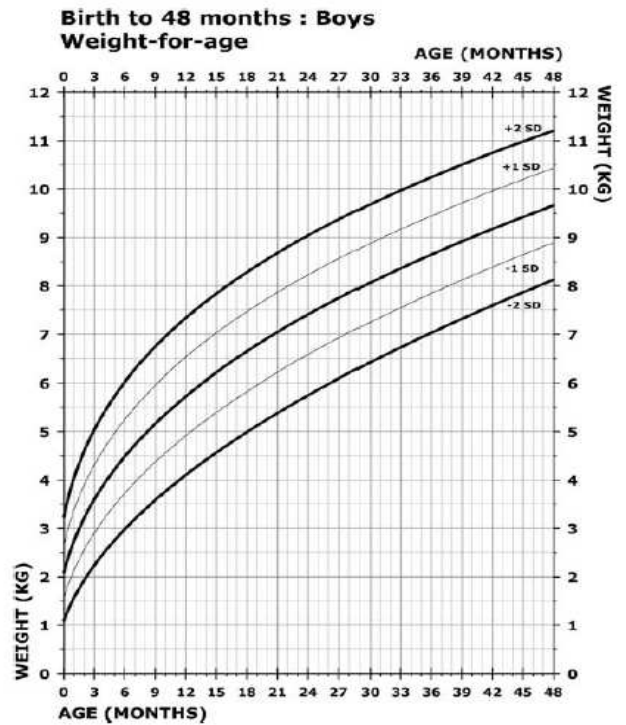


Fig27d : Courbe de croissance garçons porteurs du SWH  
poids (0 à 4 ans) [10 ic]

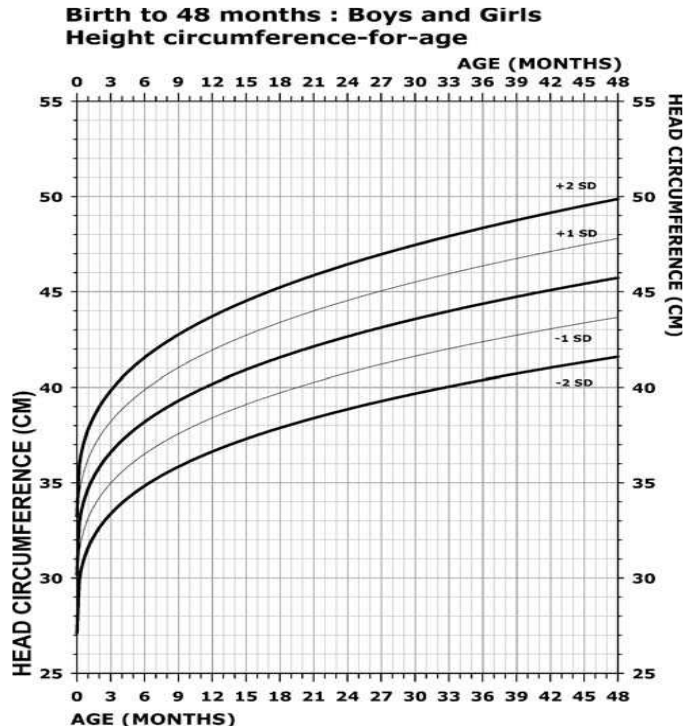


Fig27e : Courbe de croissance  
Périmètre crânien (0 à 4 ans) [10 ic]

garçons et filles porteurs du SWH

#### d. Développement psychomoteur

Les retards du développement mental et de l'acquisition du langage sont habituels dans le syndrome de Wolf-Hirschhorn .

Ils sont souvent décrits comme sévères et s'observent dans 66,6% des cas. Le retard mental est modéré dans 25% des cas et léger dans 8,3% des cas .

[14,15]

L'expression orale est très limitée.

Certains enfants ne disent que quelques syllabes ou balbutient parfois de simples phrases.

La compréhension est limitée à de simples ordres.

L'envie de communiquer des enfants est faible ou inexistante, absence de sourire, de réponse à la mère, absence du regard lors du repas, pas de suivi des yeux et ils réagissent en criant au regard ou à la voie humaine . [ 14, 15]

Cependant la communication s'améliore au fur et à mesure des années , il y a une meilleure gestuelle des enfants diminuant ainsi l'anxiété et l'isolement.

Le contrôle sphinctérien diurne est acquis chez 10,4 % des enfants entre 8 et 14 ans.

45% des enfants acquièrent la marche : dont 27,1% l'acquièrent seuls entre l'âge de 2,5 et 7 ans et 18,7 % avec une aide entre 2 et 12 ans. [14]

Entre 4 et 12 ans, 10,4 % des enfants mangent seuls tandis que entre 8 et 14 ans 18,7% nécessitent une aide.

18,7% des patients ne s'habillent pas seuls.

18,7% réalisent des tâches ménagères telle que mettre la table . [14]

L'écriture se limite chez la plupart des patients à des griffonnages.

#### **e. Déficit immunitaire**

Sur une étude portant sur 13 enfants , 9 présentaient un déficit d'anticorps soit 69% .

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

L'immunité cellulaire semblait normale .

Ceci suggère la présence d'un gène régulateur sur la zone critique et affectant le système immunitaire humoral. [26]

**Notre patiente a été perdue de vue , nous n'avons et on a aucune idée ni sur son développement physique et psychomoteur.**

## IV-5-1-2 Cytogénétique

### - Les délétions:

Le syndrome de Wolf-Hirschhorn est dû à une délétion localisée sur la partie distale du bras court du chromosome 4.

Par les techniques standard de cytogénétique, on ne détecte que 50,5 % des cas et 49,5 % des patients nécessitent des techniques de haute résolution en bande (> 550 bandes) ou une FISH pour confirmer le diagnostic. [5]



**Figure 28 : Caryotype en bandes G montrant une délétion partielle du bras court du chromosome 4 [46, XY, del 4p] [18 ic]**

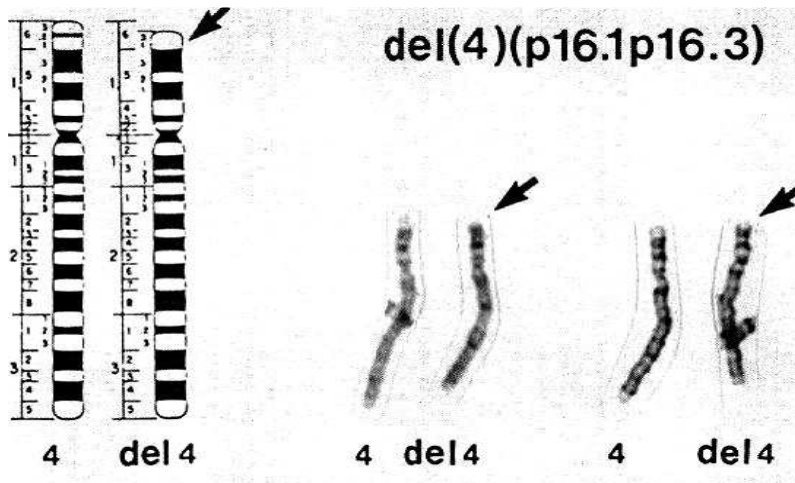
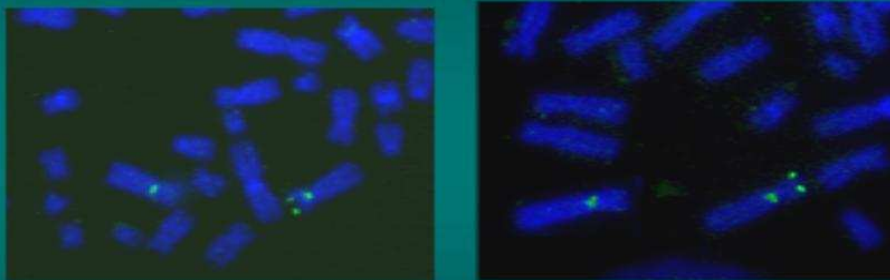


Figure 29 : Caryotype partiel en bandes G montrant une délétion partielle du bras court du chromosome 4 exactement les régions 16.1 et 16.3 [19 ic]

## *SWH : les délétions critiques*



La sonde 190b4 (à gauche) et la sonde 184d6 (à droite) sont délétées dans un chromosome 4 . les deux sondes identifient la région critique du SWH en 4p16 .3

Fig30 : Mise en évidence d'une délétion 4p 16.3 par technique FISH [20 ic]

Dans plusieurs études dans lesquelles ont été utilisées des sondes d'ADN , il a été démontré que dans la majorité des cas les délétions de novo provenaient du père. [27, 12]

Les délétions de novo représentent 90% des patients porteurs du syndrome de Wolf-Hirschhorn. [28, 29]

Parallèlement, on retrouve des statistiques équivalentes dans le syndrome du cri chat ( délétion 5p-). [12]

Beaucoup d'études ont montré que la taille de la délétion n'était pas corrélée à la sévérité des manifestations cliniques mais ceci est régulièrement contredit.

Initialement, les patients dont la délétion était visible par la technique génétique standard portaient le phénotype classique et il en était de même pour ceux qui avaient une microdélétion détectable seulement par FISH.

Récemment, des investigations avec établissement d'un score de sévérité ont été faites montrant que les patients porteurs d'une délétion visible par les techniques standards étaient plus sérieusement atteints que ceux où la FISH fut nécessaire.

