

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

ANNEE: 2011

THESE N°:

**LA FORTE PREVALENCE DE LA MUTATION c.1878DELA
DU GENE *DYM* CHEZ LES PATIENTS MAROCAINS ATTEINTS
DU SYNDROME DE DYGGVE-MELCHIOR-CLAUSEN**

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Maria MANSOURI

Médecin interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Syndrome de Dyggve-Melchior-Clausen, Gène *DYM*, Mutation récurrente, c.1878delA

JURY

Mme. R. DAFIRI

Professeur de Radiologie

Mr. A. SEFIANI

Professeur de Génétique Médicale

Mr. F. ETTAIBI

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Mr. Z. ALAMI

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

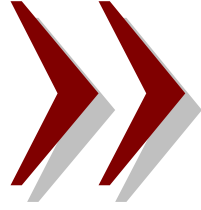
Mme. B. CHKIRATE

Professeur Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



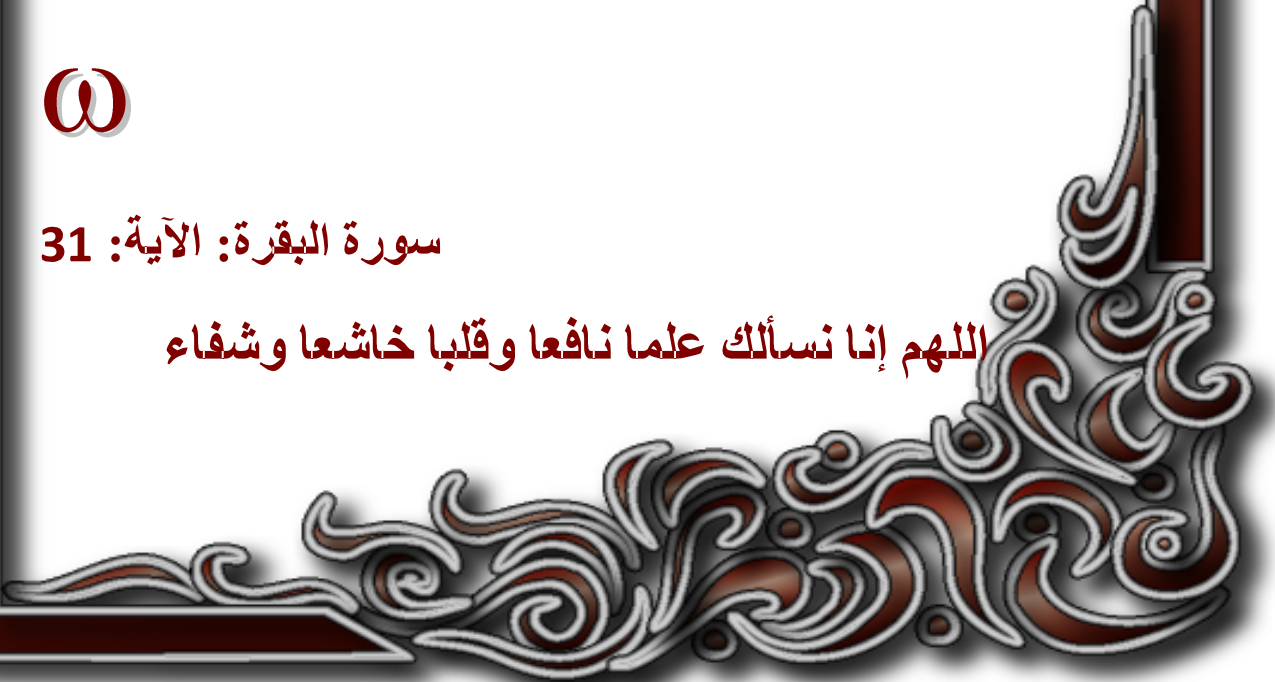
سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء





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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

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

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

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

Novembre 1983

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

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

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

Janvier, Février et Décembre 1987

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

Décembre 1988

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

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
50. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54. Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH	Pédiatrique
56. Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
57. Pr. HACHIMI Mohamed	Urologie
58. Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
59. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
61. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
62. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
64. Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
65. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
70. Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
71. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
72. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
73. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
74. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
75. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
76. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
77. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
79. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
80. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
81. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie

83. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

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

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

Mars 1994

- 100.Pr. AGNAOU Lahcen
- 101.Pr. AL BAROUDI Saad
- 102.Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 103.Pr. BENJAAFAR Noureddine
- 104.Pr. BENJELLOUN Samir
- 105.Pr. BEN RAIS Nozha
- 106.Pr. CAOUI Malika
- 107.Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 108.Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
- 109.Pr. EL AOUDAD Rajae
- 110.Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 111.Pr. EL HASSANI My Rachid
- 112.Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 113.Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 114.Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 115.Pr. ESSAKALI Malika
- 116.Pr. ETTAYEBI Fouad
- 117.Pr. HADRI Larbi*
- 118.Pr. HASSAM Badredine
- 119.Pr. IFRINE Lahssan
- 120.Pr. JELTHI Ahmed
- 121.Pr. MAHFOUD Mustapha
- 122.Pr. MOUDENE Ahmed*
- 123.Pr. OULBACHA Said

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

124.Pr. RHRAB Brahim
125.Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126.Pr. SLAOUI Anas

Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

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

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

Mars 1995

141.Pr. ABOUQUAL Redouane
142.Pr. AMRAOUI Mohamed
143.Pr. BAIDADA Abdelaziz
144.Pr. BARGACH Samir
145.Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
146.Pr. BENAZZOUEZ Mustapha
147.Pr. CHAARI Jilali*
148.Pr. DIMOU M'barek*
149.Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
150.Pr. EL MESNAOUI Abbas
151.Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
152.Pr. FERHATI Driss
153.Pr. HASSOUNI Fadil
154.Pr. HDA Abdelhamid*
155.Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156.Pr. IBRAHIMY Wafaa
157.Pr. MANSOURI Aziz
158.Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
159.Pr. RZIN Abdelkader*
160.Pr. SEFIANI Abdelaziz
161.Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

162.Pr. AMIL Touriya*

Radiologie

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

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

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

204.Pr. LAZRAK Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205.Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

206.Pr. KHATOURI ALI*

Cardiologie

207.Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208.Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

209.Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

210.Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

211.Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

212.Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-ptisiologie

213.Pr. CHAOUI Zineb

Ophtalmologie

214.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

215.Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

216.Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-ptisiologie

217.Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Neurochirurgie

218.Pr. EL OTMANYAzzedine

Chirurgie Générale

219.Pr. GHANNAM Rachid

Cardiologie

220.Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

221.Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

222.Pr. ISMAILI Hassane*

Traumatologie Orthopédie

223.Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

224.Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Anesthésie-Réanimation

225.Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

226.Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

227.Pr. AIDI Saadia

Neurologie

228.Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

229.Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

230.Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

231.Pr. BENCHEKROUN Nabiha

Ophtalmologie

232.Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

233.Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

234.Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

235.Pr. EL IDGHIRI Hassan

Oto-Rhino-Laryngologie

236.Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

237.Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*

Rhumatologie

238.Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

239.Pr. HSSAIDA Rachid*

Anesthésie-Réanimation

240.Pr. LACHKAR Azzouz

Urologie

241.Pr. LAHLOU Abdou

Traumatologie Orthopédie

242.Pr. MAFTAH Mohamed*

Neurochirurgie

243.Pr. MAHASSINI Najat
244.Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
245.Pr. NASSIH Mohamed*
246.Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

247.Pr. ABABOU Adil
248.Pr. AOUAD Aicha
249.Pr. BALKHI Hicham*
250.Pr. BELMEKKI Mohammed
251.Pr. BENABDELJLIL Maria
252.Pr. BENAMAR Loubna
253.Pr. BENAMOR Jouda
254.Pr. BENELBARHDADI Imane
255.Pr. BENNANI Rajae
256.Pr. BENOUACHANE Thami
257.Pr. BENYOUSSEF Khalil
258.Pr. BERRADA Rachid
259.Pr. BEZZA Ahmed*
260.Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
261.Pr. BOUHOUCHE Rachida
262.Pr. BOUMDIN El Hassane*
263.Pr. CHAT Latifa
264.Pr. CHELLAOUI Mounia
265.Pr. DAALI Mustapha*
266.Pr. DRISSI Sidi Mourad*
267.Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
268.Pr. EL HIJRI Ahmed
269.Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
270.Pr. EL MADHI Tarik
271.Pr. EL MOUSSAIF Hamid
272.Pr. EL OUNANI Mohamed
273.Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
274.Pr. ETTAIR Said
275.Pr. GAZZAZ Miloudi*
276.Pr. GOURINDA Hassan
277.Pr. HRORA Abdelmalek
278.Pr. KABBAJ Saad
279.Pr. KABIRI EL Hassane*
280.Pr. LAMRANI Moulay Omar
281.Pr. LEKEHAL Brahim
282.Pr. MAHASSIN Fattouma*
283.Pr. MEDARHRI Jalil
284.Pr. MIKDAME Mohammed*
285.Pr. MOHSINE Raouf

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

286.Pr. NABIL Samira
 287.Pr. NOUINI Yassine
 288.Pr. OUALIM Zouhir*
 289.Pr. SABBAH Farid
 290.Pr. SEFIANI Yasser
 291.Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 292.Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

293.Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 294.Pr. AMEUR Ahmed *
 295.Pr. AMRI Rachida
 296.Pr. AOURARH Aziz*
 297.Pr. BAMOU Youssef *
 298.Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 299.Pr. BENBOUAZZA Karima
 300.Pr. BENZEKRI Laila
 301.Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 302.Pr. BERNOUSSI Zakiya
 303.Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 304.Pr. CHOHO Abdelkrim *
 305.Pr. CHKIRATE Bouchra
 306.Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 307.Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 308.Pr. EL BARNOUSSI Leila
 309.Pr. EL HAOURI Mohamed *
 310.Pr. EL MANSARI Omar*
 311.Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 312.Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 313.Pr. HADDOUR Leila
 314.Pr. HAJJI Zakia
 315.Pr. IKEN Ali
 316.Pr. ISMAEL Farid
 317.Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 318.Pr. KRIOULE Yamina
 319.Pr. LAGHMARI Mina
 320.Pr. MABROUK Hfid*
 321.Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 322.Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 323.Pr. MOUSTAINE My Rachid
 324.Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 325.Pr. OUJILAL Abdelilah
 326.Pr. RACHID Khalid *
 327.Pr. RAISS Mohamed
 328.Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie

329.Pr. RHOU Hakima
330.Pr. SIAH Samir *
331.Pr. THIMOU Amal
332.Pr. ZENTAR Aziz*
333.Pr. ZRARA Ibtisam*

Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334.Pr. ABDELLAH El Hassan
335.Pr. AMRANI Mariam
336.Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337.Pr. BENKIRANE Ahmed*
338.Pr. BENRAMDANE Larbi*
339.Pr. BOUGHALEM Mohamed*
340.Pr. BOULAADAS Malik
341.Pr. BOURAZZA Ahmed*
342.Pr. CHAGAR Belkacem*
343.Pr. CHERRADI Nadia
344.Pr. EL FENNI Jamal*
345.Pr. EL HANCHI ZAKI
346.Pr. EL KHORASSANI Mohamed
347.Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
348.Pr. HACHI Hafid
349.Pr. JABOUIRIK Fatima
350.Pr. KARMANE Abdelouahed
351.Pr. KHABOUZE Samira
352.Pr. KHARMAZ Mohamed
353.Pr. LEZREK Mohammed*
354.Pr. MOUGHIL Said
355.Pr. NAOUMI Asmae*
356.Pr. SAADI Nozha
357.Pr. SASSENOU ISMAIL*
358.Pr. TARIB Abdelilah*
359.Pr. TIJAMI Fouad
360.Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

361.Pr. ABBASSI Abdellah
362.Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
363.Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
364.Pr. ALLALI Fadoua
365.Pr. AMAR Yamama
366.Pr. AMAZOUZI Abdellah
367.Pr. AZIZ Noureddine*
368.Pr. BAHIRI Rachid

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie

369.Pr. BARKAT Amina
 370.Pr. BENHALIMA Hanane
 371.Pr. BENHARBIT Mohamed
 372.Pr. BENYASS Aatif
 373.Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 374.Pr. BOUKLATA Salwa
 375.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376.Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377.Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 378.Pr. HAJJI Leila
 379.Pr. HESSISSEN Leila
 380.Pr. JIDAL Mohamed*
 381.Pr. KARIM Abdelouahed
 382.Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
 383.Pr. LAAROUSSI Mohamed
 384.Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385.Pr. NIAMANE Radouane*
 386.Pr. RAGALA Abdelhak
 387.Pr. SBIHI Souad
 388.Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 389.Pr. ZERAIDI Najia

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

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429 Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 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

444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

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

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

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

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

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne

Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Octobre 2010

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

Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phthisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

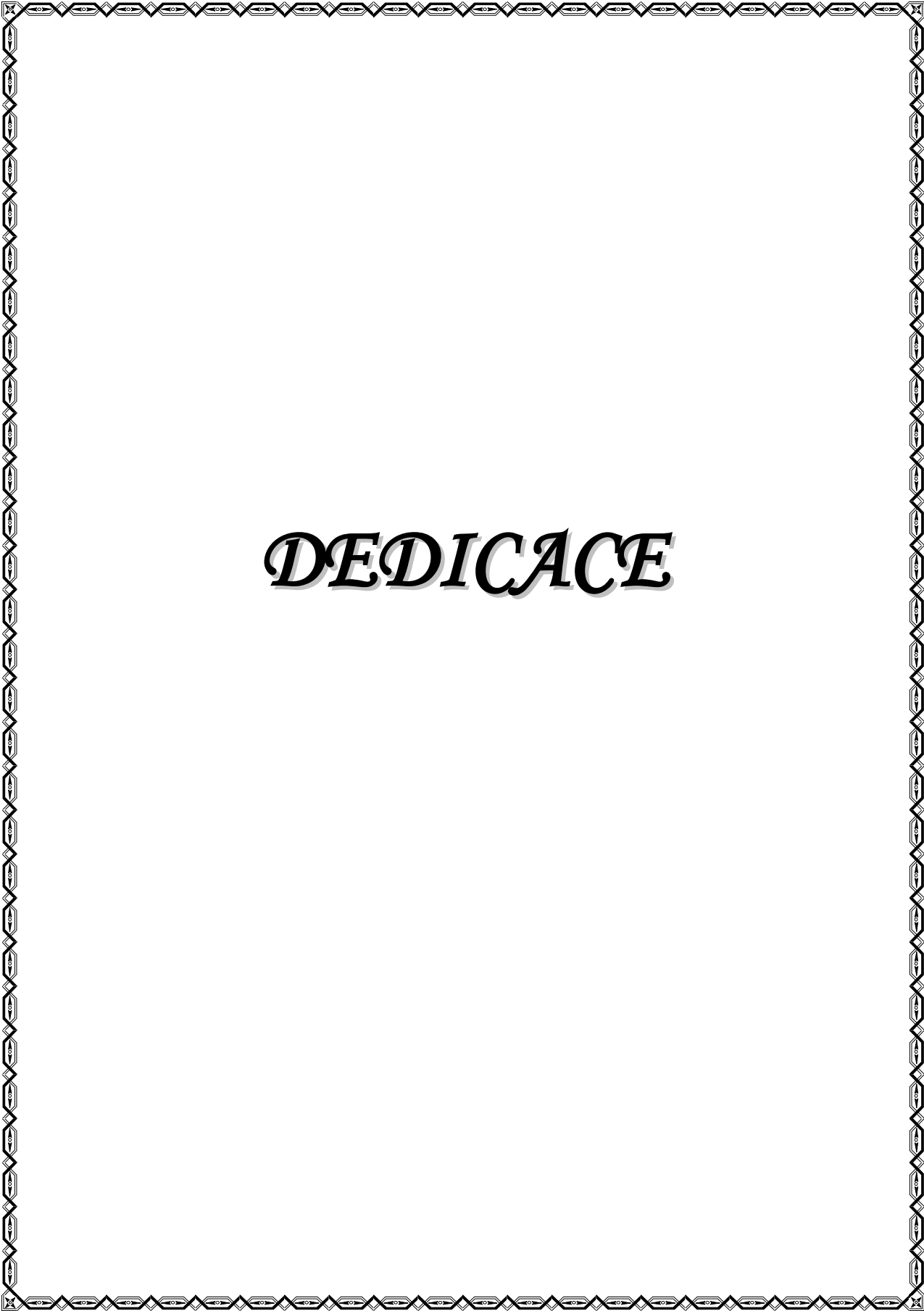
Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL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

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

- | | |
|------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootchnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCI Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

*** Enseignants Militaires**

A decorative border composed of repeating diamond-shaped motifs, each containing a small circular element, framing the entire page.

DEDICACE

A MON PERE

Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation, mes études et mon bien être.

Votre amour, vos prières et vos encouragements sont à l'origine de ma réussite dans mes études.

Que DIEU tout puissant vous protège et vous accorde une longue vie et une bonne santé.