[30]

**Chez notre cas le diagnostic a été posé grâce au caryotype standard établi en utilisant la technique en bandes G; qui a objectivé une délétion de la partie distale du bras court du chromosome 4, probablement la bande 4p14 .**

- Les translocations :

Le taux de translocation familiale chez les patients porteurs du syndrome de Wolf-Hirschhorn est de 10 % . [28 ; 29]

Dans près des  $\frac{2}{3}$  des cas de translocation, on retrouve le réarrangement chez la mère. [31]

Dans les translocations non équilibrées, les parents ont un grand risque d'avoir un autre enfant qui soit porteur d'une monosomie ou d'une trisomie 4p ceci dépendant de la ségrégation chromosomique .

Chez les enfants atteints d'un 4p-, il est donc important de rechercher chez les parents la possibilité d'une translocation.

Avec l'amélioration des techniques d'hybridation , il a été décrit des translocations cryptiques ; la vigilance est donc de mise. [32]

Dans la littérature, on retrouve des translocations entre divers chromosomes, le chromosome 4, le chromosome 21, et parfois associées à d'autres anomalies génétiques mais le morphotype et les anomalies cliniques associées se retrouvent tout de même . [31 , 18]

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

### IV-5-1-3 Biologie moléculaire (gènes candidats)

La région critique du syndrome de Wolf-Hirschhorn :

La complexité et l'expression variable de ce syndrome laisse penser que ce trouble est un syndrome de gènes contiguës avec un nombre encore indéfini de gènes contribuant au phénotype.

La région critique est définie par la région minimum délétée responsable du syndrome de Wolf-Hirschhorn.

En 1997, la délétion moléculaire minimum donnant ce syndrome était localisée entre D4S166 et D4S3327 (cosmid 190b4) correspondant à 165 kilobases. [33]

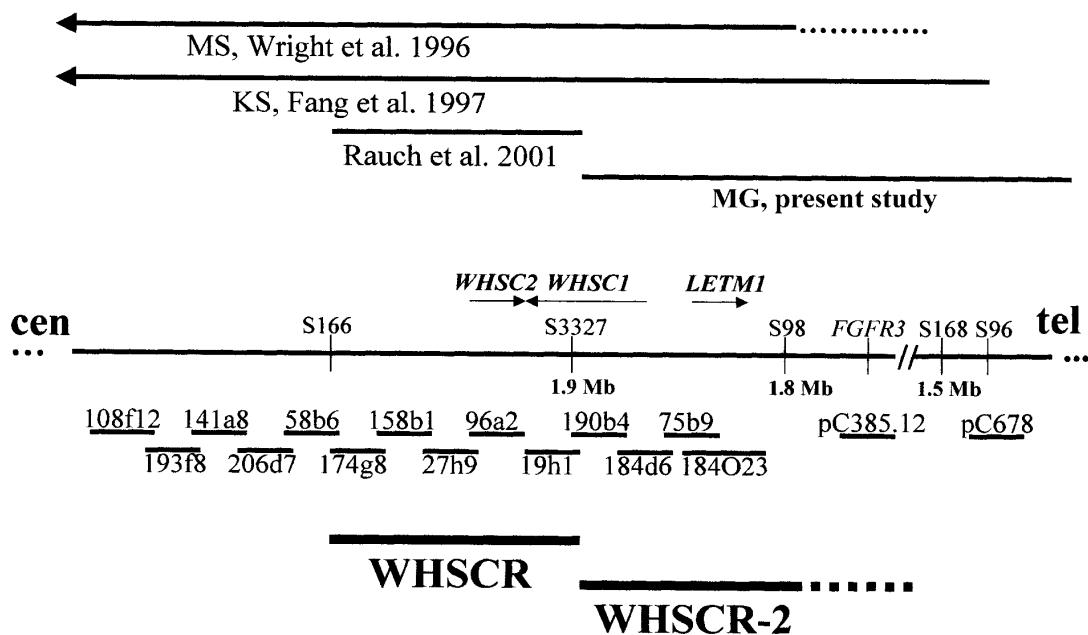


Fig 31 : L'organisation génomique de la région de WHS dans le bras court du chromosome 4 (4p16.3) [21 ic]

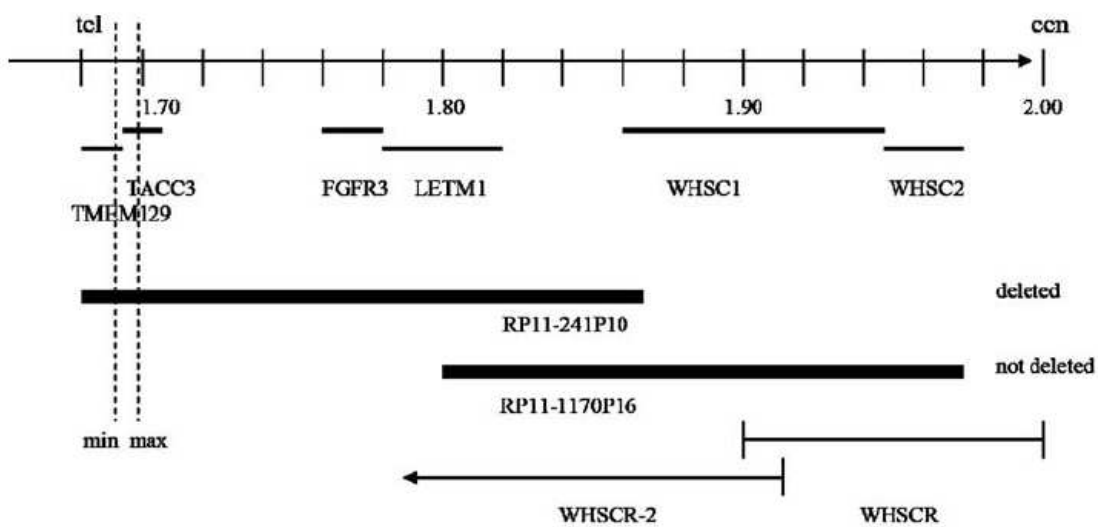
**a. Gènes candidats :**

Actuellement , 2 gènes sont totalement ou partiellement identifiés dans la région WHSCR(Wolf Hirschhorn syndrome critical region )

Premier gène : le WHSC 1 composé de 25 exons localisé entre HFBEP10 (sonde cDNA clone ) et 194164 (sonde ) de 8 kb et la transcription va du télomère au centromère. [34, 35]

Deuxième gène : le WHSC 2 composé de 11 exons de 26.2 kb et la transcription va du centromère au télomère. [35]

la délétion hémizygote du gène WHSC1 est considérée comme la cause des caractéristiques faciales du SWH par contre la fonction du gène WHSC 2 reste à déterminer.[36]

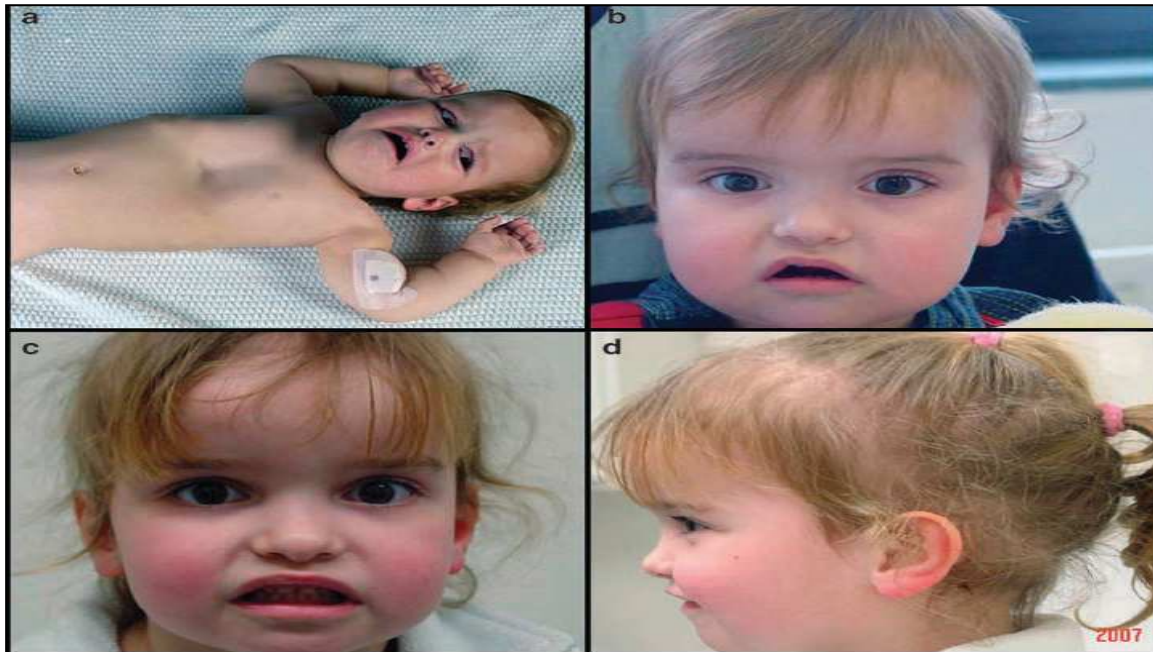


**Fig 32 : carte génomique de la région distale du 4p montrant l'emplacement des régions critiques de Wolf-Hirschhorn (WHSCR et WHSCR-2) [22 ic]**

Une description récente de deux patients qui présentaient des traits du visage du syndrome de Wolf-Hirschhorn avec à la caryotype des délétions avec des points d'arrêt à proximité ou l'intérieur de la partie distale de la région critique "2" du SWH (WHSCR-2), excluant ainsi le gène WHSC1 suggère que d'autres gènes, en plus WHSC1, sont responsables des caractéristiques faciales du phénotype de WHS. [36] (Fig 33 b ; 33 c ; 33 d)

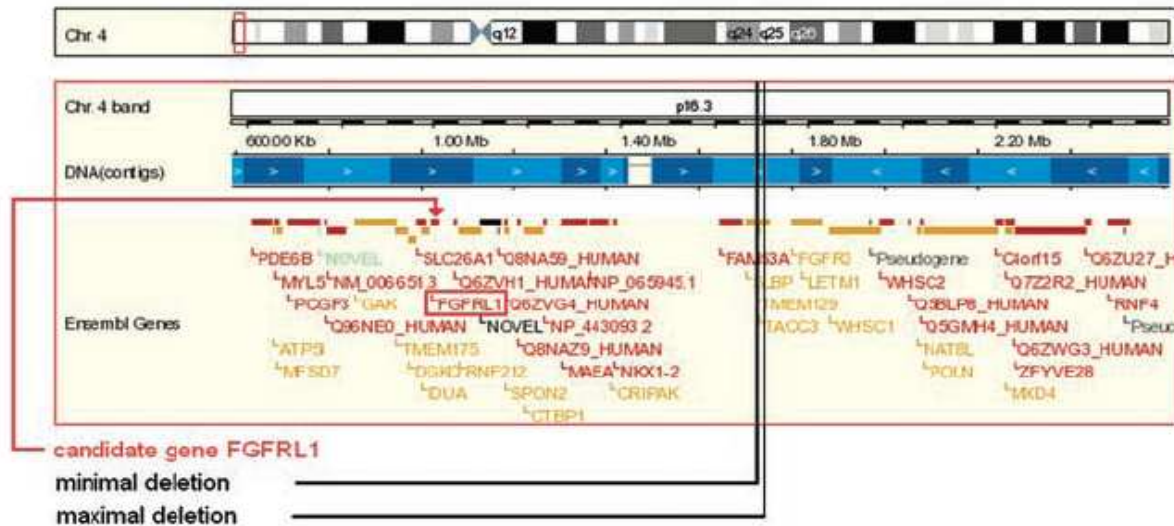
Ds le même article, les auteurs ont rapporté le cas d'un patient avec un retard de développement et plusieurs caractéristiques faciales rappelant le syndrome de Wolf-Hirschhorn et qui présentait une délétion terminale 4p16.3 de 1.691Mb minimale et 1.698 Mb maximale. (Fig 33 a )

Cette délétion contenait le gène FGFR1, mais ne comprenait pas le gène WHSC1. En tenant compte de son profil d'expression et son implication dans la formation des os et du cartilage au cours du développement embryonnaire, le gène FGFR1 représente un gène candidat possible pour une partie des caractéristiques du visage des patients porteurs du syndrome de Wolf-Hirschhorn avec délétion 4p16.3. [36] (Fig 34 )



**Fig 33 : Photos des enfants qui présentent des traits du visage du SWH avec au caryotype des délétions 4p16.3 excluant le gène WHSC1 [22 ic]**

- (a) les coins tombants de la bouche et le philtrum court sont bien vus (1,9 ans),
- (b) les grands yeux et le philtrum court sont bien vus (2 ans),
- (c et d) le phitrum court est bien vu (4,4 ans).



**Fig 34: Cartographie génomique de la région 4p16 montrant l'emplacement du gène FGFRL1 [ 22 ic]**

***b. Corrélation phénotype génotype***

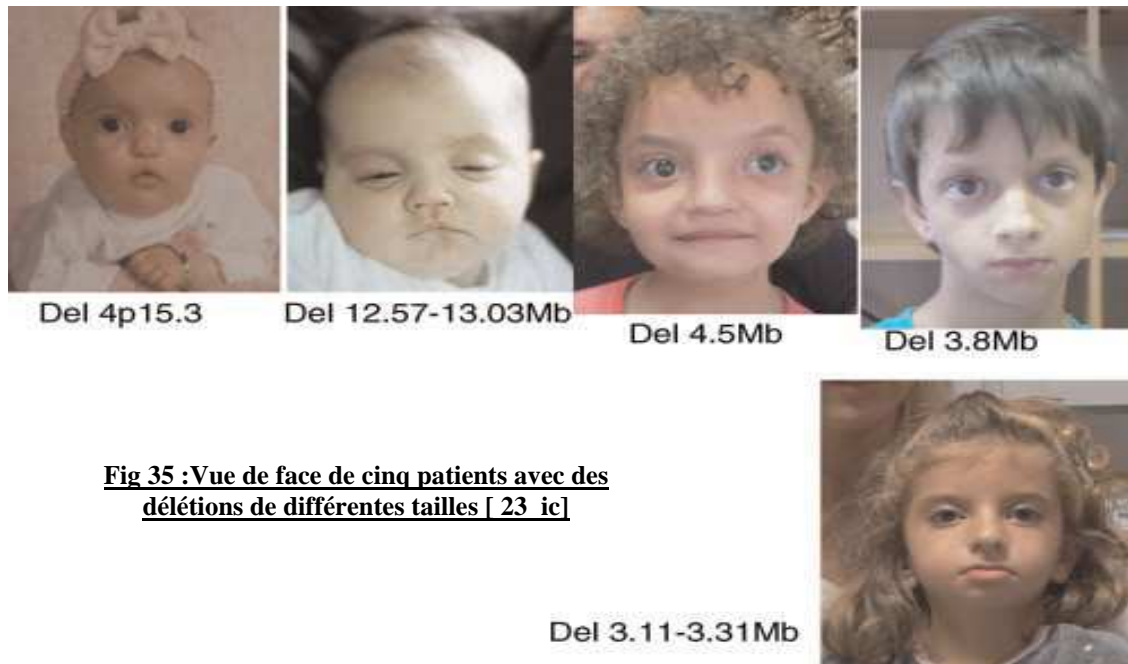
Pour certains auteurs, il n'y a pas de corrélation entre la taille de la délétion et la sévérité du phénotype .

On retrouve parfois des patients porteurs d'une délétion submicroscopique ayant un profond retard mental et inversement , des patients avec une large délétion détectée par techniques génétiques standards déterminant un retard mental modéré ou moyen.

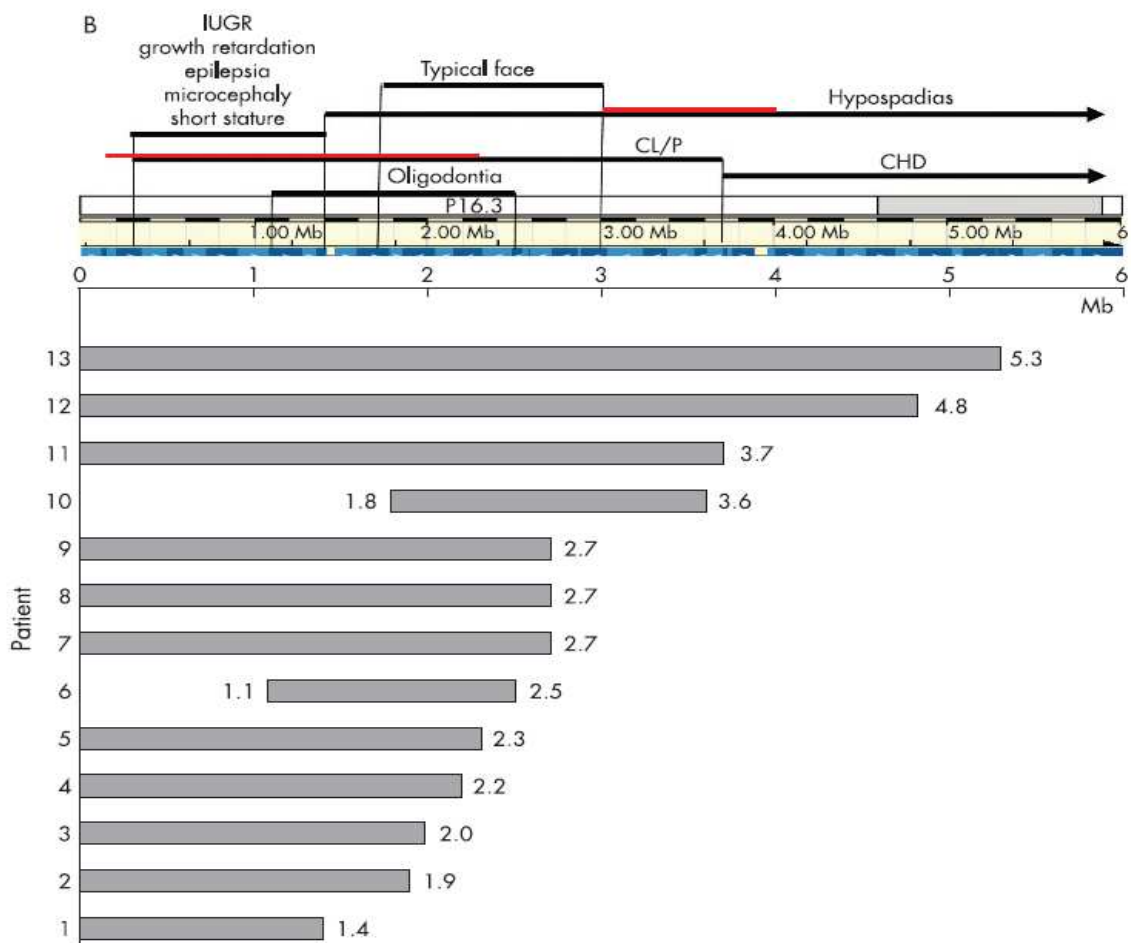
D'autres facteurs génétiques à découvrir peuvent affecter le phénotype et des méthodes de comparaisons phénotypiques standards doivent être utilisées pour réaliser des études fiables (techniques anthropométriques).