A MA MERE

Votre générosité, votre amour et votre bonté sont sans limites.

Vous avez fait plus que le maximum pour que je sois là où je suis ce jour.

Aucun mot ne pourrait exprimer l'affection et la fierté que je porte pour vous.

A SOUSOU

Lors de mes moments de stress et de fatigue tu étais ma grande sœur.

Merci pour ton soutien, générosité et affection.

Que dieu te garde et t'accorde longue vie et bonne santé.

A HHH

Me faire rire aux moments les plus durs été et restera une excellente manière pour m'aider.

Merci pour ton amour, ton aide et ta fierté

Que DIEU te préserve du mal

A TOI

*Tu étais là sans vraiment l'être, sans toi je serai encore en train d'écrire
une introduction.*

Que DIEU te préserve pour moi et pour ta chère famille

A GRAND PERE

*Tu aurais été fier grand pa de ta petite fille
Puisse DIEU t'avoir en sainte miséricorde*

A TOUTE MA FAMILLE

*En témoignage de mon solide attachement, que DIEU vous réserve santé
et bonheur*

A TOUS MES AMIS

En témoignage de mon amour et de mes sincères souhaits de bonheur.

*A Mme. CHAFAI ELALAOUI SIHAM et Mlle LAARABI
FATIMA.ZOHRA*

Merci de m'avoir aidé avec beaucoup de sérieux et de gentillesse en ce travail.

*A TOUTE L'EQUIPE DU DEPARTEMENT DE GENETIQUE A
L'INSTITUT NATIONAL D'HYGIENE*

*Fatiha, Hafid, Souad, Aziza, Mariam, Ilhame, Jaber, Yassamine,
Imane, Afaf, Hanae, Latifa, Yahya , Moustapha.*

*Le laboratoire de génétique vit à travers vous, sans vous jamais ce travail
n'aurait vu le jour.*

Merci

A Notre Maître Et Président De Thèse

Madame le professeur : DAFIRI RACHIDA.

Professeur de radiologie au C.H.U à Rabat

L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaines.

Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.

A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse
Monsieur le professeur : SEFIANI ABDELAZIZ
Professeur de génétique médicale

Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix du sujet de cette thèse.

Pour les efforts inlassables que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.

Pour votre douceur, votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon profond respect.

Monsieur le professeur : ETTAIBI FOUAD

Professeur de chirurgie pédiatrique au C.H.U de Rabat.

Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité de votre accueil..

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

Monsieur le professeur : EL ALAMI ZOUHAIK
Professeur de chirurgie pédiatrique au C.H.U de Rabat.

*Nous avons été touchés par la grande amabilité avec laquelle vous avez
accepté de siéger dans notre jury.*

*Cet honneur que vous nous faites est pour nous l'occasion de vous
témoigner respect et considération.*

Soyez assuré de nos remerciements sincères.

Madame le professeur : CHKIRATE BOUCHRA

Professeur de pédiatrie au C.H.U de Rabat.

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury.

Veillez accepter, maître, notre sincère estime et notre profond respect.

LE BUT DU TRAVAIL

L'objectif de ce travail est :

Mettre au point d'un test moléculaire permettant de détecter la mutation marocaine c.1878delA du gène *DYM* chez les patients marocains ayant le syndrome de Dyggve-Melchior-Clausen.

Vérifier le caractère récurrent de cette mutation chez les trois familles marocaines atteintes du syndrome de Dyggve –Malchior-Clausen étudiées dans ce travail.

Proposer cette analyse moléculaire comme test de diagnostic de première intention pour le diagnostic chez les malades marocains atteints de SDMC.



Sommaire



Introduction	4
1. Définition	5
2. Diagnostic	7
a. Le diagnostic positif	7
a.1 Les signes cliniques :	7
a.2 Les signes radiologiques :	9
a.3 L'évolution et pronostic:	11
b. Le diagnostic différentiel	12
b.1 Le syndrome de Smith–McCort	12
b.2 Le syndrome de Morquio	12
3. Les aspects génétiques	13
a. La découverte du gène :	13
b. La fonction du gène et la protéine :	13
c. Pathologie moléculaire	15
4. La prise en charge	16
Matériels et méthodes	22
A. Matériels : Patients	23
B. Méthodes : Etude moléculaire	34
1. Extraction d'ADN génomique	34
2. Dosage et contrôle de la qualité de l'ADN:	36
3. Amplification du gène DYM par technique de réaction de polymérisation par chaîne (PCR)	37
4. Purification du produit PCR	46
5. Le séquençage	47
Résultats	52
Discussion	58
Conclusion	68
Annexe	72
Résumé	75
Bibliographie	79



Introduction



1. Définition

Les ostéochondrodysplasies, maladies osseuses constitutionnelles, constituent avec les dysostoses, un groupe hétérogène d'affections responsables d'un désordre de la croissance, de la structure ou de la morphologie du squelette. Leur fréquence est estimée à 1 pour 10 000 naissances vivantes. Il s'agit d'un groupe varié d'affections classées selon la région atteinte du squelette. Parmi ces ostéochondrodysplasies on a les dysplasies épiphyso-métaphysaire, les platydysplasies, les dysplasies spondylo-métaphysaire, les dysplasies spondylo-épi-métaphysaires (SEMD) et plusieurs autres types selon la localisation et le type de l'atteinte. Les dysplasies spondylo-épi-métaphysaires sont des ostéochondrodysplasies caractérisées par une atteinte préférentielle des corps vertébraux, des épiphyses et des métaphyses.

Le syndrome de Dyggve Melchior Clausen (OMIM 223800) appartient au sous-groupe des dysplasies spondylo-épi-métaphysaires. Ce syndrome décrit par H.V. Dyggve, J.C. Melchior, et J. Clausen en 1962 [1] comme une nouvelle forme de nanisme associé à un retard mental. À l'heure actuelle, environ une centaine de familles avec un tableau de SDMC ont été recensés avec une prévalence inconnue jusqu'à ce jour [2].

Sur le plan clinique, le SDMC est caractérisé par un nanisme harmonieux et progressif, une dysmorphie faciale avec une microcéphalie, des anomalies du tronc et des membres et un retard mental. Le diagnostic repose sur les données radiologiques comportant la platyspondylie avec une image en double ondulation des corps vertébraux, une dysplasie épiphyso-métaphysaire et un aspect festonné des ailes iliaques caractéristique.

Le premier diagnostic différentiel du SDMC est le syndrome de Smith-McCort (SMC) [3] qui est une variante clinique du SDMC avec absence du retard mental. Le deuxième diagnostic différentiel est la maladie de Morquio [4] (mucopolysaccharidose de type IV), cliniquement proche, mais avec des signes radiologiques et enzymatiques spécifiques [5].

La maladie évolue souvent vers des complications principalement orthopédiques pouvant inclure la lordose lombaire, la scoliose, et la luxation des hanches.

Le SDMC est une maladie génétique rare, de transmission autosomique récessive avec une centaine de cas dans la littérature [2]. Les études de liaison utilisant la cartographie par homozygotie ont permis la localisation du gène en cause sur le chromosome 18q21.1 en 2003[6]. C'est le gène *DYM* codant pour une protéine qui est la Dymecline composée de 669 acides aminés qui interagit avec les membranes de l'appareil de Golgi [7]. Différentes mutations du gène *DYM* ont été décrites avec une mutation marocaine qui est la c.1878delA aboutissant à la création d'un codon stop prématuré après 49 acides aminés [5].

Ce syndrome est une pathologie lourde nécessitant une prise en charge multidisciplinaire et la nature progressive des symptômes impose un suivi médical à long terme.

Dans ce travail, après la mise au point de la technique. Nous avons recherché cette mutation chez 3 patients marocains ayant un diagnostic confirmé de SDMC.

2. Diagnostic

a. Le diagnostic positif

a.1 Les signes cliniques :

Le SDMC est une dysplasie spondylo-épi-métaphysaire progressive avec absence de signes à la naissance sauf pour certains cas sévères où les mensurations néonatales objectivent un retard statural dès la naissance [8]. Les manifestations cliniques de cette affection débute entre l'âge de 1 à 18 mois (figure 1.A) avec un tableau clinique dominé par le nanisme harmonieux et progressif, le retard statural en général inférieur ou égal à -3 déviation standard donnant une taille finale ne dépassant pas 120 à 130 cm. Ces signes cliniques deviennent plus évidents dès l'âge de 2 ans avec l'apparition des signes radiologiques spécifiques à partir de 3 à 4 ans de vie (figure 1.B) et persistent jusqu'à l'âge adulte. Les déformations thoraciques ainsi que la microcéphalie apparaissent à l'enfance (figure 1.C).

La dysmorphie faciale non spécifique au SDMC, est faite globalement d'un faciès de surcharge, grossier, une microcéphalie constante, un micrognathisme et souvent une malocclusion dentaire.

Par ailleurs le tronc est déformé avec un cou court, un thorax en forme de bouclier avec un sternum saillant responsable d'un syndrome respiratoire restrictif qui s'aggrave avec la progression de la maladie. Les membres sont caractérisés par un raccourcissement rhizomélisque, des doigts en griffe avec limitation de l'extension, des genoux et hanches fléchis, un genuvalgum, une accentuation de la cyphose dorsale, et une lordose lombaire. L'ensemble de ces signes sont à l'origine de complications orthopédiques graves pour l'enfant.

Ce tableau clinique est associé à un retard mental progressif de sévérité variable mais constant chez tous les sujets atteints de SDMC, le périmètre crânien diminue progressivement dès l'âge de 2ans. Contrairement aux signes squelettiques typiques et homogènes entre les différents malades, le retard mental connaît une variabilité inter et intrafamiliale importante avec un quotient d'intelligence entre 25 et 65 [9].



Figure 1: L'évolution des signes cliniques d'un malade marocain atteint de SDMC. Paupe et al [5]

a.2 Les signes radiologiques :

Le bilan radiologique permet de confirmer le diagnostic de SDMC suspecté cliniquement. Les principaux signes radiologiques sont [10] (figure 2).

➤ Rachis: les corps vertébraux sont aplatis donnant une image en double-bosse des vertèbres. Cet aspect est nommé la platyspondylie et il est spécifique aux dysplasies spondylo-épi-métaphysaire. Des irrégularités métaphysaires peuvent aussi être observées au niveau de la colonne vertébrale.

➤ Bassin : les épiphyses fémorales sont déplacées latéralement, avec un aspect pathognomonique des crêtes iliaques qui sont dentelées et épaissies.

➤ Membres : les extrémités sont généralement courtes avec une dysplasie épi-métaphysaire, les os du carpe sont petites et de forme irrégulière. Les os proximaux des phalanges sont également plus atteints que les os distaux. Des centres d'ossification accessoires à la partie distale des extrémités des métacarpiens sont fréquemment observés. Dans de rares cas, les mains peuvent être normales à la radiologie [10,11].

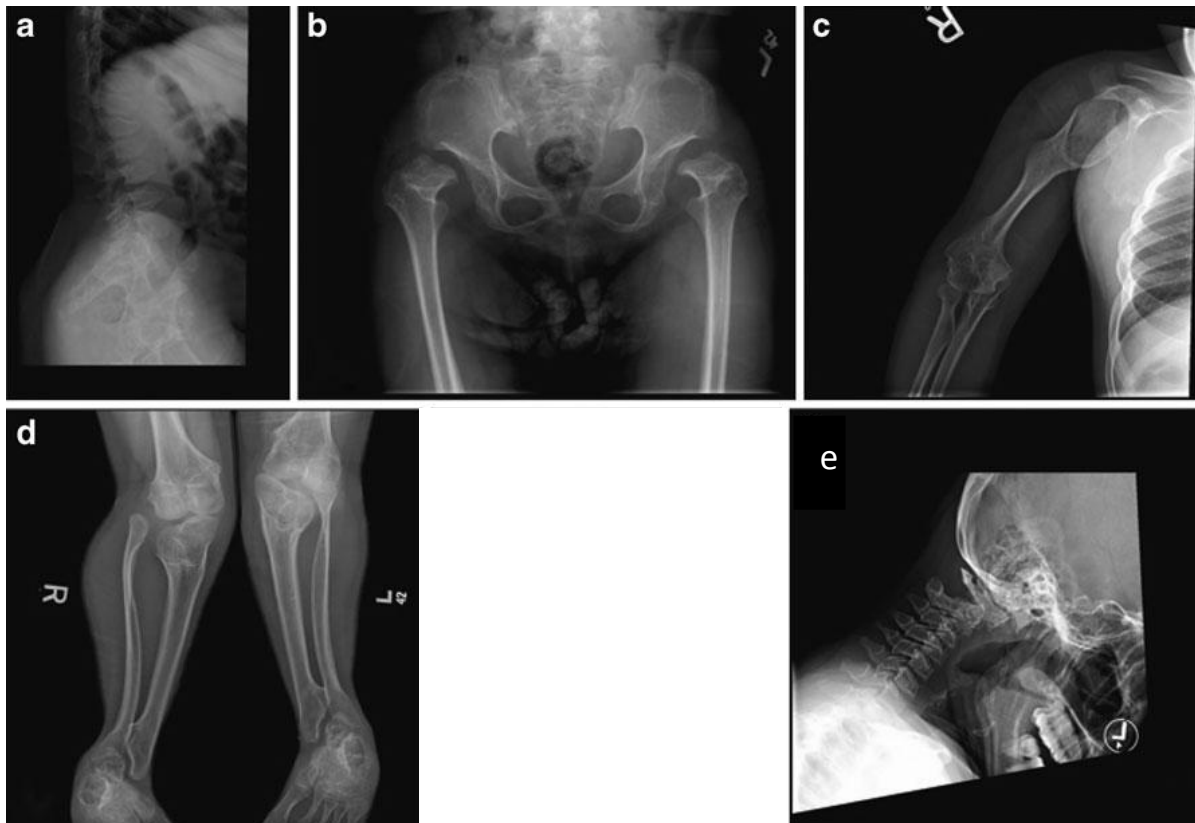


Figure 2: a. Image en double bosse des vertèbres, b. crêtes iliaque aplatis avec dysplasie bilatérale du cotyle et tête fémorale c. dysplasie de l'épiphyse et la métaphyse de l'humérus d. genuvalgum bilatéral avec tibia court et dysplasie de l'épiphyse et de la métaphyse. Hypoplasie odontoïde avec subluxation atlanto-axial (subluxation C1–C2)

a.3 L'évolution et pronostic:

Le SDMC est une SEMD progressive, ce qui signifie que le phénotype du squelette n'est pas évident à la naissance, bien que plusieurs cas ont montré une petite taille à la naissance [9].

Les manifestations de la maladie sont généralement reconnues entre 1 et 18 mois d'âge. L'aspect double-bosse des corps vertébraux et l'aspect très spécifique des crêtes iliaques devenu évident dès l'âge de 3-4 ans et persistent jusqu'à l'âge adulte.

Les déformations thoraciques à type de cyphose dorsale, hyperlordose lombaire, et scoliose sont des complications fréquentes de la maladie mettant en jeu le pronostic fonctionnel. Les subluxations des hanches avec des déformations sévères des genoux (genuvalgum) peuvent aussi se voir avec l'évolution de la maladie.

L'hypoplasie odontoïde est considérée une complication grave vu qu'elle peut aboutir à une instabilité atlanto-axiale et par la suite à une compression médullaire. Cette hypoplasie odontoïde a été observée chez 12% des patients atteints de SDMC [12,13,14].

Les signes neurologiques peuvent être observés avec des réflexes ostéotendineux vifs [15,16], et des paresthésies.

Un suivi orthopédique rigoureux est donc recommandé pour les enfants atteints de SDMC pour gérer les difficultés à marcher et à bouger et pour éviter tout risque de compression médullaire en raison de l'instabilité atlanto-axiale.

Des difficultés alimentaires apparaissent ainsi que les signes respiratoires en faveur du syndrome restrictif. La survie à l'âge adulte n'est pas compromise.

b. Le diagnostic différentiel

b.1 Le syndrome de Smith–McCort

Le syndrome de Smith–McCort (OMIM 607326), décrit pour la première fois par Smith et McCort en 1985 [3] est une variante du SDMC. C'est une dysplasie spondylo-épi-métaphysaire caractérisée par les mêmes manifestations cliniques et radiologiques que le SDMC mais avec absence du retard mental. Le mode de transmission est autosomique récessif. Il s'agit d'une variante allélique du SDMC vu que des mutations au niveau du gène *DYM* ont été rapportées chez des familles atteintes de la maladie de Smith- McCort.

Contrairement au SDMC, où la majorité des mutations donnent une perte de fonction de la Dymecline, les mutations du SMC sont des mutations faux sens avec une activité résiduelle de la Dymécline [17,18].

b.2 Le syndrome de Morquio

Le syndrome de Morquio est une mucopolysaccharidose de type IV dû à un déficit en Galactosamine-6-sulphatase (MPS IV A), ou un déficit en beta-Galactosidase (MPS IV B).