Cependant une étude montre que les malformations majeurs ( atteinte cardiaque, fissure labiale et fente palatine) sont présentes chez les patients porteurs d'une large délétion ( > 10Mb ) . les patients porteurs d'une petite délétion ont un meilleur développement (absence de malformations ). Mais dans cette étude , le nombre de patients porteurs d'une petite délétion (4) est trop faible pour être statistiquement significative . [28, 30]

Une autre étude faite sur 87 patients a montré que le phénotype facial caractéristique tend à être moins prononcé chez les patients avec une petite délétion. [5]



Dans une étude récente faite sur 13 patients porteurs de WHS avec des délétions submicroscopiques les chercheurs ont pu identifier et étudier l'emplacement des gènes causants une microcéphalie, le retard de croissance intra-utérin et le retard de croissance postnatal entre 0,3 et 1,4 Mb et préciser les régions causantes des anomalies cardiaques congénitales, une fente labiale et/ou palatine, une oligodontie, et un hypospadias.[37]



***Fig36 : Les résultats des délétions détectées chez 13 patients porteurs de WHS avec délétions submicroscopiques [12 ic]***

Les barres grises indiquent la taille des délétions.

Les barres noires indiquent l'emplacement des régions candidates pour chaque caractéristique phénotypique.

Les barres rouges indiquent les endroits de la région critique de l'hypospadias et de la fente labiale ou palatine définie par Estabrooks et al [38]

CHD (Congenital heart defects) : Maladies cardiaques congénitales

CL /P (Cleft lip/palate) : fente labiale et/ou palatine

## IV-5-2 Diagnostic anténatal :

Le diagnostic in-utéro donc prénatal est extrêmement difficile en raison des signes non spécifiques, de la rareté de l'affection et de l'absence fréquente de malformations associées visibles à l'échographie .

Les anomalies subtiles à l'échographie peuvent suggérer une anomalie chromosomique.

Le caryotype standard ne peut pas toujours montrer une microdélétion. La technique de bande à haute résolution ainsi que la biologie moléculaire peut aider à confirmer le diagnostic [39].

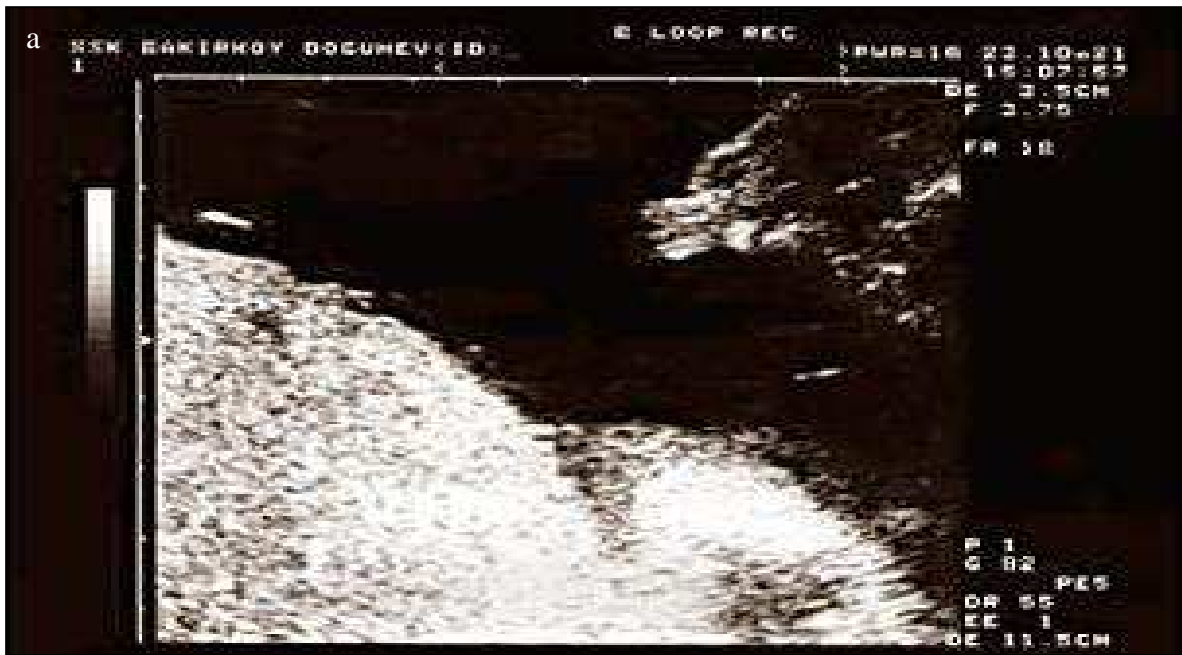
Le dépistage prénatal d'un retard de croissance intra-utérin, d'hypospadias et de pied bot doit faire suspecter le SWH.

Les anomalies fœtales squelettiques et génitales détectées par échographie devraient inciter la recherche d'autres anomalies associées.

Le caryotype standard doit être réalisé chez le fœtus dont le retard de croissance intra utérin est associé à un volume du liquide amniotique qui est normal [39'].

Cependant, il est important de demander une exploration complémentaire par hybridation en fluorescence in situ lorsque le caryotype standard est normal et le retard de croissance intra utérin précoce et symétrique s'accompagne d'un tableau polymalformatif évocateur:

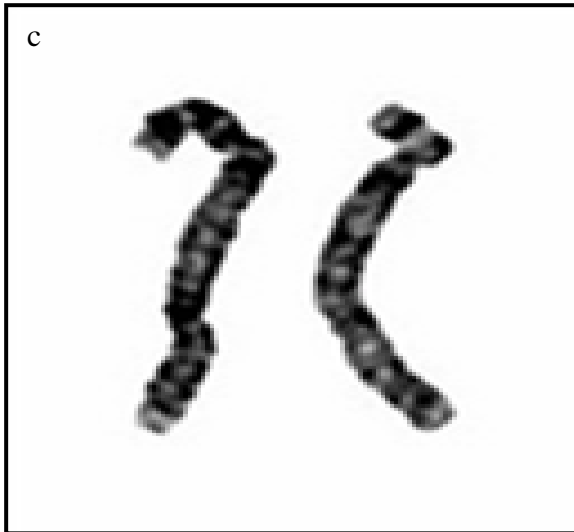
anomalies cérébrales kystiques, faciès particulier , anomalies fœtales squelettiques et génitales, malformations cardiaques, hypoplasie rénale et défaut de fusion de la ligne médiane. [3]



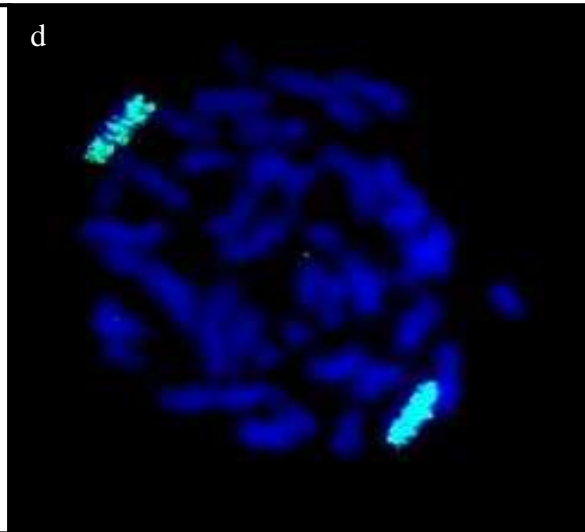
**Figure 37a :** L'aspect échographique des organes génitaux d'un fœtus montrant une partie distale du pénis irrégulière et une cryptorchidie. [15 ic]



**Figure 37b :** Echographie prénatale du même patient montrant une déformation du pied. [15 ic]



**Figure 37c :** Caryotype partiel en bandes G réalisé chez le même foetus montrant une délétion partielle du bras court du chromosome 4 d'où la formule chromosomique : 46, XY, del (4) (p14).



**Figure 37d :** Mise en évidence chez le même foetus d'une délétion de la région 4p15.2 par la technique FISH [15 ic]



**Figure 37e :** Photo du même patient à la naissance, diagnostiqué porteur de WHS en prénatal, qui présente une dysmorphie faciale en casque de guerrier grec, un hypospadias et une déformation du pied (calcanéovalgus). [15 ic]

## *IV-6 Diagnostic différentiel*

### 1- Clinique

Un bon nombre de signes cliniques d'appel sont discrets, inconstants, non spécifiques et se retrouvent dans de nombreux autres syndromes, mais le critère essentiel pour diagnostiquer le phénotype du syndrome de Wolf-Hirschhorn est l'apparence crânio-faciale. [38]

Une collaboration étroite entre obstétricien, généticien et pédiatre semble la clef d'un diagnostic précoce.

### Le syndrome de Pitt-Rogers-Danks .

En 1984, Pitt D.G , Rogers J.G et Danks D.M décrivent 4 cas cliniques dont deux soeurs avec un syndrome caractérisé cliniquement par :

- Un retard de croissance pré et post natal
- Un retard mental
- Des anomalies faciales (ptosis, hypoplasie du massif facial , philtrum court et plat , bouche large, un nez en forme de bec, une lèvre supérieure courte, un télécanthus ...)
- Une microcéphalie
- Et la présence de convulsion



**Fig 38 : Patients porteurs du syndrome de Pitt-Rogers-Danks [ 24 ic]**

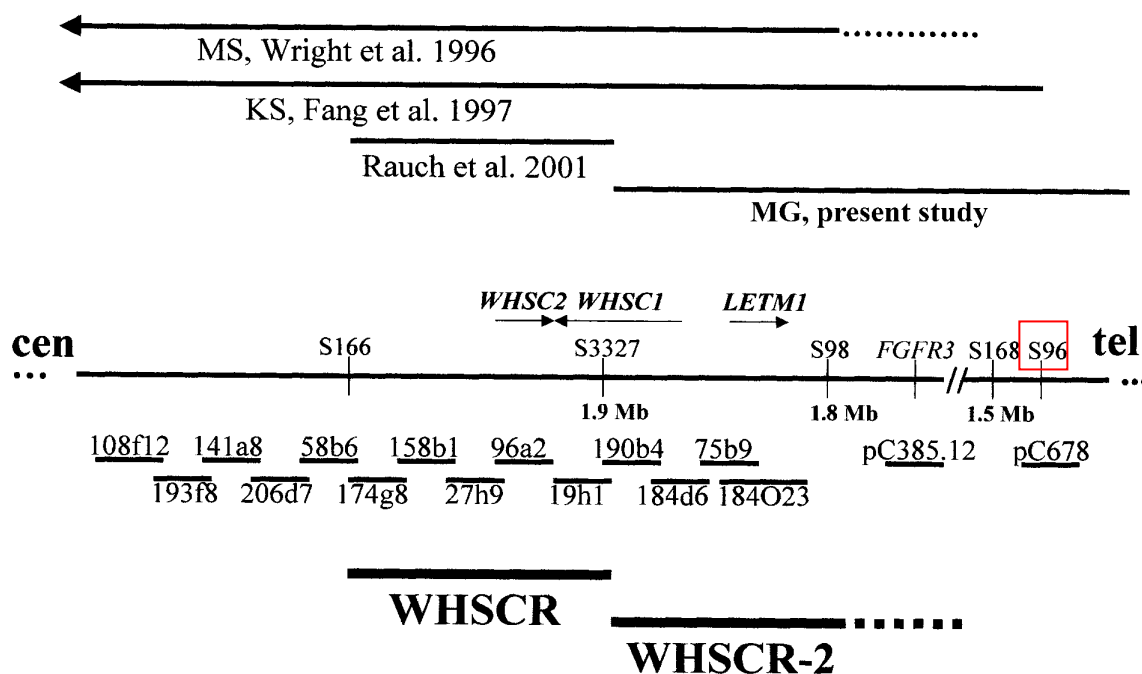
(a, b) patient âgé de 3 mois  
(c,d) patiente âgée de 13ans

La question posée alors est celle d'une possible maladie autosomique récessive après avoir comparé les cas cliniques à de nombreux syndromes déjà répertoriés. Mais le syndrome de Wolf-Hirschhorn n'y figurait pas. [40]  
La ressemblance est tout de même troublante avec le syndrome de Wolf-Hirschhorn .

Ultérieurement certains patients diagnostiqués Pitt-Danks-Rogers syndrom ont été réétudiés avec les nouvelles techniques de FISH et il a été mis en évidence des délétion 4p16-3. [41, 42, 43]

Des études cytogénétiques ont récemment montré que la limite de la région centromérique critique donnant place au syndrome de Pitt-Danks-Rogers est située à 40 kb de celle donnant le syndrome de Wolf-Hirschhorn .

La limite télomérique du syndrome de Pitt-Danks-Rogers est située au niveau de la sonde D4S96 .



***Fig 39 : l'organisation génomique de la région 4p16.3 montrant la limite télomérique du syndrome de Pitt-Danks-Rogers [ 21 ic]***

Ces analogies font évoquer qu'il s'agit du même syndrome et les débats actuels sont très vifs entre les partisans du pour et du contre .

## 2- Cytogénétique

Nous avons vu que les délétions ne sont détectées par les techniques standards que dans 50,5% des cas. [5]

Le diagnostic nécessite une FISH ou des techniques de haute résolution dans 49,5% des cas car les délétions peuvent être de très petites tailles. [5]

Actuellement avec les techniques d'hybridations chromosomiques, lorsque cliniquement le diagnostic de Wolf-Hirschhorn est évoqué il n'y a plus d'obstacle à celui-ci.

Dans les années 60, le syndrome de Wolf-Hirschhorn était fréquemment confondu avec la maladie du « cri du chat » dûe à une délétion du bras court du chromosome 5.

En effet, il était impossible sur un caryotype de distinguer le chromosome 4 et 5 même si cliniquement le tableau de la maladie du « cri du chat » est très différent ( cri aigu du nourrisson, dysmorphie faciale comportant microcéphalie, visage lunaire, hypertélorisme et une arriération mentale profonde ).

Dans les autres anomalies chromosomiques : chromosome en anneau, délétion interstitielle, translocation masquant une délétion, la conservation ou non de la partie 4p16 joue un rôle fondamental dans le pronostic.

Le chromosome en anneau est visualisable sur caryotype standard mais celui-ci peut porter une délétion de la partie 4p16 non visible. La FISH sera alors d'une grande importance.

Dans les délétions interstitielles et les translocations ( pouvant masquer une délétion par ailleurs ), la FISH est le diagnostic de certitude.

## *IV-7 Prise en charge et surveillance médicale*

Les problèmes médicaux essentiels dans le syndrome de Wolf-Hirschhorn sont les convulsions et les difficultés alimentaires. [14, 19]

### *1- Difficultés alimentaires*

La gastrostomie parfois associée à une fundoplication gastro-oesophagienne semble être la meilleure thérapeutique lorsque l'alimentation est compromise . Une étude rapporte que 43,7% des cas étudiés ont subi cette intervention avec des résultats satisfaisants en ce qui concerne la prise de poids et l'état général.

[14]

Les enfants sont plus alertes à l'entourage avec une amélioration également de la motricité. [15]

Cette thérapeutique a comme avantage de protéger les voies aériennes et d'empêcher le reflux gastro-oesophagien.

Cependant, elle est souvent mal vécue aussi bien par les parents que par les intervenants médicaux . [14, 19]

### *2 Les convulsions*

Elles sont difficiles à contrôler surtout chez le nourrisson et l'enfant mais tendent à disparaître avec l'âge à condition d'un traitement adapté.

En raison des épisodes d'absence difficiles à diagnostiquer, il est essentiel de réaliser un enregistrement video-électro-encéphalographique nocturne et diurne chez l'enfant et le nourrisson afin de bien caractériser les types de convulsion . Après la première crise, il semble utile de commencer le traitement par acide-valproïque.

Les absences difficiles à diagnostiquer chez la plupart des enfants semblent bien contrôlées par l'association acide-valproïque et éthosuximide.

La constatation d'un aspect électro-encéphalographique particulier, même en dehors de toutes convulsions et persistant plusieurs années après les crises, indique qu'il est préférable de diminuer progressivement le traitement. [44]

### 3 Anomalies squelettiques

50% des enfants porteurs du syndrome de Wolf-Hirschhorn pourront marcher avec ou sans soutien. [5]

Il est donc important lorsqu'il existe un pied-bot d'intervenir, afin d'améliorer la station debout. Les anomalies squelettiques étant très variables, une prise en charge individuelle avec évaluation biomécanique, kinésithérapie intensive et à l'extrême une chirurgie lorsqu'elle est nécessaire.

Cette approche optimisera les chances des enfants.

### 4- Anomalies cardiaques

Une étude sur 87 patients montre que 50% d'entre eux sont porteurs d'une malformation cardiaque. [5]

Elles sont en général non complexes et facilement diagnostiquées.

Parfois les anomalies septales se ferment seules.

Un examen précis du cœur, est indispensable incluant évidemment

l'auscultation, l'électrocardiogramme et l'échographie cardiaque. [45]

### 5- Anomalies auditives

40% des patients présentent des pertes auditives. [5]

Les otites séreuses sont responsables de surdité à type de transmission.

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

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.

Le diagnostic précoce des troubles de l'audition permettra une meilleure prise en charge de la communication et du langage en particulier.

#### 6- Anomalies de l'appareil urinaire

Ces anomalies ne semblent pas concerner un grand nombre de patients (27%)

[14]

L'étude de la fonction rénale ainsi que la réalisation d'une échographie rénale chez ces enfants sont nécessaires.

Certains auteurs ont décrit une haute incidence du reflux vésico-urétéral chez ces enfants, des reins silencieux et parfois des hypertrophies vésicales. [46]

La responsabilité d'un gène de la zone critique est à étudier.