Le tableau clinique et radiologique est semblable à celui de SDMC surtout avec le visage grossier de surcharge mais avec absence du retard mental et de l'atteinte de la cornée [19,20]. Le diagnostic est confirmé par une simple recherche des mucopolysaccharides dans les urines et c'est l'étude enzymatique qui permet de différencier les deux types du syndrome de Morquio.

Sur le plan histologique il s'agit d'anomalies lysosomales avec anomalies de stockage [21,22].

3. Les aspects génétiques

a. La découverte du gène :

L'équipe d'El Ghouzzi et al. a pu localiser le gène du SDMC, en utilisant la cartographie par homozygotie faite sur sept familles consanguines atteintes du SDMC (**Figure 3**) [6].

Le gène de la maladie a été identifié en 2003 au niveau 18q21.1. Il s'agit d'un gène de 17 exons appelé *DYM* [17,23].

b. La fonction du gène et la protéine :

Le gène *DYM* code pour une protéine nommée la Dymecline faite de 669 acides aminés, présente au niveau des différents tissus mais surtout au niveau de l'os, le cartilage et le cerveau dès l'âge embryonnaire [7].

C'est une protéine dynamique, périphérique liée à la membrane de l'appareil de Golgi interagissant avec le cytosol et le réticulum endothéliale [7].

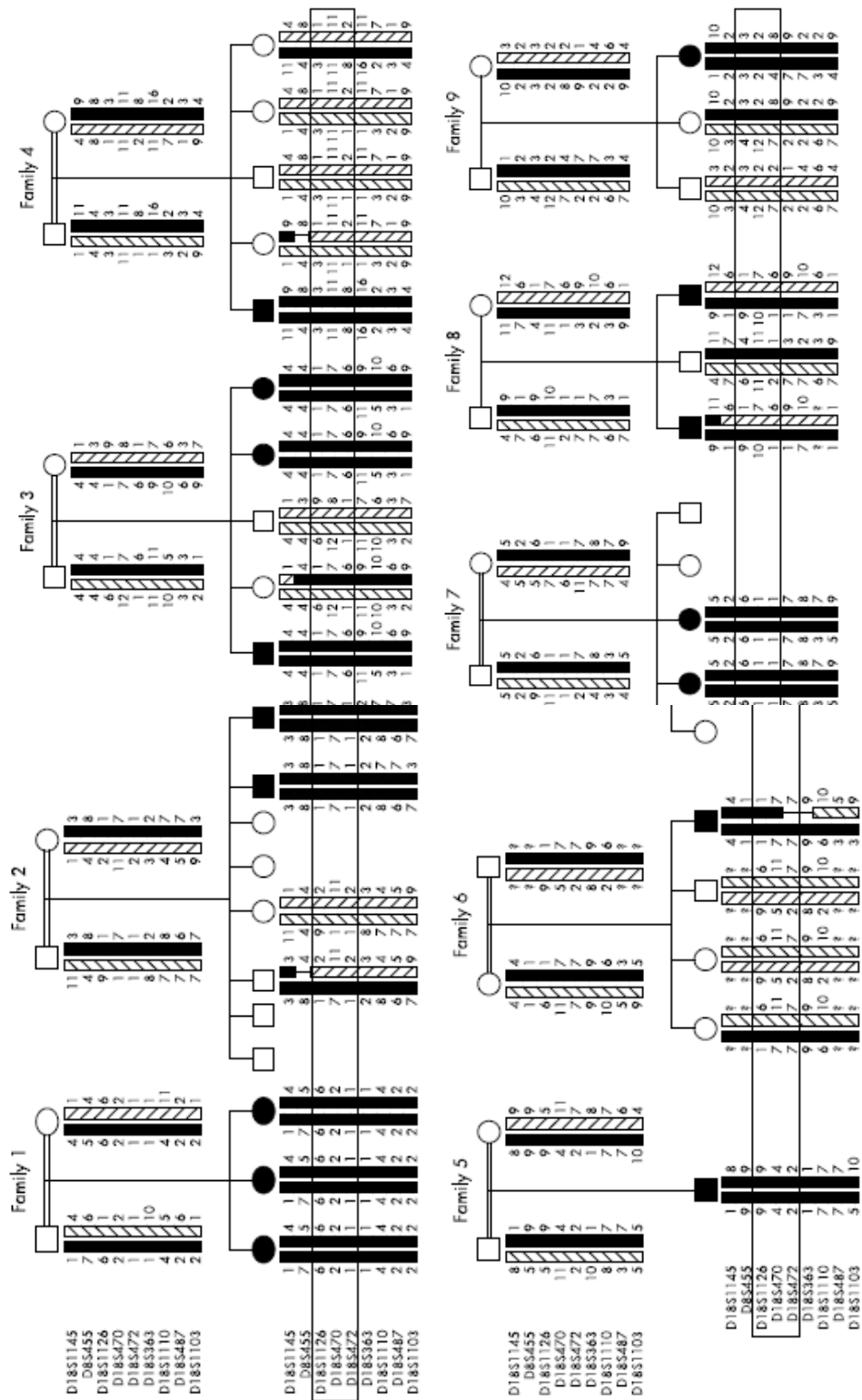


Figure 3 : Cartographie par homozygotie avec localisation du gène *DYM*

c. Pathologie moléculaire

El Ghouzzi et al. [23] ont identifié sept mutations du gène *DYM* dans 10 familles non apparentées, simultanément Cohn et al. [17] ont signalé six autres mutations de ce gène dont deux familles avec un tableau de SMC.

Jusqu'à ce jour 22 différentes mutations du gène *DYM* ont été décrites dans 22 familles non apparentées, dont 5 mutations retrouvées chez des familles marocaines.

Les mutations du gène *DYM* sont soit de type création d'un nouveau codon stop, soit des mutations faux-sens, non-sens et il y'a aussi des mutations des sites d'épissage. On ne connaît pas de hot spot au niveau de ce gène jusqu'à ce jour.

La grande majorité des mutations associées au phénotype du SDMC sont délétères pour la fonction de la Dymecline vu qu'ils introduisent un codon stop prématuré, soit par substitutions ou délétions d'un nucléotide.

Des 22 mutations du gène *DYM*, 5 mutations ont été rapporté chez les patients atteints de SDMC d'origine marocaine. Ces mutations sont rapportées dans la base de données des mutations marocaines MoHuMuDa (Moroccan Human Mutation Database) accessible sur l'adresse électronique : <http://www.sante.gov.ma/Depatements/INH/MoHuMuDa/index.hmt>

Les 5 mutations décrites chez les patients marocains sont :

➤ la suppression d'adénosine dans le dernier exon du gène (exon 17) (1878delA/K626NfsX49) allonge le produit du gène *DYM* de 49 acides aminés et rend la protéine inactive et rapidement dégradable [24].

Deux équipes ont rapporté cette mutation chez 6 familles marocaines sur 10. Nous allons confirmer la récurrence de cette mutation chez les patients marocains atteints de SDMC lors de ce travail [26].

➤ la substitution homozygote de C en T au niveau de l'exon 13 c.1447C>T responsable d'une mutation non-sens a été retrouvée chez trois familles marocaines ceux qui constitue la deuxième mutation fréquente chez les patients atteints de SDMC d'origine marocaine.

➤ La substitution de C en T au niveau de l'exon 7 c.610C>T responsable d'une mutation non-sens a été retrouvée chez une famille marocaine.

➤ La substitution de T en G au niveau de l'exon 8 c.656T>G responsable d'une mutation non-sens a été retrouvée à l'état hétérozygote avec la mutation c.1878delA chez une famille marocaine.

➤ IVS10 1125+1G>C est une mutation au niveau du site d'épissage retrouvée chez un seul patient.

4. La prise en charge

La prise en charge des malades atteints de SDMC est multidisciplinaire, avec un suivi régulier et à long terme. C'est une prise en charge purement symptomatique basé sur les corrections orthopédiques et la rééducation psychomotrice.

La prise en charge orthopédique occupe la première place vu que les complications orthopédiques sont les premières complications qui mettent en jeu le pronostic fonctionnel. Il faut prévenir les déformations du rachis tels la cyphose, l'hyperlordose, et la scoliose par la rééducation. Il faut aussi traiter les

luxations des hanches et des genoux si c'est nécessaire voire une ostéotomie pour le genuvalgum.

Le suivi pulmonaire entre aussi dans la prise en charge, il est nécessaire à cause des manifestations respiratoires dues au thorax étroit.

Une rééducation psychomotrice est souvent associée à ce traitement orthopédique avec la prise en charge du retard mental avec si c'est disponible une scolarisation en structure adaptée.

Le soutien familial reste indispensable pour les familles des malades du SDMC soit par des séances de psychothérapie et de soutien, ainsi que la création d'un cadre associatif pour les familles de ces malades.

Le conseil génétique

Le conseil génétique est une consultation spécialisée de médecine préventive. C'est un acte médical particulier qui consiste à évaluer la probabilité pour qu'un enfant à naître soit atteint d'une affection qui est déjà survenue dans la famille ou qui a un risque plus élevé d'y survenir du fait d'une situation particulière. Il s'agit d'un élément essentiel dans la prise en charge des malades porteurs de maladie génétique.

Ce conseil génétique repose sur un diagnostic précis de l'affection, une enquête génétique ainsi qu'une connaissance détaillée de la maladie. Il se fait dans le but de mettre les parents au courant de la nature de l'affection héréditaire dont est atteint leur enfant, de son pronostic, des possibilités thérapeutiques, du risque d'avoir d'autres enfants atteints et des différentes modalités de prévention qui s'offrent à lui. Il ne s'agit pas d'une simple consultation mais plutôt de

l'aboutissement d'un processus complexe et pluridisciplinaire au cours du quel la démarche diagnostique occupe une place prépondérante.

Le conseil doit également tenir compte de la composante psychoaffective, des points de vue culturels, religieux et éthiques de chaque individu ou de chaque couple. Le succès du conseil génétique repose en grande partie sur le fait qu'il est par nature pédagogique, volontaire et non directif.

Le SDMC est une maladie autosomique récessive avec un risque de 25% d'avoir un sujet atteint, ce taux est favorisé par le taux élevé de la consanguinité dans notre population marocaine (15.25%) [31].

Le diagnostic anténatal

Associé au conseil génétique, la prise en charge des malades inclut aussi la proposition d'un diagnostic anténatal. Précédé d'une consultation génétique qui en établit les possibilités mais aussi les limites, le diagnostic prénatal est un acte médical permettant de dépister in utero la présence d'anomalies fœtales ou de maladies génétiques.

Ce diagnostic anténatal est réalisé grâce à:

- L'amniocentèse: Ponction de liquide amniotique, réalisée entre la 14^{ème} et la 15^{ème} 10 à 30 ml de liquide selon l'âge de la grossesse. Des cellules fœtales baignent dans ce liquide et sont récupérées par centrifugation pour analyses cytogénétiques, enzymatiques ou moléculaires (**Figure 4**).
- Biopsie chorale ou choriocentèse: Le prélèvement de villosités chorales, par voie transcervicale ou transabdominale, 10ème semaine de grossesse, permet l'obtention d'un résultat en quelques jours ce qui,

en cas d'anomalies, permet une interruption plus précoce de la grossesse (**Figure 5**).

- Cordocentèse (sang fœtal): On peut prélever du sang du cordon sous guidage échographique vers 18-20 semaines, reste d'application exceptionnelle.
- Fœtoscopie: Consiste à visualiser le fœtus, et de pratiquer une biopsie ou d'autres manipulations chirurgicales de préférence vers la fin du second trimestre, rarement utilisée en clinique.
- Cellules fœtales en circulation dans le sang maternel: Cette approche pourrait révolutionner le diagnostic prénatal des maladies génétiques.

Deux méthodes de prélèvement sont les plus utilisées pour le diagnostic anténatal: le prélèvement de villosités choriales, ou l'amniocentèse. Si le fœtus est révélé porteur du SDMC, le choix de la poursuite ou l'interruption de la grossesse revient au couple. Cependant dans les pays musulmans comme le Maroc, les considérations religieuses, rendent difficile le choix de l'arrêt de la grossesse. D'autre part, même si les parents prennent cette décision difficile, l'absence de cadre juridique au Maroc couvrant le gynécologue qui va pratiquer cette interruption de grossesse est un obstacle supplémentaire pour ces familles.

Une autre alternative réside alors dans le diagnostic pré-implantatoire. Parfois l'accès à ce diagnostic anténatal, peut être limité par une situation économique difficile du couple, vu que le diagnostic anténatal est coûteux. Dans ces deux cas, où le couple manque de moyens financiers pour faire le diagnostic anténatal; ou que ses croyances religieuses ne lui permettent pas de faire une interruption de grossesse en cas de fœtus atteint, ces couples ont plusieurs choix. Soit ils entament une grossesse tout en prenant 25% de risque d'avoir un enfant atteint ou alors ils décident d'avoir un nombre réduit d'enfants et de ne pas

prendre de risque d'autres enfants atteints. Ils peuvent aussi avoir recours au diagnostic pré-implantatoire, sachant que techniquement et financièrement c'est un examen lourd et qu'il n'y a pas beaucoup de laboratoires qui pratiquent cette technique.

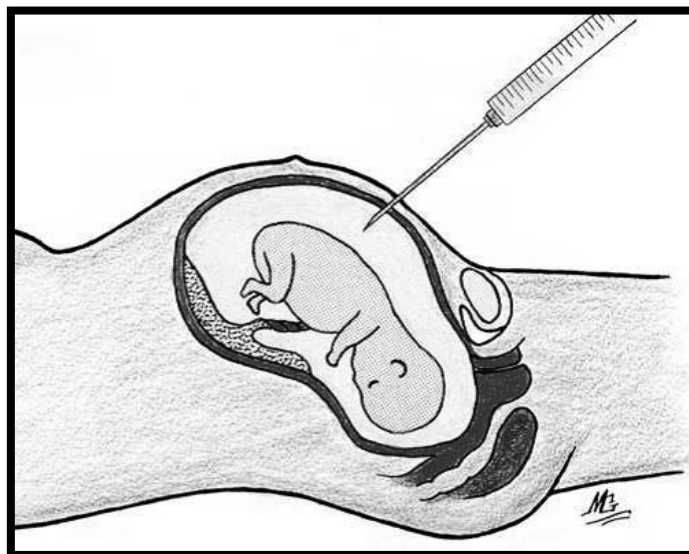


Figure 4: Schéma illustrant la procédure d'amniocentèse

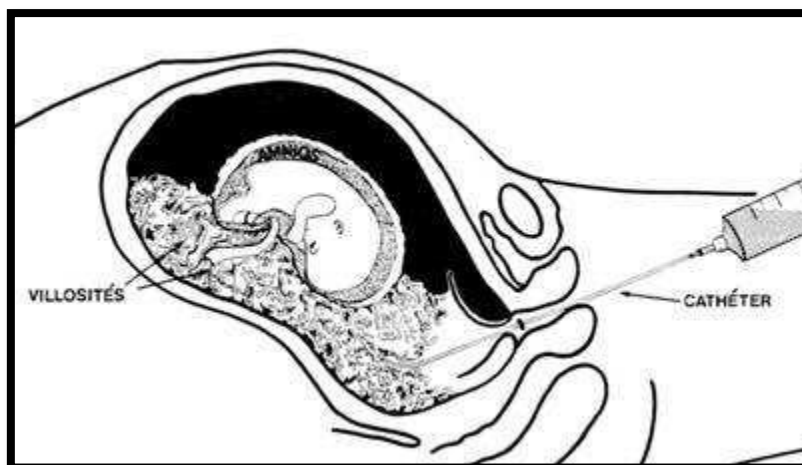


Figure 5: Schéma illustrant la procédure de biopsie chorale

**Matériels et
méthodes**

A. Matériels : Patients

Les patients que nous avons étudiés ont été recrutés lors de notre consultation au Département de Génétique Médicale à l'Institut National d'Hygiène.

Famille N°1

Il s'agit du garçon Z.M âgé de neuf ans et demi, consanguin (**Figure 6**), premier d'une fratrie de deux, adressé à la consultation de génétique médicale pour malformations osseuses. Sa grossesse était bien suivie, sans notion de prise médicamenteuse pendant la grossesse et l'accouchement s'est déroulé par voie basse sans notion de souffrance néonatale, sans retard psychomoteur. Le maintien de la tête de l'enfant été à 3 mois, position assise à 6mois, marche à 1an et demi. Le petit frère âgé de 5 ans, a la même symptomatologie que son frère. L'enfant a un retard mental modérée, et il n'a jamais été scolarisé.

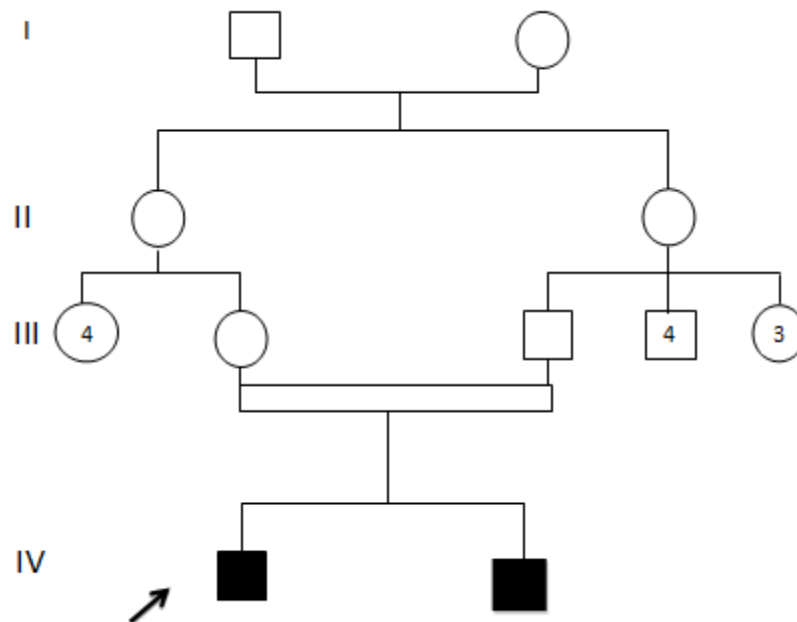


Figure 6: Arbre généalogique de la famille N°1

A partir de l'âge de 2 ans, les parents ont rapporté une stagnation pondérale et staturale avec constatation de malformations osseuses au niveau du tronc et des membres.

A l'examen, on note un retard staturo-pondérale avec un poids à 22 Kg (-2DS); une taille à 85cm (-4DS) et un périmètre crânien à 51cm (-2DS), un aspect grossier du visage, grandes oreilles décollées avec un cou court, les mains de l'enfant sont petites et boudinées avec un tronc court en forme de bouclier. Au niveau des membres inférieurs, le patient a un genuvalgum, avec déviation externe de l'articulation de la hanche (**Figure 7**).



Figure 7: Les photos du propositus montrant les déformations osseuses et le retard statural

Les radiographies du bassin ont montré un aspect festonné et aréolaire de la branche ischio-pubienne, avec une obliquité et ouverture du toit du cotyle (**Figure 8.A**), une platyspondylie des vertèbres lombaires (**Figure 8. B**) et un coxa valga au niveau des genoux (**Figure 8. C**).

Une recherche des mucopolysaccharides dans les urines est revenue négative.

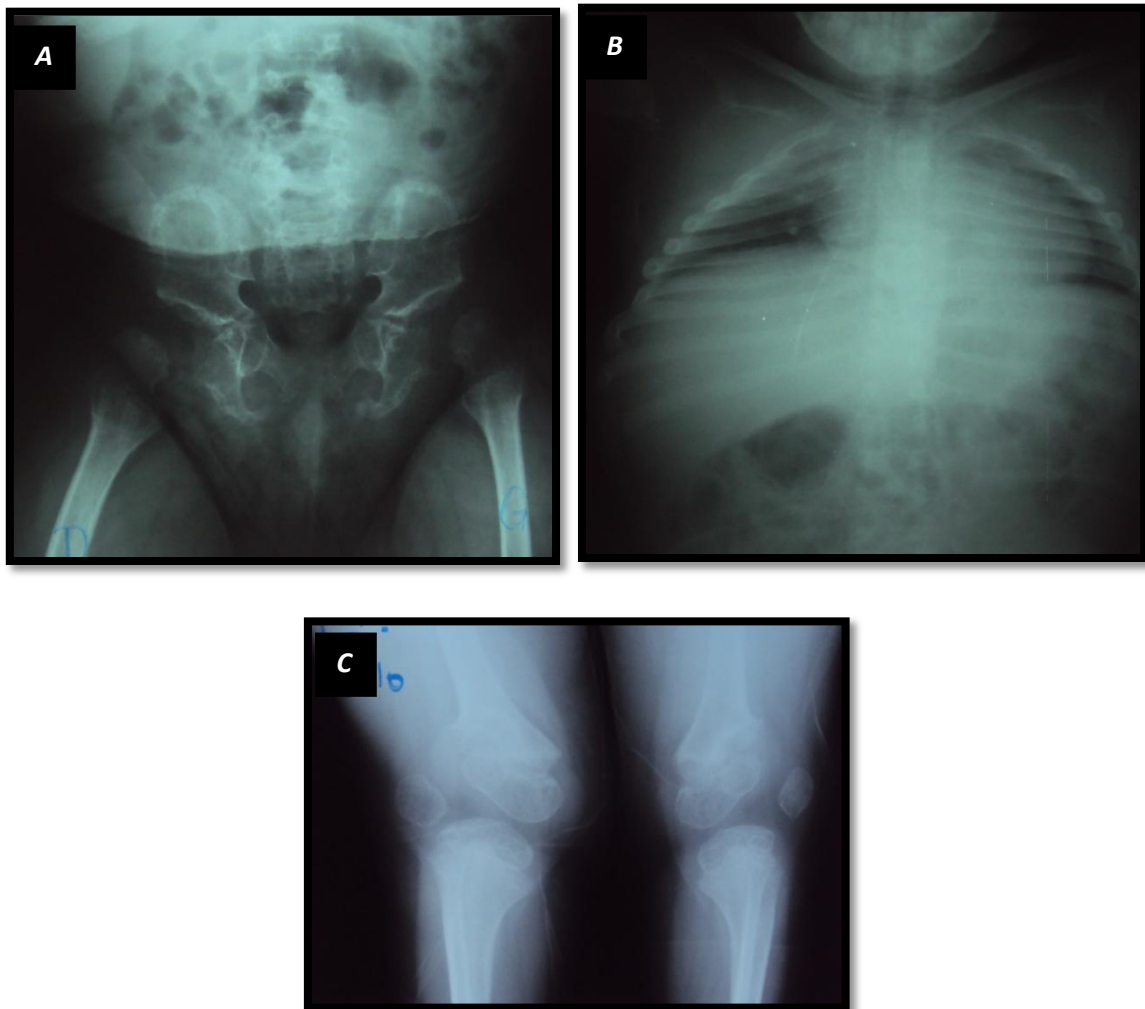


Figure 8: Radiographies standard du thorax, bassin et du genou du propositus

Famille N° : 2

Il s'agit du garçon G.M âgé de cinq ans, consanguin (**Figure 9**), deuxième d'une fratrie de deux, adressé à la consultation de génétique médicale pour retard staturo-pondéral. Sa grossesse était bien suivie, sans notion de prise médicamenteuse pendant la grossesse et l'accouchement s'est déroulé par voie basse sans notion de souffrance néonatale, avec notion de retard psychomoteur, le maintien de la tête à 6 mois, position assise à 1an et la marche à 2ans. La grande sœur est âgée de 8ans sans antécédents pathologique notable. L'enfant à un retard mental modérée.

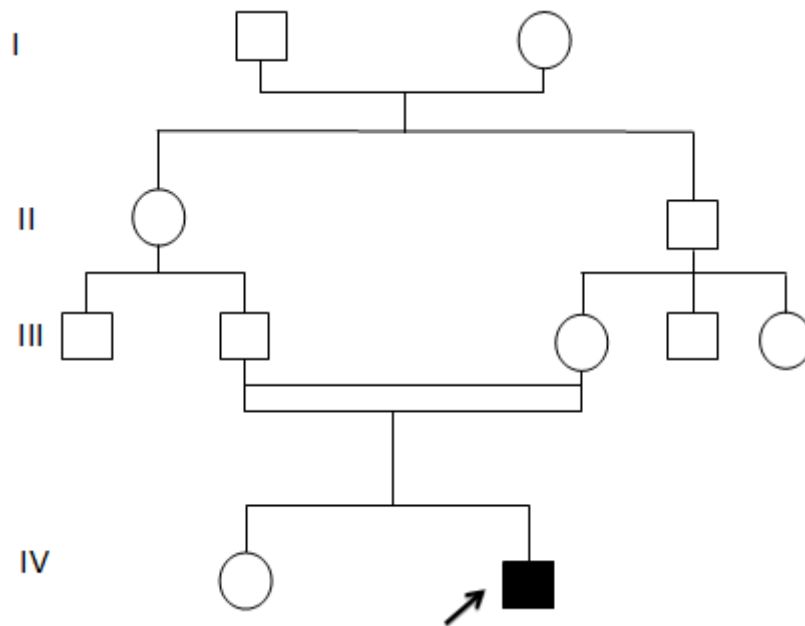


Figure 9: Arbre généalogique de la famille N°2

A partir de l'âge de 18mois, les parents ont remarqué une stagnation du poids et de la taille avec présence de malformations osseuses et notion de difficultés d'alimentation et fausses routes, les parents rapportent aussi une notion d'insomnie et de réveil nocturne.

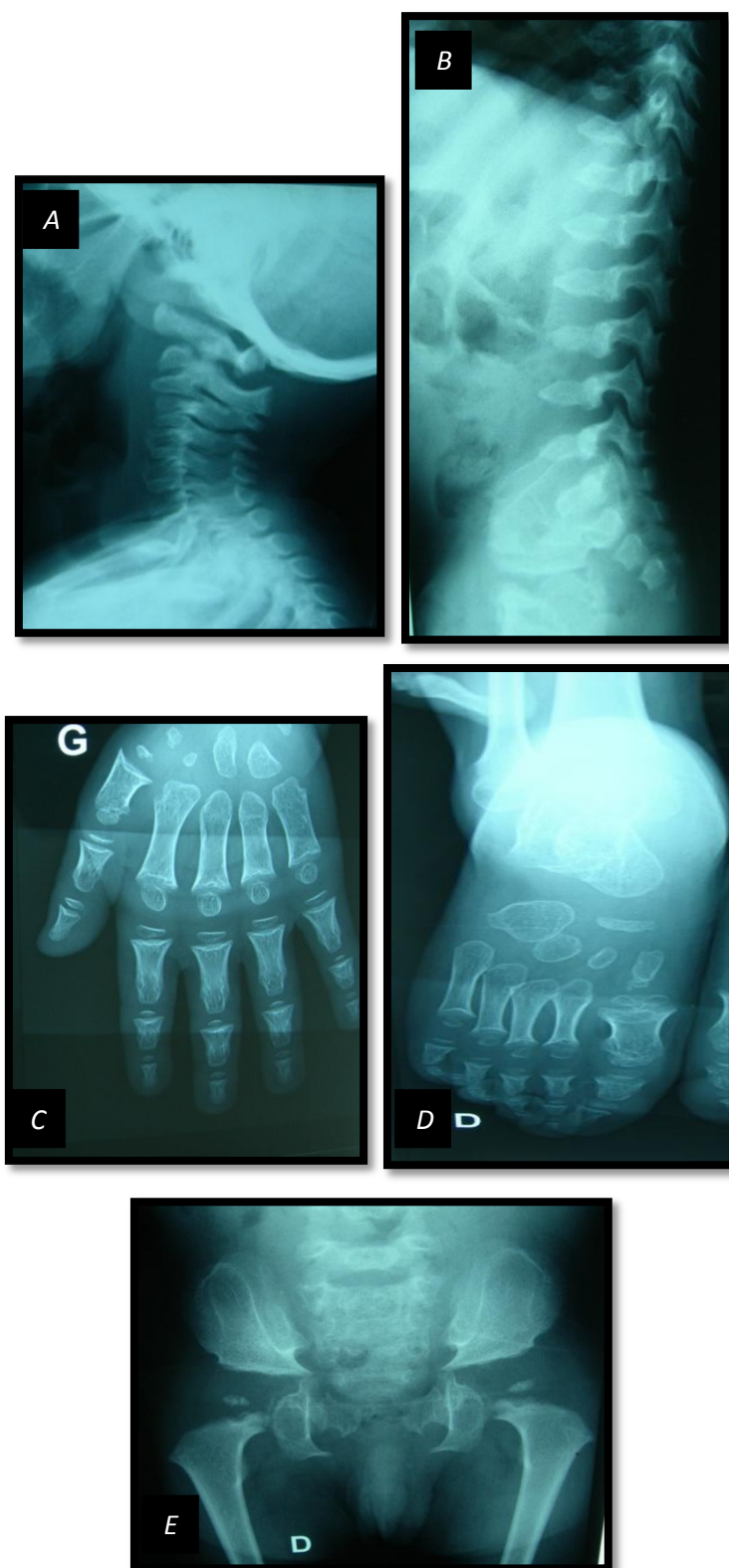
A l'examen, on note un retard staturo-pondéral avec un poids à 10,5Kg (-2DS); une taille à 75cm (-4DS) et un périmètre crânien à 47,5 cm (-2DS), un aspect triangulaire du visage avec une fontanelle antérieure encore ouverte; le petit a des oreilles larges et bas implantées un cou court et un prognatisme. Les mains de l'enfant sont petites et boudinées, son tronc est court en forme de bouclier avec protrusion sternale. Il a aussi un genuvalgum (**Figure 10**).



Figure 10: Les photos du propositus montrant les déformations osseuses et le retard statural

Les radiographies du bassin ont montré des ailes iliaques carrées et hypoplasiques, avec aspect horizontal des toits des cotyles. Les métaphyses fémorales supérieures sont larges et ont des extrémités internes en pointe (**Figure 11. E**). La radiographie du rachis cervical a montré une hypoplasie de l'apophyse odontoïde avec une luxation antérieure de C1–C2 et une platyspondylie diffuse avec double ondulation des plateaux vertébraux (**Figure 11. A ;B**). La radiographie des pieds et des mains a objectivé un aspect onguleux des os du carpe et des tarse, des métaphyses, des métacarpiens et des métatarsiens avec un discret aspect d'épiphyse en cône au niveau des phalanges des mains(**Figure 11. C ;D**).

Une recherche des mucopolysaccharides dans les urines est revenue négative.



**Figure 11: Radiographies standard du rachis, bassin et des extrémités du
propositus.**

Famille N° : 3

Il s'agit du garçon C.Z âgé de quatre ans, non consanguin (**Figure 12**), sixième d'une fratrie de six adressé à la consultation de génétique médicale pour retard staturo-pondéral avec retard psychomoteur. Sa grossesse était bien suivie, sans notion de prise médicamenteuse pendant la grossesse et l'accouchement s'est déroulé par voie basse sans notion de souffrance néonatale, avec notion de retard psychomoteur, avec maintien de la tête à 7 mois, position assise à 10 mois et marche à 25 mois. La grande sœur âgée de 15ans a le même tableau clinique que le frère cadet.

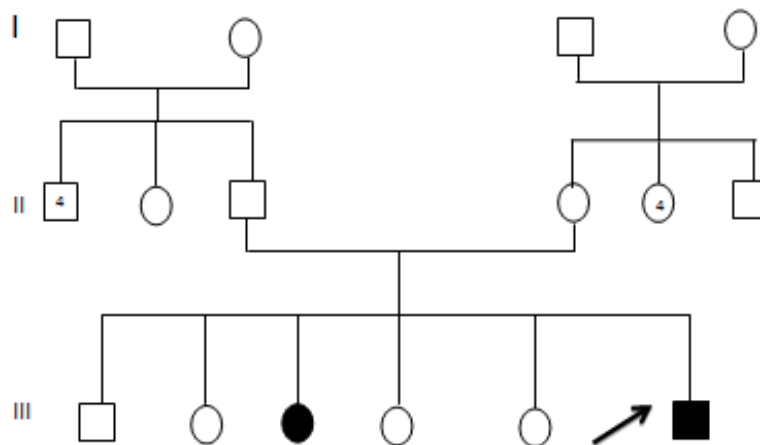


Figure 12 : Arbre généalogique de la famille N°3

Les parents ont remarqué une stagnation du poids et de la taille de leur enfant avec un ralentissement psychomoteur

A l'examen, on note un retard staturo-pondéral avec un poids à 8,5Kg (-3DS); une taille à 45cm (-4DS) et un périmètre crânien à 45,5 cm (-2DS), un aspect grossier du visage; des oreilles décollées avec un cou court. Le petit a un tronc qu'est court en forme de bouclier (**Figure 13**).



Figure 13: Les photos du propositus montrant les déformations osseuses et le retard statural.

Les radiographies du bassin montrent des ailes iliaques carrées, des cotyles élargis, horizontaux avec coxa valga, une discrète irrégularité des crêtes iliaques et des bords des ischions et des pubis (**Figure 14.A**). Les radiographies du rachis objectivent une platyspondylie généralisée (**Figure 14.C**). La radiographie des mains a objectivé un retard d'ossification des noyaux du carpe; des métacarpiens légèrement courts et des extrémités métaphysaire irrégulières (**Figure 14.B**).