#### 7- Anomalies oculaires [47, 48, 49]

Parmi les anomalies oculaires observées chez ces patients il y a les colobomes iriens, les colobomes du nerf optique, les kystes oculaires, les ptosis, les strabismes, les obstructions lacrymo-nasales, les orbites peu profondes, l'épicanthus, les colobomes de la paupière supérieure, les anomalies de la papille optique, les microcornées et les hypertélorismes.

Une consultation spécialisée est indispensable.

#### 8- Anomalies du système immunitaire

Les anomalies déjà décrites expliquent pourquoi ces enfants présentent des infections de l'appareil respiratoire et des otites moyennes récurrentes.

Il est donc important de les protéger par un programme de vaccination élargi.

[26]

#### 9- Anomalies psychomotrices

Le profond retard mental souvent décrit dans la littérature n'est pas aussi constant.

Dans certaines études [14], on retrouve des statistiques très différentes :

33,3 % ont un déficit cognitif moyen ou modéré.

6,4 % prononcent des phases simples .

Dans le reste des cas , la communication semble satisfaisante.

Ceci indique qu'il est possible d'enseigner à ces enfants le langage des signes ce qui n'empêchera pas l'apparition du langage oral.

Les améliorations sont lentes mais constantes et ces enfants doivent être intégrés dans des programmes de développement moteur , cognitif , social et de communication à l'intérieur de structures adaptées.

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



**Fig 40 : Enfants intégrés dans des programmes de développement moteur , cognitif , social et de communication à l'intérieur de structures adaptées. [ 20 ic]**

### *10- Espérance de vie*

1/3 des enfants meurent pendant l'enfance selon certaines études, s'agit il d'une surestimation ? [38]

Les causes de décès sont habituellement : les anomalies cardiaques, les pneumopathies d'inhalation, les infections, les crises convulsives. [38]

Pour les survivants, la durée de vie semble similaire à la population générale.

Dans la littérature, on retrouve au moins 8 cas qui ont plus de 20 ans. [38]

## **Fréquence des principales anomalies retrouvées dans le syndrome de Wolf-Hirschhorn**

### **Supérieures à 75 %**

- Aspect du nez en «casque du guerrier Grec»
- Microcéphalie
- Hypertélorisme
- Sourcils hauts et peu fournis
- Lèvre supérieure courte
- Philtrum court et profond
- Micrognathie
- Retard mental
- Retard de croissance pré et post natal.
- Hypotonie
- Hypotrophie musculaire
- Crises convulsives
- Difficultés alimentaires

### **De 50 à 75 %**

- EEG caractéristique
- Anomalies squelettiques
- Assymétrie crânio-faciale
- Anomalies dentaires
- Ptôsis
- Anomalie du système immunitaire

### **De 25 à 50 %**

- Anomalies cardiaques
- Anomalies auditives
- Anomalies oculaires ou du nerf optique
- Stéréotypies
- Fente palatine ou labiale.
- Anomalies génito- urinaires
- Anomalies cérébrales

### **En dessous de 25%**

- Anomalies pulmonaires , diaphragmatique , oesophagienne, aortique, hépatique.

## *IV-8 Prévention*

L'incidence du syndrome de Wolf-Hirschhorn est de 1 pour 50000 naissances. La difficulté réside non seulement dans la rareté et la gravité de ce syndrome mais aussi dans l'absence de thérapeutique.

Comme nous l'avons vu, la délétion de novo apparaît dans 90 % des cas et une translocation ou un mosaïcisme dans 10 % des cas.

Le diagnostic du syndrome de Wolf-Hirschhorn est essentiellement réalisé après la naissance.

Il est évident qu'il faut déterminer s'il s'agit d'une délétion de novo ou d'une translocation équilibrée afin d'éclairer au mieux les parents lors du conseil génétique.

Dans les cas où la délétion est de novo, les parents devront être rassurés en ce qui concerne l'espoir d'avoir d'autres enfants en bonne santé, le risque de récurrence sera le même que dans la population générale.

Dans les cas de remaniements parentaux équilibrés, la récurrence du syndrome de Wolf-Hirschhorn est donc possible et les parents devront être informés du risque.

# CONCLUSION

## *Conclusion:*

- Le syndrome de Wolf Hirschhorn est dû à une délétion partielle du bras court du chromosome 4p touchant la région 4p16.3 entraînant un faciès en casque de guerrier grec caractéristique, un retard de croissance intra-utérin et un syndrome polymalformatif.
- L'incidence de ce syndrome est de 1 pour 50000 naissances.
- L'amélioration des techniques à travers le monde de diagnostic génétique a permis de recenser plus de deux cents cas et d'établir une corrélation entre le génotype et le phénotype.
- Le diagnostic prénatal est extrêmement difficile en raison de la non spécificité des signes échographiques et la rareté de la pathologie.
- Il est primordial de déterminer s'il s'agit d'une délétion de novo ou d'une translocation équilibrée pour le conseil génétique.
- Les délétions représentent 90% des cas et les translocations 10% des cas.
- De plus, la connaissance du diagnostic permet une meilleure prise en charge des enfants nés à terme, chose qui essayera de faire baisser le taux de mortalité qui est de 34% à 2 ans .

# RESUMES

## *Résumé :*

**Mots clés :** Wolf-Hirschhorn, délétion 4p16.3, casque de guerrier grec

le syndrome de Wolf-Hirschhorn est dû à une délétion partielle du bras court du chromosome 4 et plus précisément de la région 4p 16-3.

Ce syndrome se caractérise par un retard de croissance pré et post natal, un retard psychomoteur sévère, une dysmorphie particulière associant hypertélorisme , philtrum court et absence d'ensellure nasale faisant évoquer «un casque de guerrier grec»

L'incidence de ce syndrome est de 1 pour 50000 naissances en , donc très rare. Le diagnostic prénatal est extrêmement difficile en raison de la non spécificité des signes échographiques et la rareté de la pathologie.

Le diagnostic est essentiellement fait en post natal devant un morphotype évocateur, la présence d'un retard psychomoteur sévère, des convulsions et le retard de croissance pré et post natal sévère.

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

Les délétions représentent 90% des cas et les translocations 10% des cas.

La complexité et l'expression variable de ce syndrome laissent penser que ce trouble est un syndrome des gènes contigus avec un nombre encore indéfini de gènes contribuant au phénotype.

La délétion moléculaire minimale donnant ce syndrome était localisée entre D4S166 et D4S3327 correspondant à 165 kilobases.

Actuellement, 2 gènes (WHSC 1 et 2) sont totalement ou partiellement identifiés dans la région du WHSCR mais dont la fonction reste à déterminer

## *Summary*

**Key words:** Wolf-Hirschhorn, deletion 4p16.3, Greek warrior helmet

the Wolf-Hirschhorn syndrome is caused by a partial deletion of the short arm of chromosome 4 , exactly the region 4p 16-3.

This syndrome is characterized by a severe stunted pre and post natal, severe psychomotor retardation, a particular dysmorphism combining hypertelorism, short philtrum and absence of nasal bridge evoking “Greek warrior helmet ”

The incidence of this syndrome is 1 per 50000 births , so very rare, approximate 15 cases per year.

Prenatal diagnosis is extremely difficult because of the unspecific sonographic signs and the rarity of the disease.

The diagnosis is made essentially in post-natal with a suggestive morphotype, the presence of severe psychomotor retardation, convulsions and severe growth retardation pre and post natal.

It is important to determine if the deletion is a novo deletion or balanced translocation for genetic counseling.

Deletions account for 90% of cases and translocations account for 10% of them

The complexity and variable expression of this syndrome suggest that this disorder is a syndrome of contiguous genes with an undefined number of genes that contribute to the phenotype.

The minimal molecular deletion giving this syndrome was localized between D4S166 and D4S3327 corresponding to 165 kilo bases.

Currently, two genes (WHSC 1 and 2) are fully or partially identified in the region WHSCR but their function is not yet determined

## ملخص

الكلمات الأساسية: وولف هيرشهورن، فقدان للمنطقة 16-3 من الذراع القصير للصبغي 4 ، خوذة المحارب اليوناني

يرجع سبب متلازمة وولف هيرشهورن إلى فقدان جزئي للذراع القصير للصبغي 4 وبشكل أكثر تحديدا فقدان للمنطقة 16-3 من الذراع القصير للصبغي 4

ويتميز هذا التناذر بتوقف حاد للنمو قبل وبعد الولادة ، والتخلف العقلي الشديد ، ولا سيما تشوه للوجه يجمع الفرط و النثرة القصيرة و غياب جسر الأنف يجعل شكله يشبه " خوذة المحارب اليوناني".

نسبة حدوث هذه المتلازمة هي 1 لكل 50000 مولود ، وذلك نادر جدا ، نحو 15 حالة سنويا.

التشخيص قبل الولادة هو في غاية الصعوبة بسبب غياب علامات محددة بالفحص بالصدى وندرة هذا المرض.

يتم التشخيص غالبا بعد الولادة بالنظر للمورفلوجيا الموحية ووجود تخلف عقلي شديد ونوبات الصرع وتأخر النمو الحاد قبل وبعد الولادة.

ومن المهم جدا تحديد ما إذا كان فقدان الجزئي للذراع القصير للصبغي 4 حدث ابتداء أو نتيجة إزفاء متوازن من أجل تقديم المشورة الوراثية.