La recherche des mucopolysaccharides dans les urines n'a pas été réalisée par manque des moyens de la famille.

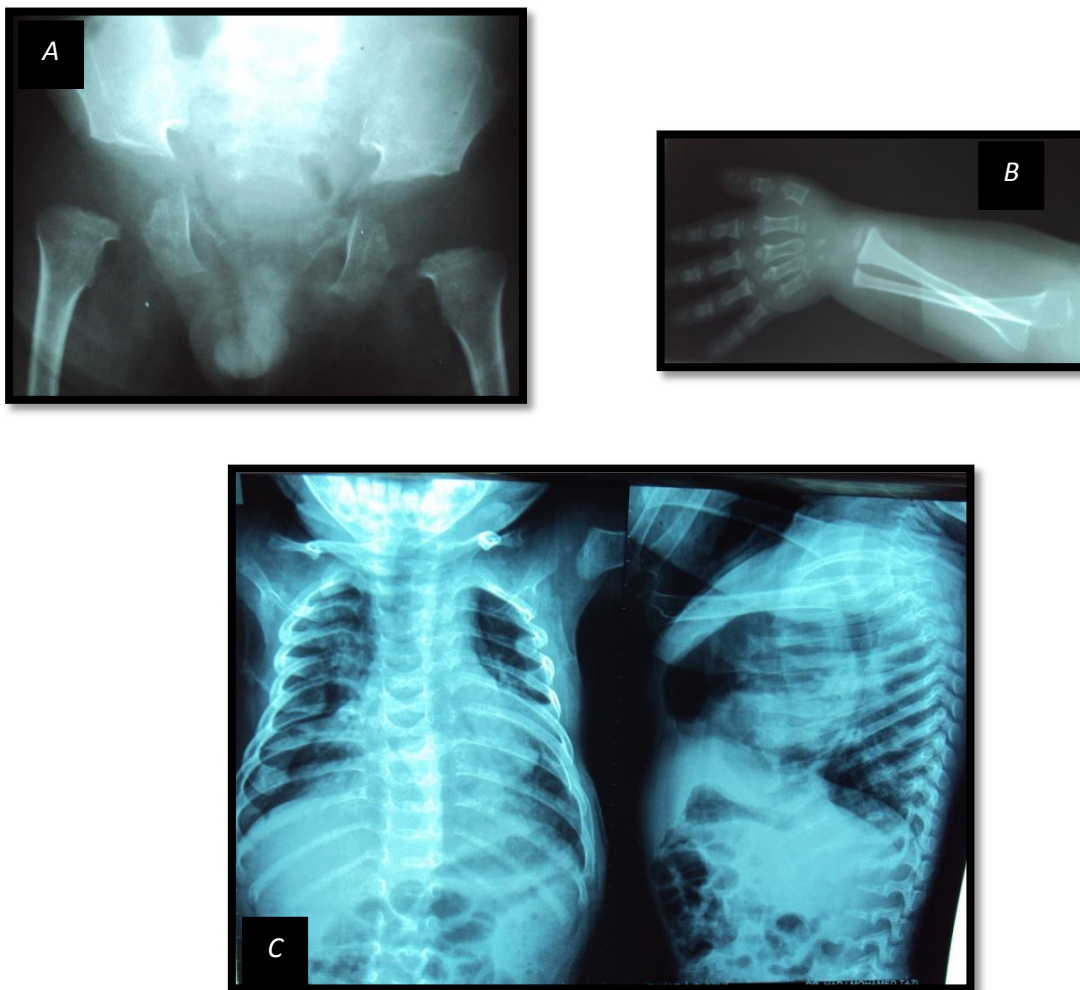


Figure 14: Radiographies standard du rachis, bassin et des extrémités du propositus

Patients	Age d'apparition	Consanguinité	Signes cliniques	Signes radiologiques
Patient 1	24 mois	+	Retards-statur pondéral Microcéphalie Tronc en bouclier Genuvalgum Luxation de la hanche	Platyspandylie Crêtes iliaques festonnées Coxa valga
Patient 2	17 mois	+	Retards staturo-pondéral Microcéphalie Tronc en bouclier Genuvalgum	Platyspandylie Crêtes iliaques festonnées Hypoplasie de l'apophyse odontoïde avec luxation de C1-C2
Patient 3	24 mois	+	Retards staturo-pondéral Microcéphalie Tronc en bouclier	Platyspandylie Crêtes iliaques festonnées

Tableau I : Tableau comparatif des trois malades selon l'âge d'apparition de la maladie, la notion consanguinité et les signes cliniques et radiologiques.

B. Méthodes : Etude moléculaire

1. Extraction d'ADN génomique

a. Prélèvement des patients

Nous avons procédé à un prélèvement sur tube EDTA des patients, pour pouvoir faire l'étude moléculaire. 5ml à 10ml de sang total à acheminer au service le plus rapidement possible .

Toute étude de génétique moléculaire implique la disposition d'échantillons d'acides nucléiques. Les quantités nécessaires sont infimes, quelques microgrammes suffisent. Toute cellule nucléée renferme de l'ADN dans son noyau contenant toute l'information génétique de l'individu entier. Les leucocytes sanguins représentent la source majeure d'ADN pour les études de routine en médecine [25].

Le consentement des parents est indispensable avant tout prélèvement

b. Extraction d'ADN génomique.

L'ADN est extrait à partir des globules blancs du sang circulant selon la méthode décrite par Kunkel (Kunkel, 1977).

La lyse des rouges

Le sang fraîchement recueilli subit une lyse des globules rouges (GR) grâce à l'addition d'une solution hypotonique (2 volumes d'une solution de TE 20/5) (**Annexes 1**) et incubation dans la glace pendant 20 minutes. Après centrifugation à 2500 tours/min, pendant 5 min à + 4°C, le surnageant est éliminé, permettant ainsi de se débarrasser des GR. Cette étape est répétée au

moins deux fois pour obtenir un culot blanc constitué essentiellement de leucocytes.

La lyse des blancs

Ensuite, la lyse des globules blancs (GB) s'effectue par addition au culot d'une solution de lyse des globules blancs. Le volume de la solution de lyse des blancs (SLB) est ajouté de façon à obtenir un volume total équivalent au volume initial du sang prélevé puis le mélange doit être vortexé. La préparation ainsi obtenue peut être conservée à -20°C pendant plusieurs mois pour une extraction ultérieure.

La protéolyse

Une étape de protéolyse est nécessaire pour libérer l'ADN nucléaire dans le milieu et de digérer les protéines qui lui étaient associées. Ceci est réalisé grâce à l'ajout de la protéinase K (à raison de 0,2 mg/ml de sang) et incubation à 42°C pendant toute la nuit, sous agitation douce.

Extraction au sel

L'extraction de l'ADN est réalisée par le chlorure de sodium (extraction aux sels). Elle présente l'avantage, par rapport aux techniques classiques d'extraction au phénol-chloroforme, d'être simple, rapide et d'éviter les phases phénoliques. Après l'incubation toute la nuit à 42°C, la préparation est additionnée de 4 ml d'eau distillée stérile et de 4 ml d'une solution de NaCl 5M, mélangée puis centrifugée à 3000tr/min pendant 30 min afin d'éliminer le culot. Seul le surnageant est récupéré.

Après la série d'extractions qu'il subit, l'ADN est précipité. Ceci a pour but de le récupérer sous forme solide, ce qui permet d'une part de le protéger, et d'autre part, de le resolubiliser après séchage, à la concentration souhaitée. La précipitation se fait par addition d'éthanol absolu froid (-20°C) à haute force ionique. L'ADN précipite sous forme de filaments visibles à l'œil nu, formant une pelote ou « méduse », qui est récupérée par enroulement sur une fine baguette de verre. La « méduse », recueillie dans un tube eppendorf, subit des lavages à l'éthanol à 70° puis à 100°, puis elle est séchée. L'ADN est enfin repris par une solution de tampon TE 10/1. Le volume ajouté est fonction de la taille de la pelote. (Généralement 300µl à 500µl pour un volume de 5 à 10 ml de sang).

2. Dosage et contrôle de la qualité de l'ADN:

La concentration en ADN de l'échantillon est estimée par spectrophotométrie. En effet, les bases puriques et pyrimidiques présentent un pic d'absorption dans l'ultraviolet à 260 nm. Une unité de densité optique (DO) à 260 nm correspond à une solution d'ADN double brin à 50µg/ml, pour un acide nucléique pur et parfaitement homogène. Il est donc nécessaire d'effectuer un contrôle de la pureté de l'ADN. Pour cela, il faut rechercher une éventuelle contamination protéique par une seconde mesure à 280nm. Un ADN pur doit avoir un rapport DO260/DO280 compris entre 1,8 et 2.

Ensuite, la qualité et l'intégrité de l'ADN extrait sont contrôlées par électrophorèse : on fait migrer une faible quantité d'ADN, avec un mélange de dépôt, sur un gel d'agarose à 0,8% dans du tampon TAE (1X) (**Annexe 1**) et en présence de Bromure d'éthidium (BET) à 0.5µg/ml. Le BET est un agent qui s'intercale entre les bases puriques et pyrimidiques, rendant l'ADN fluorescent

sous une lumière ultraviolette. La présence d'une bande unique, de migration très lente, témoigne d'un ADN de haut poids moléculaire, non dégradé au cours des manipulations.

3. Amplification du gène DYM par technique de réaction de polymérisation par chaîne (PCR)

La PCR fut inventée par K. Mullis en 1983 et brevetée en 1985. Son principe repose sur l'utilisation de l'ADN polymérase, il s'agit d'une réplication *in vitro* de séquences spécifiques d'ADN. Cette méthode permet de générer à des dizaines de milliards d'exemplaires un fragment d'ADN particulier (la séquence d'intérêt ADN d'intérêt ou ADN cible) à partir d'un extrait d'ADN (ADN matrice) grâce à une ADN polymérase extraite d'une bactérie thermophile (*Thermus aquaticus*) la «Taq polymérase». Cette enzyme résistante à des températures élevées a permis une automatisation de la réaction, dans des appareils appelés thermocycleurs [25].

a. Principe:

La Taq copie un brin d'ADN cible utilisé comme matrice, en un brin complémentaire, par élongation à partir de l'extrémité 3'-OH libre de l'amorce. La PCR est une réaction en chaîne car les brins d'ADN néoformés sont eux-mêmes utilisés comme matrice pour les synthèses d'ADN suivantes, à chaque cycle la quantité d'ADN amplifiée est doublée, et ceci pendant 25 à 35 cycles consécutifs [26] (**Figure 15**). Chaque cycle comprend une succession de trois phases, après avoir préparé le mélange réactionnel et déterminer le cycle de température.

Le mélange réactionnel :

La réaction de polymérisation en chaîne est réalisée dans un mélange réactionnel qui comprend l'extrait d'ADN (ADN matriciel), la Taq polymérase, les amorces et les quatre désoxyribonucléosides triphosphates (dNTP) en excès dans une solution tampon.

Les tubes contenant ce mélange réactionnel sont soumis à des cycles de température répétés plusieurs dizaine de fois dans le bloc chauffant d'un thermocycleur. L'appareil permet la programmation de la durée et de la succession des cycles de paliers de température. Chaque cycle comprend trois périodes de quelques dizaines de secondes.

Les cycles de températures (Figure 15)

1) La dénaturation : 94°C

La première période s'effectue à une température de 94°C, dite température de dénaturation. A cette température l'ADN matriciel est dénaturé (les liaisons hydrogènes ne résistent pas à des températures supérieures à 80°C) et l'ADN double-brin se dénature en ADN simple-brin.

2) L'hybridation : 40-60°C

La deuxième période s'effectue à une température généralement comprise entre 40 et 60°C dite température d'hybridation des amorces. La diminution de la température permet aux liaisons d'hydrogènes de se reformer et donc aux brins complémentaires de s'hybrider.

Les amorces s'hybrident plus facilement que les longs brins d'ADN matriciel. Plus la température d'hybridation est élevée, plus l'hybridation est sélective, plus elle est spécifique

3) L'élongation : 72°C

La troisième période s'effectue à une température de 72°C, dite température d'élongation. A 72°C, la Taq polymérase se lie aux ADN simple-brin amorcés et catalyse la réplication en utilisant les désoxyribonucléotides triphosphates (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) présents dans le mélange réactionnel. Les régions de l'ADN matriciel en aval sont ainsi sélectivement synthétisées. Au cycle suivant, les fragments synthétisés servent à leur tour de matrice et au bout de quelques cycles, l'ADN prédominant correspond à la séquence comprise entre les régions où les amorces s'hybrident. Il faut compter 20 à 40 cycles pour synthétiser une quantité analysable de l'ADN (0,1 microgramme).

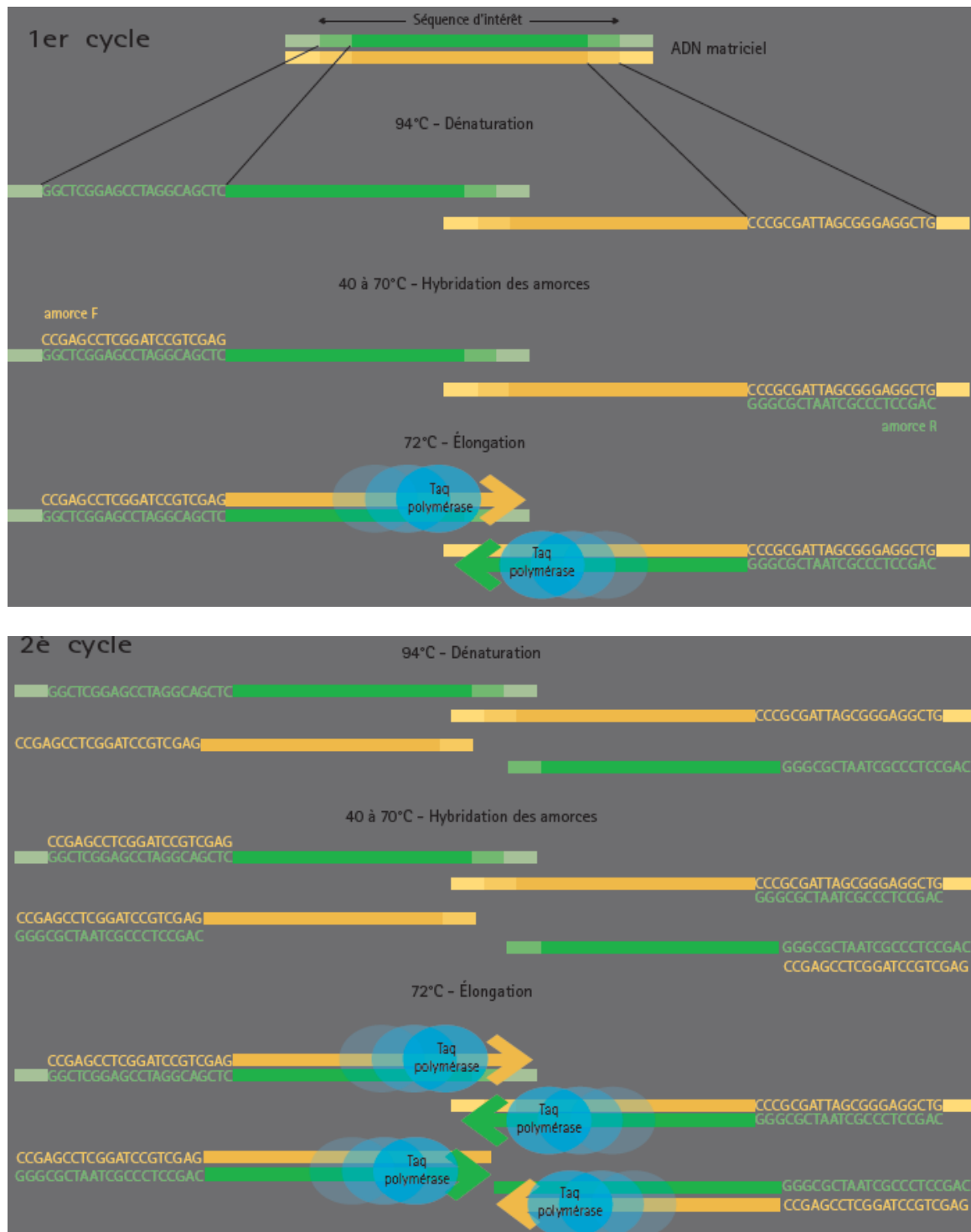


Figure 15: Schéma montrant le principe de PCR

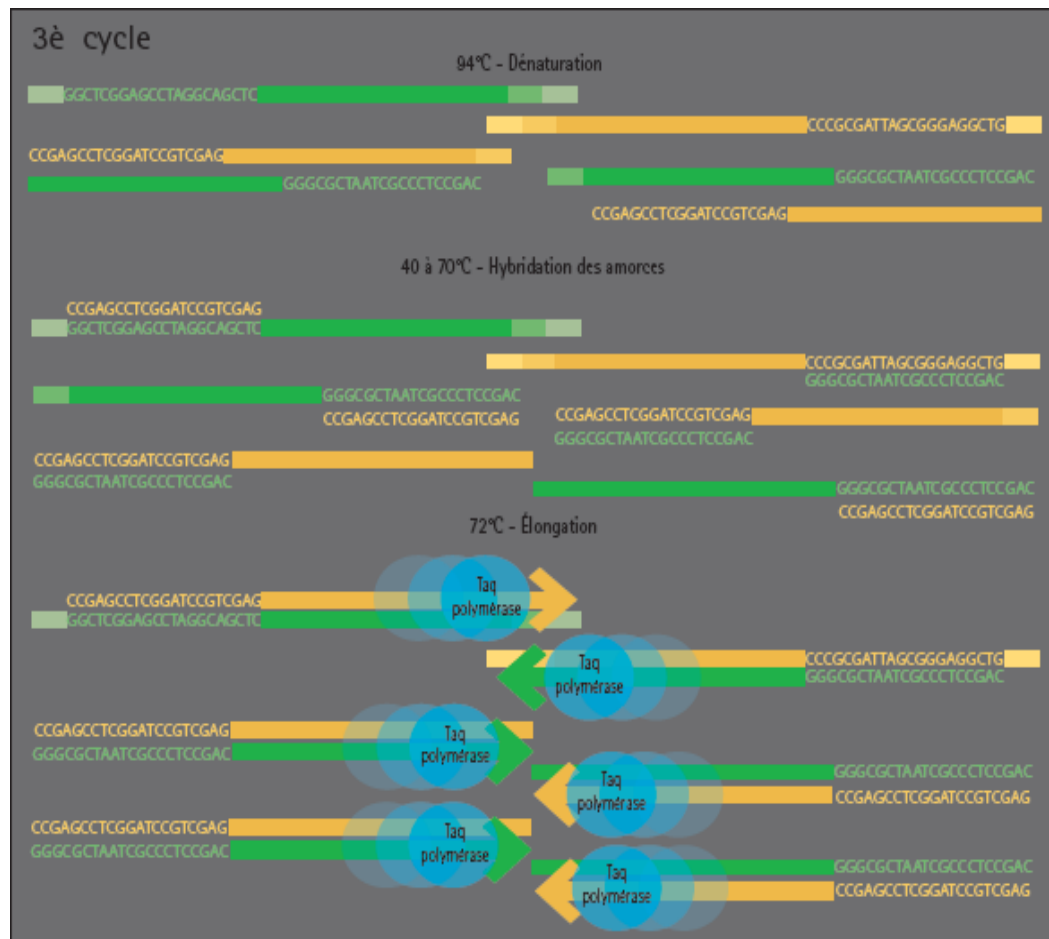


Figure 15: schéma montrant le principe de PCR

b. Réalisation pratique:

b.1 Définition de la séquence du gène :

La connaissance de la séquence des régions qui délimitent l'ADN à amplifier, ou ADN cible est nécessaire. Ces séquences serviront à synthétiser des oligonucléotides complémentaires (d'une longueur de 15 à 25 nucléotides en général), utilisés comme amorces par la Taq polymérase, et qui serviront à délimiter la portion d'ADN à amplifier. A partir de bases de données disponibles sur internet (NCBI et ENSEMBL), nous avons identifié la séquence du gène *DYM* que nous avons choisi d'amplifier (**Figure 16**).

Nous sommes intéressés plus particulièrement à l'exon 17 du gène *DYM* car c'est dans cette région où est décrite la mutation récurrente que nous cherchons la c.1878delA.

On se basant sur les données de bioinformatique on a testé la spécificité de ces oligonucléotides à la séquence du gène *DYM* qu'on désire amplifier.

b.2 Définition des amorces :

Le choix des amorces est particulièrement crucial pour obtenir des résultats satisfaisants. En effet, la séquence de l'amorce doit respecter un certain nombre de critères :

- ✓ Sa longueur est un facteur déterminant de la spécificité de l'amplification d'une séquence donnée.
- ✓ Pas de complémentarité entre les deux amorces, au risque de générer au cours de la réaction des dimères d'amorces susceptibles de diminuer le rendement de la réaction.

- ✓ Une température de fusion T_m voisine pour les deux amorces (soit une composition en A+T et C+G équilibrée) afin de faciliter le choix de la température d'hybridation pendant la réaction [$T_m = 4(\text{nombre de C+G}) + 2(\text{nombre de A+T})$].

Exon 17 du gène *DYM*:

atttgatagctgaaatattttaagccccagagctttcatgcctgtgaccagttggcaggggtgggtgggct
ccccgcacaccacagc**accacctgcaaaactctacc**acttttgcttgtgcatggaactgtgggattataaaatcatc
ttattttcattgcagAAATTTCCAGAATTGAA**A**TTCAAATATGTGGAAGAGGA
GCAGCCCGAGGAGTTTTATCCCCTATGTCTGGTCTCTTGTCTACAAC
CAGCAGTCGGCCTGTACTGGAATCCAC**AGGACATCCAGCTGTTCAAC**
ATGGATTCCGACTGA



Figure 16 : Séquences à amplifier du gène *DYM* avec la séquence des amorces choisies

- L'exon 17 est indiqué en majuscules.
- L'intron 18 est indiqué en minuscule.
- Les séquences à amplifier du gène *DYM* sont indiquées *en bleu*.
- Les amorces sens et anti-sens sont indiquées *en rouge italique*.
- La mutation est la c.1878delA.

Il est à noter qu'au-delà du T_m , l'amorce se sépare de sa séquence complémentaire. En deçà, elle pourra s'hybrider de façon non spécifique avec des séquences d'ADN génomique présentant quelques homologues de structure.

Actuellement, l'introduction de logiciels spécialisés et des bases de données nucléotidiques a permis de réaliser des choix plus rationnels.

b.3.Les conditions réactionnelles

Conditions

Les réactions de PCR sont effectuées dans des tubes de 200 μ l, grâce au thermocycleur AppliedBiosystem. Le mélange réactionnel final de 50 μ l comprend :

- L'ADN génomique : 1 μ l
- Les dNTP 2,5mM: 2 μ l
- Les amorces spécifiques 10 μ M : 0,63 μ l chacune
- Le tampon 10X : 10 μ l
- MgCl₂ (25mM) :3 μ l
- La Taq polymérase :0,25 μ l
- L'eau distillée stérile : 32,49 μ l

Programmes

▪95°C	3 min	→	
▪95°C	15 sec	→	} 12 Cycles
▪60°C	15 sec	→	
▪72°C	15 sec	→	
▪95°C	15 sec	→	} 35 Cycles
▪48°C	15 sec	→	
▪72°C	15 sec	→	
▪72°C	7min	→	

Le contrôle des produits PCR permet de confirmer la réussite de l'amplification génique, et de vérifier l'absence de toute amplification non spécifique. Il est réalisé grâce à une électrophorèse sur gel d'agarose à 1% (annexe1). Les fragments amplifiés sont directement visualisés, en lumière ultraviolette, sous forme d'une bande unique.

4. Purification du produit PCR

La purification des produits de PCR a pour but de séparer la séquence amplifiée désirée des autres acides nucléiques (amorces non utilisées, amplification de séquences non désirées ...etc.), ainsi que des sels et autres composants du milieu réactionnel. Nous avons utilisé le kit Exosap pour la purification de nos PCR, en suivant le programme suivant: On prépare d'un mélange réactionnel avec un volume final de 8µl contenant :

- 1µl de l'exosap,
- 1ul de l'eau stérile,
- 6µl de produit de PCR.

Le mélange est ensuite placé dans le thermocycleur en appliquant le programme suivant :

- ✓ 37 °C pendant 15 minutes puis
- ✓ 80 °C pendant 15 minutes.

Le produit purifié peut être utilisé directement pour la réalisation d'une réaction de séquence.

5. Le séquençage

a. Principe

Le séquençage de l'ADN consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides constituant un fragment d'ADN donné. Actuellement, il est devenu une technique de routine pour les laboratoires de biologie moléculaire. Dans notre laboratoire on se base sur la méthode de SANGER pour le séquençage. Le principe de la méthode de SANGER repose sur l'incorporation aléatoire par une ADN polymérase de didésoxynucléotides interrupteurs de chaîne (ddNTP) présents dans le milieu réactionnel, à la place d'un dNTP normal lors de la synthèse d'un brin d'ADN complémentaire au brin matrice (**Figure17**). Dans le milieu réactionnel il y a une compétition entre les dNTP et les ddNTP. Le rapport spécifique ddNTP/dNTP et l'affinité de la Taq pour chaque nucléotide sont optimisés de telle façon qu'un ddNTP soit statistiquement incorporé à toutes les positions possibles.

Chaque ddNTP (ddATP, ddTTP, ddCTP, ddGTP) est marqué par un fluorochrome différent dont le spectre d'émission est spécifique. Une analyse spectrale va différencier les quatre fluorochromes, associer la base

correspondante et donc définir la séquence nucléotidique du brin d'ADN initial. Nous utilisons la technologie BigDye Terminator (AppliedBiosystems : ABI).

Après la réaction de séquence, on réalise une migration électrophorétique du produit obtenu, dans un capillaire de séquençage contenant un gel d'électrophorèse très résolutif (polyacrylamide) pour séparer tous les fragments présents en fonction de leur masse taille.

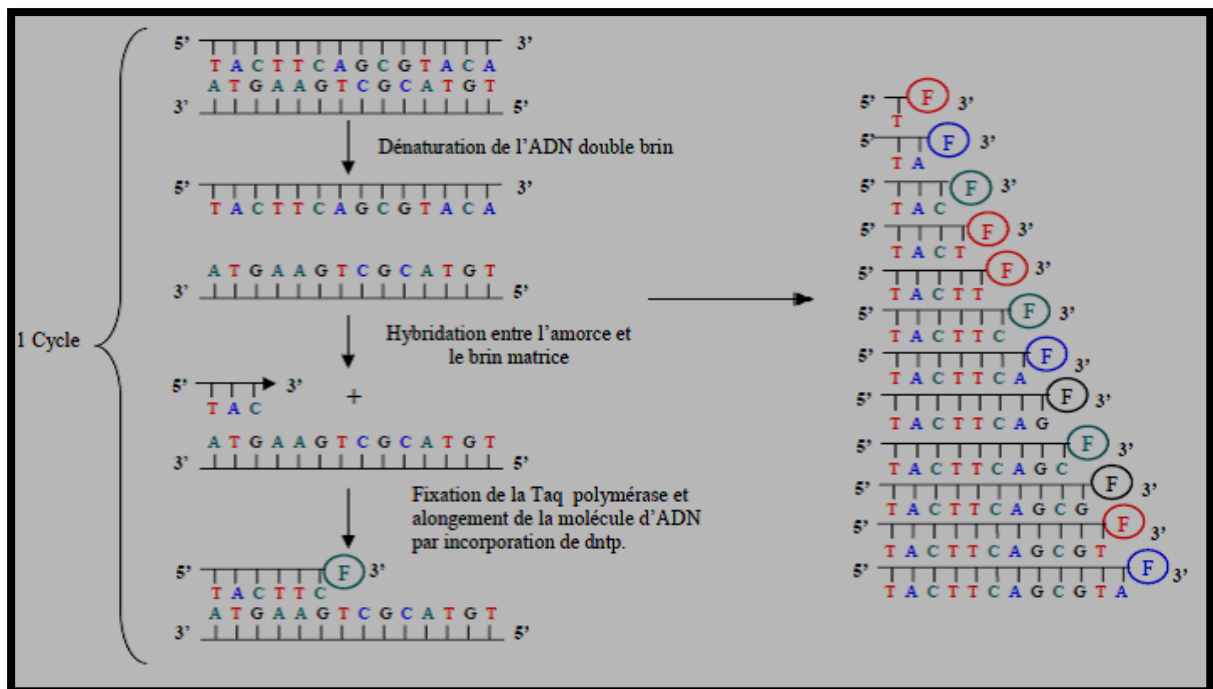


Figure 17: Principe de la technique de séquençage d'ADN par la méthode de Sanger

b. Conditions et programmes de la réaction de séquence

La réaction de séquence est réalisée dans un volume final de 13µl contenant:

- Le produit PCR purifié: 2µl,
- L'amorce DYM-F et DYM-R: 0,5ul
- Le Kit de séquençage (BigDyeTerminator V3.1): 1µl.

La solution du Kit comprend les dNTP, les ddNTP marqués, l'Ampli Taq DNA polymérase et le tampon (Tris-Hcl pH 9 à 400 mM et MgCl₂ à 10mM). La réaction de séquence s'effectue dans un thermocycleur, selon le programme suivant :

- ✓ 96 °C pendant 10 secondes
- ✓ 50 ° C pendant 05 secondes. 25 cycles
- ✓ 60 ° C pendant 4 minutes

Le produit de séquence peut être analysé tout de suite ou conservé à +4°C ou à -20°C dans l'obscurité.

c. Purification du produit de la réaction de séquence :

Le produit de la réaction de séquence doit être purifié afin d'éliminer les amorces libres, les dNTP, les ddNTP non incorporés, les sels ainsi que toutes les impuretés, qui peuvent altérer la lecture de la séquence. Cette purification est réalisée grâce à deux techniques : purification par kit BigDye X-Terminator (AppliedBiosystems : ABI) ou par le Sephadex G50. Les échantillons purifiés sont placés par la suite dans des tubes appropriés. Ces tubes sont ensuite déposés dans le séquenceur ABI 310.

d. Utilisation du séquenceur ABI310 pour la lecture de séquence: électrophorégramme.

Après avoir placé les échantillons dans le séquenceur, on saisit à l'aide du logiciel *310 Data Collection* le nom et le prénom du donneur, les amorces utilisées (sens ou anti-sens), la température de migration (50°C) et le temps d'injection.

Les données sont ensuite analysées par le logiciel *SequencingAnalysis 3.7*. Le résultat est présenté par la machine sous forme de courbes (électrophorégramme) présentant la fluorescence détectée, et l'interprétation qui est faite en termes de nucléotides (**Figure 18**).

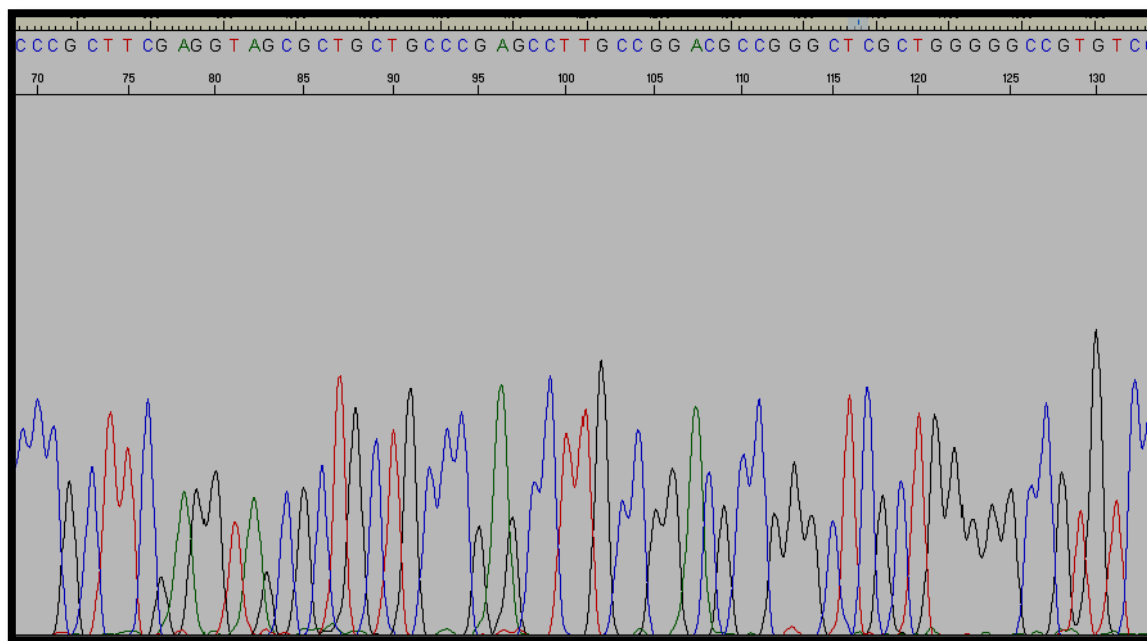


Figure 18 : Exemple d'électrophorégramme obtenu après



Résultats



1. Les résultats de PCR du gène *DYM*

Les fragments d'ADN obtenus sont séparés par électrophorèse sur gel d'agarose (Annexe 1) et représentés sur la **figure 19**.