تمثل حالات فقدان ابتداء 90 ٪ في حين تمثل حالات الإزفاء 10 ٪ من الحالات.

التعبير المتغير لهذه المتلازمة وشدة تعقيدها يشير إلى أن هذا الاضطراب هو تناذر لجينات متجاورة مع وجود عدد غير معروف من الجينات تساهم في النمط الظاهري.

تم تحديد أدنى جزيئية مفقودة يمكنها إعطاء هذه المتلازمة ما بين 4س166 و 4س3327 الموافق لـ 165 كيلو قواعد.

وفي الوقت الراهن، تم التعرف بشكل كلي أو جزئي على جينين هما ( WHSC 1 و 2) في المنطقة WHSC ولكن لم يتم تحديد وظيفتها بعد.

# BIBLIOGRAPHIE

## *BIBLIOGRAPHIE :*

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

Anomalies chromosomiques

EMC

2- Gandelman KY, Gibson L, Meyn MS, Yang-Feng TL. Molecular definition of the smallest region of overlap in the Wolf-Hirschhorn syndrome.

*Am J Hum Genet* 1992;**51**:571-8.

3- Magri, Schwetterle, Cousin, Oyono

DIAGNOSTIC ANTÉNATAL DU SYNDROME DE WOLF HIRSCHHORN.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction

Vol 33, N° 4 - juin 2004

4- G.Boog , M.Collet, A.Bongain, C.Le Vaillant , B, Benoit, N. Winner,

P.F.Dupré, P.Parent , C.Trastour

Les signes échographiques évoquant un syndrome de Wolf-Hirschhorn (4P-) dans le cadre des retards de croissance précoces

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction

Vol 33, N° 1 - cahier 1- 2004 ( 71 - 72 )

5- AGATINO BATTAGLIA, TIZIANA FILIPPI, AND JOHN 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)

6- KURT HIRSCHHORN  
A Short History of the Initial Discovery of the Wolf–Hirschhorn Syndrome  
American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)  
148C:244–245 (2008)

7- Marc Bogard ; Jérôme Lamoril :  
Biologie Moléculaire en Biologie Clinique  
I. Méthode  
Collection OPTION BIO 1998

8- Tom Strachan ; Andrew P .Reed :  
Génétique moléculaire humaine  
Médecine Science Flammarion ; 1998

9- M. Harry:  
Génétique Moléculaire et Evolution  
Maloine , 2001

10- J. Etienne :

Biochimie , Génétique , Biologie Moléculaire

Abrégés Masson, Paris 2001

11- G.Boog , M.Collet, A.Bongain, C.Le Vaillant , B, Benoit, N. Winner,  
P.F.Dupré, P.Parent , C.Trastour

Le syndrome de WOLF HIRSCHHORN (4p-) : une cause de faux négatif du  
caryotype standard en cas de retard de croissance intra-utérin

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction

Vol 32, N° 3, cahier 1, 2003 ( p 283)

12- Dallapiccola. B , Mandich.P , Bellone E, Selicarni .A , Mokia . V

Parental origin of chromosome 4p deletion in Wolf-Hirschhorn Syndrome

Am J Med Genet 1993 ; 47 : 921 – 924

13- De Grouchy J, Turleau C :

Monosomie 4P.

Atlas des maladies chromosomiques.

Expansion scientifique française, Paris 1981 : 56-61

14- Agatino Battaglia , John C.Carey

Update on the clinical features and natural history of the Wolf-Hirschhorn  
syndrome : Experience with 48 cases

Am J Hum Genet 2000; 6 : 1027

15- Agatino Battaglia , John C.Carey, Tracy J.Right :

Advances in pediatrics.

Vol 48; chap 3; 82

16- Silviu Grisaru , Lan J Ramage , Norman D Rosenblum :

Vesicoureteric reflux associated with renal dysplasia in the Wolf-Hirschhorn syndrome.

Pediatr Nephrol 2000 ; 14 :146-148

17- Michael Bamshad , Janis .R.O'Quinn and John C.Carey

Wolf-Hirschhorn syndrome and split hand malformation.

Am J Med Genet 1998 ;75 : 351-354

18- Breen GH

Taurodontisme , an unreported dental finding in Wolf-Hirschhorn (4p-) Syndrome

J Dent Chil 1990 ; 65 : 344 – 345

19- Agatino Battaglia , John C.Carey , Cederholm P, Viskochil D , Brothornan A, Galanso C et al:

Natural history of Wolf-Hirschhorn syndrome: Experience with 15 cases.

Pediatrics 1999 ; 103: 830-836

20- Marci M. Lesperance , keneth.M , keneth.N:

Otologic Manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome.

Arch Otolarygol Head Neck Surg Feb 1998 ; vol 124

21- N. Bahi-Buisson , D.Ville , M. Eisermann , P. Plouin ,A. Kaminska , C. Chiron

L'épilepsie dans les aberrations chromosomiques

Epilepsy in chromosome aberrations

Archives de pédiatrie 12 (2005) 449–458

22- Battaglia A , Carey JC , Thompson JA

EEG studies in the Wolf–Hirschhorn syndrome

Electroencephal Clin Neurophysiol 1996; 99:324

23- Vincenzo Sgro, Enrica Riva, M P Canevini, tVito Colamaria, A Rottoli  
Lorella Minotti, R Canger, and B Dalla Bernardina

4p - Syndrome: A Chromosomal Disorder Associated with a Particular EEG  
Pattern

*Epilepsia*, 36( 12): 1206-1 2 14, 1995

24- A.Zankl , MC Addor, M.Maeder-Ingvar , D.Schorderet:

A characteristic EEG pattern in 4p-syndrome : case report and review of the  
literature.

Eur J Hum Genet 2001 ; 160 : 123-127

25- 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

26- Jean hanley-lopez, laurel L. Estabrooks, Richard Stiehm:

Antibody deficiency in Wolf-Hirschhorn syndrome.

The Journal of Pédiatrics July 1998; 131 (1) : 141-143

27- R Tupler, L Bortotto, E M Bühler, M Alkan, N J Malik, N Bösch-Al Jadooa,  
L Memo and P Maraschio

Paternal origin of the de novo deleted chromosome 4 in Wolf-Hirschhorn syndrome.

*J. Med. Genet.* 1992;29;53-55

28- Wieczorek D, Krause M , Majewski F, Albrecht B , Horn D, Riess O et al :

Effet of the size of the deletion and clinical manifestation in the Wolf-Hirschhorn syndrome : Analysis of 13 patients with a novo deletion.

*Eur J Hum Genet* 2000; 8 : 519-526

29- Lurie IW , Lazjuk GI , Ussova YI et al:

The Wolf-Hirschhorn syndrome

*Clin Genet* 1980 ; 17 : 375-384

30- Zollino M, Di Stefano C, Zempino G, Mastroiacovo P , Wright T, Sorque G et al:

Genotype-Phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf-Hirschhorn syndrome.

*Am J Med Genet* 2000 ; 8 : 519-526

31- Bauer K, Howard-Peebles PN, Keele D, Fridmen JM

Wolf-Hirschhorn syndrome owing to 1:3 segregation of a maternal 4;21 translocation

Am J Med Genet 1985 ; 21 : 351 – 356

32- E Reid, N Morrison, L Barron, E Boyd, A Cooke, D Fielding and J L Tolmie

Familial Wolf-Hirschhorn syndrome resulting from a cryptic translocation: a clinical and molecular study.

*J. Med. Genet.* 1996;33;197-202

33- 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

34- Ingrid Stec, Tracy J. Wright, Gert-Jan B. van Ommen, Piet Boer, Arie van Haeringen, Antoon F. M. Moorman, Michael R. Altherr and Johan Dunnen

WHSC1, a 90 kb SET domain-containing gene, expressed in early development and homologous to a Drosophila dysmorphia gene maps in the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region and is fused to IgH in t(4;14) multiple myeloma

*Human Molecular Genetics*, 1998, Vol. 7, No. 7 1071–1082

35- Wrigth TJ , Costa JL, Naranjo C, West PF , Alther MR :

Comparative analysis of a novel gene from Wolf-Hirschhorn/Pitt-Rogers-Danks Syndrome critical region.

Genomics 1999 ; 59 : 203-212

36- Hannelie Engbers, Jasper J van der Smagt, Ruben van 't Slot, Joris R Vermeesch, Ron Hochstenbach and Martin Poot

Wolf–Hirschhorn syndrome facial dysmorphic features in a patient with a terminal 4p16.3 deletion telomeric to the WHSCR and WHSCR 2 regions  
*European Journal of Human Genetics* (2009) 17, 129 – 132

37- N M C Maas, G Van Buggenhout, F Hannes, B Thienpont, D Sanlaville, K Kok, Midro, J Andrieux, B-M Anderlid, J Schoumans, R Hordijk, K Devriendt, J-P Fryns and J R Vermeesch

Genotype\_phenotype correlation in 21 patients with Wolf\_Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH)  
*Med. Genet.* 2008;45;71-80

38- Estabrooks LL, Raybreg W, Hayden MR, Ledbetter DH

Symmary of the 1993 ASHG ancillary meeting ‘‘Recent research on Chromosome 4p Syndrome and genes’’  
*Am J Med Genet* 1995; 55 : 453-458

39 – De Keersmaecker B, Albert M, Hillion Y and Ville Y

Prenatal diagnosis of brain abnormalities in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome.  
*Prenat Diagn* 2002, **22**:366-70

39' - Halil Aslan, Nilay Karaca, Seher Basaran, Hayri Ermis and Yavuz Ceylan1

Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-) in association with congenital hypospadias and foot deformity  
*BMC Pregnancy and Childbirth* 2003, **3**:1

40- Cooper H, Hirschhorn K

Apparent deletion of short arms of one chromosome (4 ou 5 ) in a child with defects midline fusion.