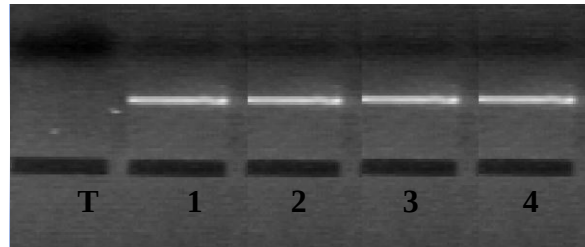


Figure 19: Résultats de la PCR de l'exon 17 du gène *DYM* étudié.

T : Le témoin négatif

1 : Résultats de PCR du malade de la famille N° 1

2 : Résultats de PCR de la mère du malade de la famille N° 1

3 : Résultats de PCR du malade de la famille N° 2

4 : Résultats de PCR du malade de la famille N° 3

2. Le résultat du séquençage de l'exon 17 du gène *DYM* chez nos malades

Nous avons identifié chez nos 3 malades les résultats suivants :

1. La Famille N° 1 :

Pour la famille F1, la mutation c.1878delA a été retrouvée à l'état homozygote chez le propositus et à l'état hétérozygote chez les parents (**Figures 21 et 22**).

2. La famille N° 2 :

La mutation c.1878delA a été aussi retrouvée chez le patient de la famille F2. Les parents n'ont pas été analysés (**Figures 21**)

3. La famille N° 3 :

La mutation c.1878delA a été aussi retrouvée chez le patient de la famille F3. Les parents n'ont pas été analysés (**Figures 21**)

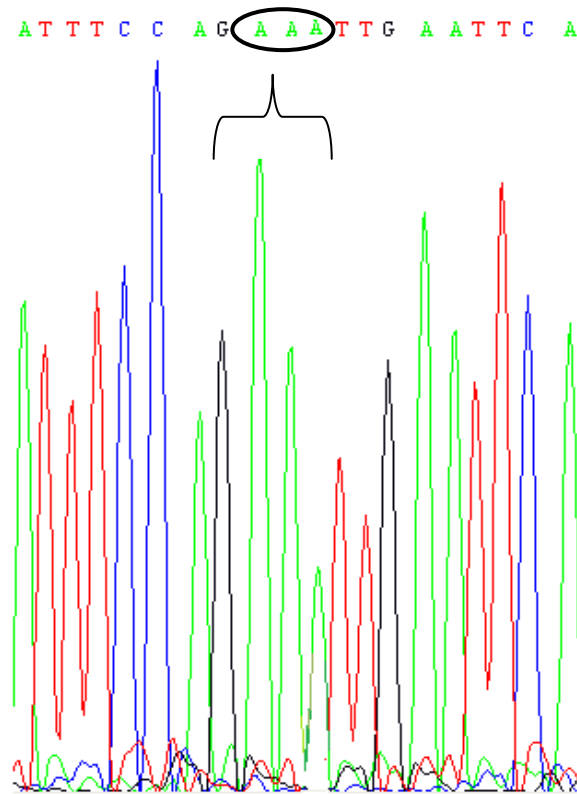


Figure 20: Une séquence normale au niveau de l'exon 17 du gène *DYM* avec la présence du triplet d'adénosine en position c.1876, c.1877, c.1878.

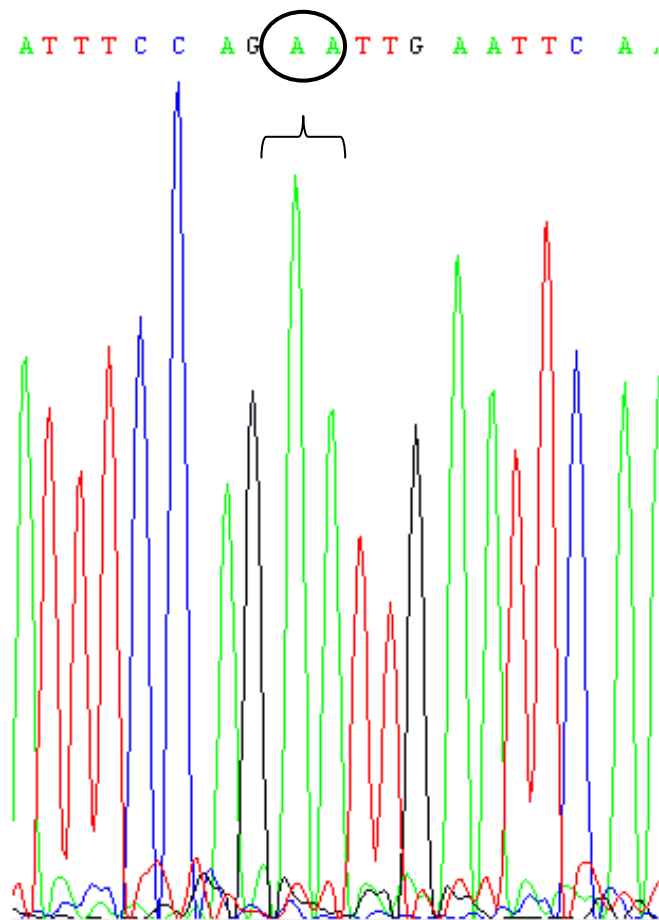


Figure 21 : La délétion de la troisième adénosine du triplet en position c.1878 à l'état homozygote au niveau de l'exon17 du gène *DYM* trouvé chez nos trois malades atteints du SDMC

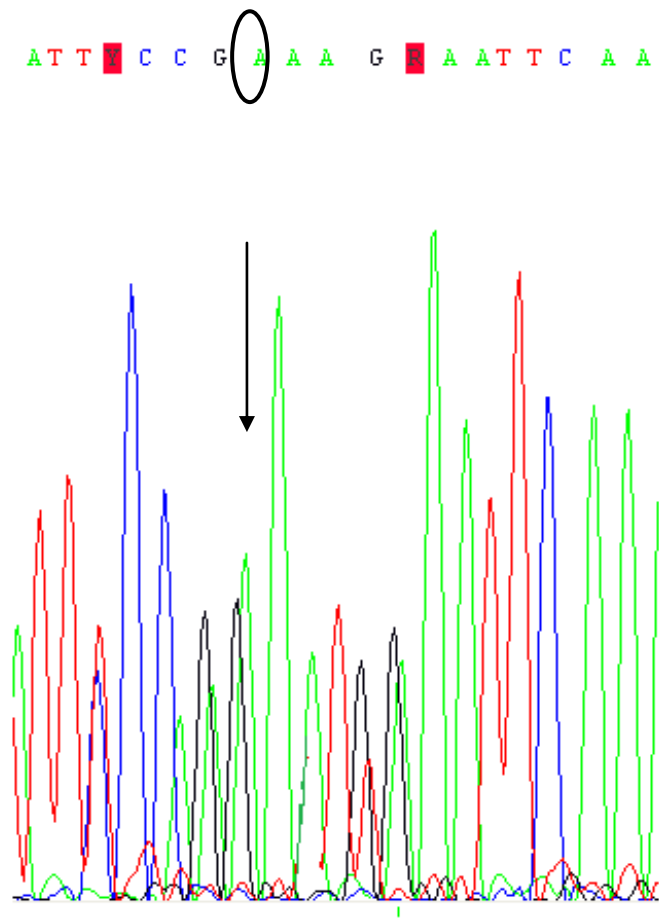


Figure 22: La mutation c.1878delA à l'état hétérozygote au niveau de l'exon17 du gène *DYM* trouvée chez les parents du malade de la famille N°1.



Discussion



Le SDMC est une affection osseuse familiale rare, appartenant au groupe des dysplasies spondylo-épi-métaphysaires, avec environ une centaine de cas rapportés dans la littérature, dont 10 familles d'origine marocaine. Ce syndrome rare est suspecté cliniquement et confirmé par un bilan radiologique.

Sur le plan clinique les malades présentent un retard statural avec une taille ne dépassant pas 120 à 130 cm à l'âge adulte, un visage légèrement dysmorphique, avec des anomalies osseuses en rapport avec la dysplasie spondylo-épi-métaphysaires. Ce tableau est associé à un retard mental progressif et d'intensité variable.

Le bilan radiologique trouve l'aspect des vertèbres en double bosse, les crêtes iliaques festonnées typique à cette dysplasie. Ces signes sont souvent associés à d'autres anomalies au niveau des membres et du rachis et ne deviennent manifestes qu'à l'âge de 3 à 4 ans.

L'étude génétique reste le seul examen pouvant confirmer avec certitude le diagnostic de SDMC et en même temps donner un conseil génétique adéquat et proposer un diagnostic anténatal à la famille.

Le gène découvert en 2003 par l'équipe d'El Ghouzzi et al. [26] fut le sujet d'étude de plusieurs équipes avec plusieurs mutations décrites jusqu'à ce jour(**Tableau II**) :

Mutation	Ethnicity	Nucleotide change	References
Frameshift	Pakistani	763delA	17
Frameshift	Portuguese	G→C 34 bp 3' of exon	5
Frameshift	Gujeratian	Repetition 4 copies exo	28
Frameshift	Lebanese	Duplication exon 2	28
Frameshift	Moroccan	1878delA exon 17	6
Frameshift	Georgian	938_942delTGTCT	29
Nonsense	Tamilian	C208T	28
Nonsense	Tamilian	C1363T	28
Nonsense	Dominican	C48G	17
Nonsense	Not Stated	369T>A	17
Missense	Not Stated	1405A>T	17
Nonsense	Tunisian	580C>T	6
Nonsense	Moroccan	C610T	6
Nonsense	Moroccan	656T>G	6
Nonsense	Moroccan	C1447T	6
Splice acceptor	Lebanese	IVS 3 194-1G>A	29,5
Splice acceptor	Spanish	IVS 4 288-2A>G	5
Splice acceptor	Spanish	IVS 7 621-2A>G	5
Splice acceptor	Chilean/ Argentinean/ Spanish	IVS7-2A>G	27
Splice acceptor	Lebanese	IVS 11 1252-1G>A	6
Splice donor	Moroccan	IVS 10 1125+1G>A	6
Splice donor	Indonesian	IVS15+3G>T	30

Tableau II: Les différentes mutations du gène *DYM* rapportés jusqu'à ce jour avec l'origine des familles étudiées.

La grande majorité des mutations associées au phénotype de SDMC sont des mutations type non-sens, il existe 8 différentes mutations sur les 22 décrites de type non-sens produisant ainsi une protéine tronquée non fonctionnelle. 6 différentes mutations sont de type frameshift, 7 différentes mutations sont des mutations au niveau du site d'épissage et une mutation faux-sens. Pour le syndrome de SMC qui est une variante du SDMC avec absence de retard mental, les mutations sont moins délétères avec une protéine altérée mais toujours fonctionnelle.

L'étude de l'origine ethnique des malades atteints de SDMC montre que la majorité des malades sont d'origine arabe et Maghrebo-Arabe : marocains, libanais [29], palestiniens [10], égyptiens [32,33], ainsi que arabo-saoudienne [30]. Cette fréquence importante dans ces pays peut être expliquée par le taux élevé de consanguinité.

D'autre part, Sur les 22 mutations différentes du gène *DYM*, rapportées dans le SDMC, 5 ont été retrouvées chez des patients marocains non apparentés. La c.1447C>T rapportée chez deux patients marocains, la c.610C>T chez un patient et IVS10 1125+1G chez un patient, et la mutation c.656T>G a été trouvé à l'état hétérozygote composite avec la mutation c.1878delA chez un autre patient marocain.

Le spectre mutationnel du gène *DYM* chez les patients marocains est rapporté sur la base de données des mutations marocaines MoHuMuDa (MoroccanHuman Mutation Database), accessible sur l'adresse <http://www.sante.gov.ma/Departements/INH/MoHuMuDa/index.hmt>.

Concernant la mutation c.1878delA étudiée dans ce travail, elle a été retrouvée chez 6 patients marocains, 4 patients marocains sur 7 par l'équipe El

Ghouzzi [23], 2 malades marocains sur 3 par l'équipe de Paupe [5](**Tableau III**).

La mutation	Le nombre de malades	Le nombre d'allèles
c.1878delA	6 malades	11
c.1447C>T	3 malades	6
IVS10 1125+1G>C	1 malade	2
c.610C>T	1 malade	2
c.656T>G	1 malade	1

Tableau III : Les différentes mutations décrites du gène *DYM* chez les patients marocains atteints de SDMC [5],[23].

Nous rapportons dans ce travail l'observation de trois familles suivies au Département de Génétique à l'Institut National d'Hygiène pour SDMC. De nos trois familles étudiées, 2 familles sont deux sujets atteints avec la même symptomatologie que les sujets étudiés:

- la famille N°1 a deux enfants atteints avec l'enfant cadet qui présente la même symptomatologie que son frère mais sans complications orthopédiques.
- La famille N°3 a deux enfants atteints avec une grande sœur qui a un tableau clinique complet du SDMC et présentant depuis 3mois des troubles de sommeil et des troubles anxieux.

La consanguinité été présente chez 2 des trois familles étudiées.

Nos trois familles avaient un tableau typique de SDMC avec une microcéphalie, un visage de surcharge, un nanisme, un thorax court en bouclier, une luxation au niveau des hanches et du genou chez le patient le plus âgé. Il est à noter que le retard mental était variable au niveau intrafamilial et en interfamilial.

Le bilan radiologique de nos trois patients était en faveur du SDMC avec la platyspondylie, les crêtes iliaques festonnées, l'aspect des mains trapu et onguleux avec présence chez le malade de la famille N°2 d'une hypoplasie de l'apophyse odontoïde compliquée d'une luxation antérieure de C1–C2 mais sans signes neurologique associés.

La recherche des mucopolysaccharides dans les urines était négatif chez les patients des deux familles N°1 et N°2.

Pour confirmer le diagnostic de ce syndrome chez nos malades nous avons mis au point un test génétique à la recherche de la mutation c.1878delA. Effectivement, cette mutation a été trouvée chez nos trois malades.

La mutation c.1878delA a été trouvée chez 9 malades marocains sur 14: 4 malades rapportés par El Ghouzzi et al. [23], 2 rapportés par Paupe et al. [5] ajouté à nos trois malades étudiés lors de ce travail, ce qui fait de cette mutation marocaine une mutation récurrente représentant 60.7% des allèles mutés chez les patients marocains (17/28 allèles).

La mutation récurrente c.1878delA représente plus que la moitié des mutations marocaines, nous suggérons la présence d'un effet fondateur de cette mutation favorisé par la fréquence de la consanguinité (15.25%) au sein de notre population [31] (**Figure 23**).

D'après les données de littérature plus les résultats de nos trois malades étudiés lors de ce travail nous confirmons la récurrence de la mutation c.1878delA chez la population marocaine, et nous proposons la recherche de cette mutation en premier plan chez les sujets marocains atteints de SDMC avant un séquençage complet du gène *DYM* (**Figure 24**) (tableau IV).

Ce diagnostic moléculaire nous permet en plus de confirmer le diagnostic du SDMC avec certitude et de poser le diagnostic dans les cas débutants de la maladie lorsque les signes radiologiques ne sont pas encore évidents voire absents surtout si la famille a déjà un enfant atteint ou lorsqu'on ne peut pas éliminer le diagnostic différentiel comme le syndrome de Morquio surtout dans notre contexte où les patients n'ont pas toujours les moyens pour réaliser tous les bilans nécessaires.