Mamm Chrom Nwsl 1961; 4:14

41- Lindeman-kusse MC, Van Hoeringen A, Hoorweg-Nijman JJ, Brunner HG:

Cytogenetic abnormalities in tow new patients with Pitt-Rogers-Danks phenotype.

Am J Med Genet 1996; 66(1) :104- 112

42- 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

43- Sarina G Kant, Arie Van Haeringen, Egbert Bakker, Ingrid Stec, Dian Donnai,Paul Mollevanger, Geoffrey C Beverstock, Mirjam C Lindeman-Kusse, Gert-Jan B Van Ommen

Pitt-Rogers-Danks syndrome andWolf-Hirschhorn syndrome are caused by a deletion in the same region on chromosome 4p16.3

JMed Genet 1997;34:569-572

44- Dean JC, Penry JK:

Discontinuation of anti-epileptic drugs , in Lery RH, Mattso RH Meldrom BS (eds): Anti-epileptic drugs

New York Raven Press 1995 ; pp 201 -208

45- Agatino Battaglia , John C.Carey:

Health supervision and anticipatory guidance of individuals with Wolf-Hirschhorn syndrome.

Am J Med Genet 1999 ; 82 : 371-375

46- Silviu Grisar , Lan J Ramage , Norman D Rosenblum :

Vesicoureteric reflux associated with renal dysplasia in the Wolf-Hirschhorn syndrome.

Pediatr Nephrol 2000 ; 14 :146-148

47- Wen Y. Wu-Chen, Stephen P. Christiansen, Susan A. Berry, W. Keith Engel, Katherine J. Fray and C. Gail Summers

Ophthalmic Manifestations of Wolf–Hirschhorn Syndrome

*Journal of AAPOS* 2004;8:345-348

48- Anna Dickmann, Rosa Parrilla, Annabella Salerni, Gustavo Savino, Isabella Vasta, Marcella Zollino, Sergio Petroni and Giuseppe Zampino

Ocular manifestations in Wolf-Hirschhorn syndrome

J AAPOS 2009;13:264-267

49- Filiz Tutunculera, Betul Acunasb, Tufan Hicdonmezc, Ayhan Devirend, Vuslat Pelitlie

Wolf-Hirschhorn syndrome with posterior intraorbital coloboma cyst: an unusual case

Brain & Development 26 (2004) 203–205

## Références des illustrations :

**1 ic** - Voir bibliographie [6]

**2 ic : Rhéo Lacroix**

**La reproduction cellulaire-1**

[pedagogie.cegep-fxg.qc.ca](http://pedagogie.cegep-fxg.qc.ca)

**3 ic :**

**La division cellulaire**

[physinfo.univ-tours.fr](http://physinfo.univ-tours.fr)

**4 ic** : Cours d'embryologie en ligne à l'usage des étudiants et étudiantes en médecine développés par les Universités de Fribourg, Lausanne et Berne (Suisse)

**Module 11 : Aberrations chromosomiques et géniques**

[www.embryology.ch](http://www.embryology.ch)

**5 ic** : Voir bibliographie [19]

**6 ic** : Daniela Concolino, Elena Rossi, Pietro Strisciuglio, Maria Antonietta

Iembo, Roberto Giorda, Roberto Ciccone, Romano Tenconi and Orsetta Zuffardi

**Deletion of a 760 kb region at 4p16 determines the prenatal and postnatal growth retardation characteristic of Wolf-Hirschhorn syndrome**

*J. Med. Genet.* 2007;44;647-650

**7 ic :** 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.

**8 ic :** Michael R. Altherr, Ulla Bengtsson, Fred F. B. Elder, David H. Ledbetter, John J. Wasmuth, Marcy E. McDonald, James F. Gusella and Frank Greenberg  
**Molecular Confirmation of Wolf-Hirschhorn Syndrome with a Subtle Translocation of Chromosome 4**  
*Am. J. Hum. Genet.* 49:1235-1242, 1991

**9 ic :** 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

**10 ic :** Voir bibliographie [\[25\]](#)

**11 ic :** Voir bibliographie [\[24\]](#)

**12 ic :** Voir bibliographie [\[37\]](#)

**13 ic :** M G Wilson, J W Towner and L D Negus  
**Abnormality of chromosome no. 4. associated with an unusual Wolf-Hirschhorn syndrome**  
*J. Med. Genet.* 1970;7;164-170

**14 ic :** M RAY, J EVANS, C ROCKMAN-GREENBERG, AND D WICKSTROM

**Interstitial deletion of the short arm of chromosome 4**

Division of Human Genetics, and Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba and Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba, Canada. 1983.

**15 ic :** Voir bibliographie [39']

**16 ic :** Voir bibliographie [17]

**17 ic :** 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**

*Journal of Medical Genetics* 1998;35:1050-1053

**18 ic :** Voir bibliographie [49]

**19 ic :** H. S. WANG, C. R. GREENBERG, J. HEWITT, D. KALOUSEK, AND M. R. HAYDEN

**Subregional Assignment of the Linked Marker G8 (D4S10) for Huntington Disease to Chromosome 4p16.1-16.3**

*Am J Hum Genet* 39: 392-396, 1986

**20 ic :** Agatino Battaglia, John C. Carey

**WOLF-HIRSCHHORN SYNDROME (4p-):**

**HISTORIC, CYTOGENETIC and MEDICAL ASPECTS**

**Update On Advances In Knowledge**

[www.whs4pminus.co.uk](http://www.whs4pminus.co.uk)

**21 ic :** Marcella Zollino, Rosetta Lecce, Rita Fischetto, Marina Murdolo, Francesca Faravelli, Angelo Selicorni, Cinzia Butte, Luigi Memo, Giuseppe Capovilla, and Giovanni Neri

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.* 72:590–597, 2003

**22 ic :** Voir bibliographie [36]

**23 ic :** Voir bibliographie [5]

**24 ic :** Marie Sogaard et al

**Subtelomeric study of 132 patients with mental retardation reveals 9 chromosomal anomalies and contributes to the delineation of submicroscopic deletions of 1pter, 2qter, 4pter, 5qter and 9qter**  
*BMC Med Genet.* 6, 21. 2005.

# Serment d'Hippocrate

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

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

# قسم ابقر اط

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

والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس السويسي  
كلية الطب و الصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 182

سنة : 2010

متلازمة وولف هيرشهورن

عن حالة واحدة ومراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

السيد سرار كمال

المزاد في : 11 أكتوبر 1984 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: وولف هيرشهورن، فقدان للمنطقة 16-3 من الذراع القصير للصبغي 4 ، خوذة المحارب اليوناني

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس ومشرف

أعضاء



السيد: عمر الشقايري

أستاذ في علم الأنسجة وعلم الأجنة

السيد بنوشان التهامي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة جابويريك فاطمة

أستاذة في طب الأطفال

السيد بيبي عبد الحميد

أستاذ في الفيزياء الحيوية





























# *Dédicaces*

*A*  
*FEU SA MAJESTE LE ROI*

*HASSANI*

*Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis*

*A*  
*SA MAJESTÉ LE ROI*  
*MOHAMED VI*

*Chef suprême et chef d'état major général des forces armées royales.*  
*Que dieu le glorifie et préserve son royaume.*

*A*

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIÈRE  
MOULAY EL HASSAN*

*Que dieu le garde.*

*A TOUTE LA FAMILLE ROYALE*

*À Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*ALI ABROUQ :*

*Professeur d'oto-rhino-laryngologie.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération.*

*À Monsieur le Médecin Colonel Major*

*MOHAMMED HACHIM :*

*Professeur de médecine interne.*

*Directeur de l'HMMMV –Rabat.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*KHALID LAZRAK :*

*Professeur de Traumatologie Orthopédie.*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*MOHAMMED EL JANATI :*

*Professeur de Chirurgie viscérale.*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération.*

*À Monsieur le Médecin Colonel Major*

*MOHAMMED ATMANI :*

*Professeur de réanimation-anesthésie.*

*Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération.*

*À Monsieur le Médecin Lt Colonel*

*AZIZ EL MAHDOUI :*

*Chef de groupement formation et instruction à l'ERSSM.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération.*

*À Mes très chers parents*

*Je reviens à mes années d'études où vous ne cessiez de m'apporter le soutien nécessaire, de m'offrir les conditions adéquates pour réussir mon parcours, et de me faire ressentir l'affection parentale.*

*Aucun merci ne saurait exprimer mon amour, et ma forte reconnaissance!*

*Vous faites certainement partie de ce travail!*

*Que Dieu vous protège!*

*À mon frère et mes sœurs :*

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

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

*À tous mes amis les médecins internes CHU Ibn Sina :*

*Abdellaoui, Adoui, Slioui, Benbouha, Bouhaba, Karimi,  
Belmekki, Fjouji, Jaouade*

*et tous les internes de la promotion 2008.*

*À tous mes amis les EOM de l'ERSM promotion 2003.*



























