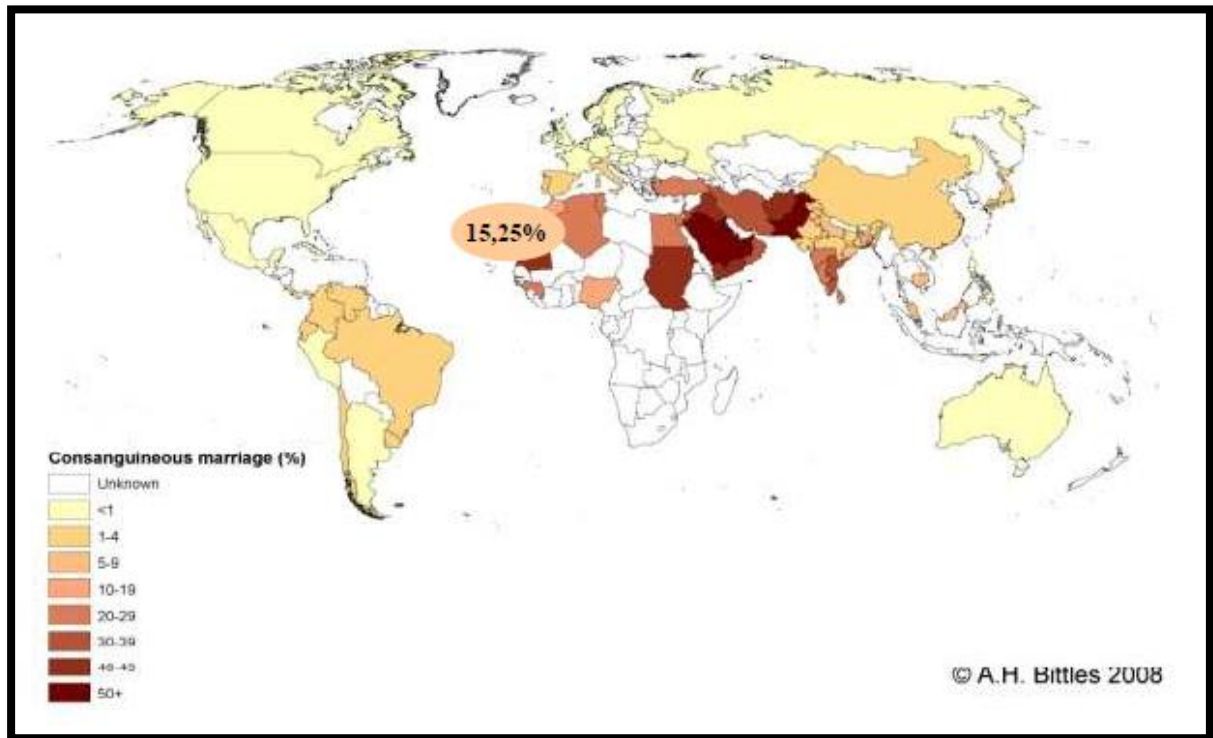


Figure 23 : La répartition des mariages consanguins dans le monde avec un pourcentage élevé au Maroc

La mutation	Le nombre de malades	Le nombre d'allèle
c.1878delA	9 malades	17
c.1447C>T	3 malades	6
IVS10 1125+1G>C	1 malade	2
c.610C>T	1 malade	2
c.656T>G	1 malade	1

Tableau IV: Les différentes mutations du gène DYM chez la population marocaine avec les trois malades étudiés dans ce travail.

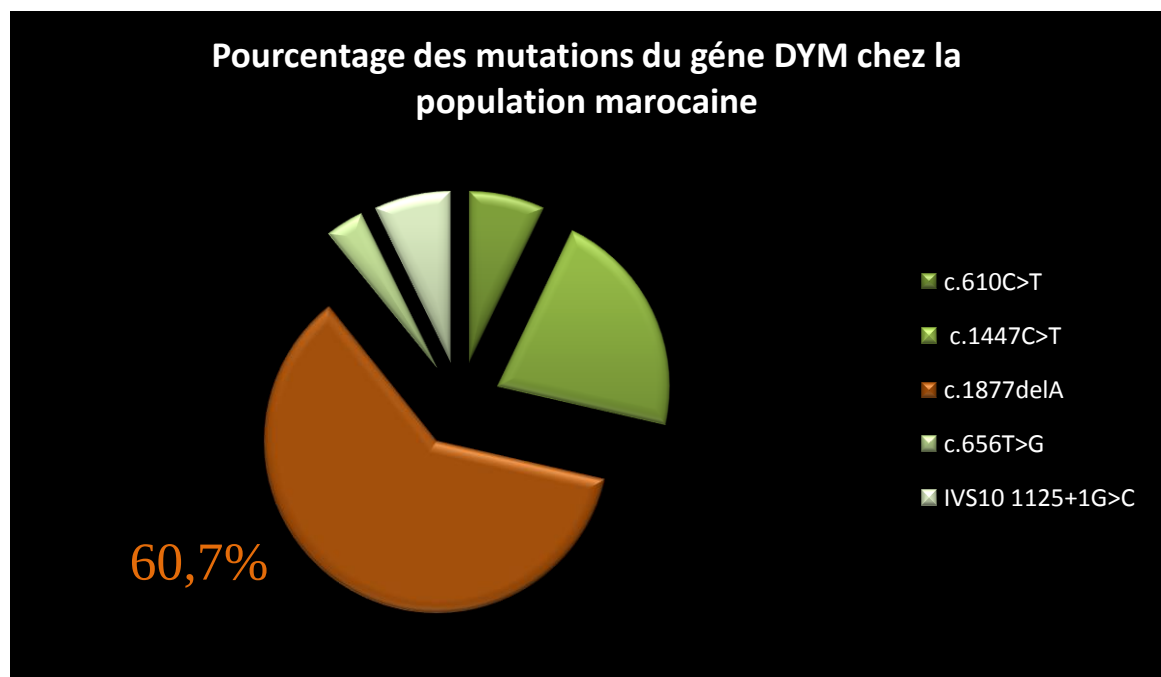


Figure 24 : Pourcentage des mutations du gène DYM chez la population marocaine.

Ce test génétique une fois élaboré, il nous permettra de poser le diagnostic du SDMC, chose indispensable pour pouvoir offrir un conseil génétique aux familles atteintes du SDMC mais aussi pouvoir proposer un diagnostic anténatal. Le SDMC est une maladie autosomique récessive avec un risque de 25% d'avoir un sujet atteint, ce risque est favorisé par la consanguinité surtout dans notre population marocaine où on a un taux élevé de la consanguinité (15.25%) [31].

Le diagnostic anténatal une fois proposé à la famille, il y'a deux méthodes de prélèvement les plus utilisées pour pouvoir le réaliser: le prélèvement de villosités choriales, ou l'amniocentèse. On prenant en considérations les résultats requis par cette étude nous proposons lors du diagnostic moléculaire anténatal la recherche de cette mutation en premier plan chez le fœtus. Si le fœtus est révélé porteur du SDMC, le choix de poursuivre la grossesse ou l'interrompre revient au couple à savoir que les considérations religieuses, rendent difficile leur choix surtout avec l'absence du cadre juridique couvrant le gynécologue qui va pratiquer une interruption de grossesse ce qui est un obstacle supplémentaire pour ces familles.

Le diagnostic pré-implantatoire est considéré une solution alternative malheureusement il peut être limité par la situation économique difficile du couple, vu que le diagnostic anténatal est coûteux.



Conclusion



Le syndrome de Dyggve–Melchior–Clausen est un syndrome rare, de transmission, autosomique récessive caractérisé par une dysplasie spondyloepiméphysaire et un retard mental de sévérité variable.

Ce syndrome résulte de plusieurs mutations du gène *DYM* au niveau du 18q12-12.1 avec une mutation récurrente la c.1878delA.

A travers ce travail porté sur trois familles marocaines suivies pour SDMC nous avons confirmé la récurrence de la mutation c.1878delA au sein de notre population constituant 60,07% de toutes les mutations marocaines.

Nous proposons la recherche de cette mutation en premier plan chez tout malade d'origine marocaine atteint de SDMC ce qui nous permettra d'offrir aux parents un conseil génétique adéquat et proposer un diagnostic anténatal voir même un diagnostic pré-implantatoire.

FIGURE	TITRE	FIGURE	TITRE
1	L'évolution des signes clinique d'un malade marocain atteint de SDMC.	13	Les photos du propositus montrant les déformations osseuses et le retard statural
2	Images radiologique de malades atteints de SDMC	14	Radiographies standard du rachis, bassin et des extrémités du propositus
3	Cartographie par homozygotie avec localisation du gène DYM	15	Schéma montrant le principe de PCR
4	Schéma illustrant la procédure d'amniocentèse	16	Séquences à amplifier du gène DYM avec la séquence des amorces choisies
5	Schéma illustrant la procédure de biopsie chorale	17	Principe de la technique de séquençage d'ADN par la méthode de Sanger
6	Arbre généalogique de la famille N°1	18	Exemple d'électrophorégramme obtenu après séquençage
7	Les photos du propositus montrant les déformations osseuses et le retard statural	19	Résultats de la PCR de l'exon 17 du gène DYM étudié.
8	Radiographies standard du thorax, bassin et du genou du propositus	20	Une séquence normale au niveau de l'exon 17 du gène DYM avec la présence du triplet d'adénosine en position c.1876, c.1877, c.1878.
9	Arbre généalogique de la famille N°2	21	La délétion de la troisième adénosine du triplet en position c.1878 à l'état homozygote au niveau de l'exon17 du gène DYM trouvé chez nos trois malades atteints du SDMC
10	Les photos du propositus montrant les déformations osseuses et le retard statural	22	La mutation c.1878delA à l'état hétérozygote au niveau de l'exon17 du gène DYM trouvée chez les parents du malade de la famille N°1
11	Radiographies standard du rachis, bassin et des extrémités du propositus	23	La répartition des mariages consanguins dans le monde avec un pourcentage élevé au Maroc
12	Arbre généalogique de la famille N°3	24	Pourcentage des mutations du gène DYM chez la population marocaine.

Tableau présentant l'ensemble des figures illustrés dans ce travail

TABLEAU	TITRE
I	Tableau comparatif des trois malades selon l'âge d'apparition de la maladie, la notion consanguinité et les signes cliniques et radiologiques.
II	Les différentes mutations du gène DYM rapportés jusqu'à ce jour avec l'origine des familles étudiées.
III	Les différentes mutations décrites du gène DYM chez les patients marocains atteints de SDMC.
IV	Les différentes mutations du gène DYM chez la population marocaine avec les trois malades étudiés dans ce travail.

Tableau présentant l'ensemble des tableaux illustrés dans ce travail



Annexe



Tris-HCl 1M à pH 7,6 (Tris-hydroxyméthylaminométhane)

- Tris base : 121 g
- eau distillée : qsp 1 litre

Ajuster le pH avec du HCl concentré

EDTA-Na₂ 0,5 M

- EDTA-Na₂, 2H₂O : 186,12 g
- eau distillée : qsp 1 litre

Ajuster le pH avec la soude et autoclaver

NaCl 5M :

- NaCl : 292.5 g
- eau distillée : qsp 1000 ml

Tampon TAE (Tris Acétate EDTA, solution stock 50 X)

- Tris base : 242 g
- Acide acétique glacial : 57,1 ml
- EDTA 0,5 M, pH 8,0 : 40 ml
- eau distillée : qsp 1 litre

TE 20/5 :

- Tris-HCL 20mM : 20ml
- EDTA-Na₂ 5mM : 05ml, pH 7,6
- eau distillée : qsp 1 litre

SLB : Tris-HCl 10 mM pH 7,6 ; EDTA-Na₂ 10mM pH 8 ; NaCl 50mM ;
SDS à 0,2%

TE 10/1 Tris-HCl 10mM à pH 7,6 ; EDTA 1mM à pH 8

Composition du gel d'agarose à 4% :

- Agarose : 0,4g
- Tampon TAE 1X : 40 ml



Résumé



RESUME :

Titre : La forte prévalence de la mutation c.1878delA du gène DYM chez les patients marocains atteints du syndrome de Dyggve-Melchior-Clausen

Auteur : Mansouri Maria

Mots clés : Syndrome de Dyggve-Melchior-Clausen, gène DYM, la mutation récurrente c.1878delA

Le syndrome de Dyggve-Melchior-Clausen (SDMC) est une ostéochondrodysplasie rare, appartenant au groupe des dysplasies spondylo-épi-métaphysaires. Cliniquement, le SDMC se caractérise par un nanisme progressif, un visage de surcharge, un tronc court, des anomalies des membres et un retard mental de sévérité variable. Le diagnostic est évoqué cliniquement puis confirmé radiologiquement par la recherche de la platyspondylie, la dysplasie épiphysométaphysaire et par l'aspect festonné des ailes iliaques.

Le SDMC est une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive due à des mutations du gène *DYM* situé en 18q21.1. Ce gène code pour une protéine nommée la Dymecline faite de 669 acides aminés interagissant avec l'appareil de golgi. Plusieurs mutations ont été rapportées dans ce gène dont la mutation c.1878delA, qui a été rapportée chez 6 de 10 familles marocaines rapportés dans la littérature.

En se basant sur ce résultat, nous avons mis au point le test moléculaire permettant de détecter cette mutation chez les patients marocains ayant le SDMC. Ce test consiste en une PCR (Polymerase Chain Reaction) suivie d'un séquençage direct permettant la mise en évidence de la mutation c.1878delA au niveau de l'exon 17 du gène *DYM*. Nous confirmons dans ce travail le caractère récurrent de cette mutation par sa mise en évidence chez 3 nouvelles familles marocaines atteintes du SDMC.

Ce test génétique permet aujourd'hui de proposer aux familles marocaines atteintes de SDMC un conseil génétique adéquat et pour celles le qui souhaitent un diagnostic prénatal.

SUMMARY:

Title: The high prevalence of the mutation c.1878delA in *DYM* gene in the Moroccan patients with Dyggve-Melchior-Clausen syndrome.

Author: Mansouri Maria.

Key words: Dyggve-Melchior-Clausen syndrome, gene *DYM*, recurrent mutation, c.1878delA.

Dyggve-Melchior-Clausen Syndrome (DMCS) is a rare osteochondrodysplasia belongs to the group of spondylo-epi-metaphyseal dysplasia. Clinically, DMCS is characterized by progressive dwarfism, coarse face, a short trunk, limb abnormalities and mental retardation vary in severity. The diagnosis is suspected clinically and confirmed radiologically by the search for platyspondyly, epi-metaphyseal dysplasia and scalloped appearance of the iliac wings.

The DMCS is a rare genetic autosomal recessive disease caused by mutations in the *DYM* gene located in 18q21.1. This gene encodes a protein called Dymeclin made of 669 amino acids interacting with the Golgi apparatus. Different mutations have been reported in this gene with a mutation c.1878delA which was reported in 6 patients from 10 Moroccan families.

Based on this result, we have developed a molecular test to detect this mutation in Moroccan patients with the DMCS. This test is a PCR (Polymerase Chain Reaction) followed by direct sequencing to detect the mutation c.1878delA in exon 17 at the *DYM* gene. We confirm in this work the recurrence of this mutation as we report it in three new Moroccan families with DMCS.

With this genetic test we can now offer to Moroccan families with DMCS a genetic counseling and for those who want the prenatal diagnosis.

ملخص

العنوان : التردد المرتفع للطفرة c.1878delA في الجين *DYM* عند المرضى المغاربة المصابون بمتلازمة ديكف-ملكبور كلوزن

من طرف: مريم منصوري

الكلمات الأساسية: متلازمة ديكف-ملكبور كلوزن، الجين *DYM*، طفرة متكررة، c.1878delA،

متلازمة ديكف ملكبور كلوسن هي ثدن (خلل تنسج) عظمي غضروفي، ينتمي إلى مجموعة خلل التنسج المشاشي. سريريا، تتميز متلازمة ديكف ملكبور كلوسن بسوء تطور هيكلية، قصر قامة، وجه خشن، جذع قصير، تشوهات في الأطراف وتأخر عقلي متفاوت الحدة. يمكن أن تشخص هذه المتلازمة سريريا مع ضرورة تأكيد ذلك إشعاعيا من خلال البحث عن تسطح فقرات العمود الفقري أو خلل في تنسج الكردوس بالإضافة الى مظهر صدفى لأجنحة الحرقفي.

متلازمة ديكف ملكبور كلوسن هو مرض وراثي متنحّي ناتج عن طفرات تصيب الجين المسمى *DYM* المتمركز على 21.1q18. هذا الجين يُشَقَّر لبروتين يسمى دميكلين مكون من 669 حمض أميني و الذي يتفاعل مع جهاز جولجي. وقد أثبتت دراسات مختلفة وجود عدة طفرات في هذه الجين من بينها الطفرة c.1878delA التي وجدت عند ستة مرضى من أصل عشر أسر مغربية تمت دراستها.

استنادا إلى هذه المعلومة، تمكنا من وضع تحليل مخبري جيني للكشف عن هذه الطفرة عند المرضى المغاربة المصابين بمتلازمة ديكف ملكبور كلوسن ، و ذلك باستخدام تقنية سلسلة التفاعل المبلمر (PCR) لنسخ الجين *DYM* تليها قراءة التركيبية التسلسلية لمعرفة التسلسل النووي للجين و تحديد وجود أو غياب الطفرة c.1878delA .

في هذا العمل أكدنا الطابع المتكرر لهذه الطفرة بحيث تم إيجادها عند 3 عائلات مغربيات مصابة بمتلازمة ديكف ملكبور كلوسن. بفضل هذا الاختبار الجيني يمكننا الآن أن نقدم النصيحة الوراثية المناسبة للأسر المغربية المصابة بمتلازمة ديكف ملكبور كلوسن واقتراح التشخيص ما قبل الولادة للعائلات التي ترغب في ذلك.



Bibliographie



- [1] Dyggve HV, Melchior JC, Clausen J (1962) Morquio–Ulrich’s disease: an inborn error of metabolism? Arch Dis Child 37:525–534
- [2] Cahier d'incidence d'orphanet novembre 2011
- [3] Smith R, McCort J (1958) Osteochondrodystrophie (Morquio–Brailsford type). Calif Med 88:55–59
- [4] Morquio L. (1929) Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. Bull. Soc. Pediatr. 27, 145–152.
- [5] Paupe V, Gilbert T, LeMerrer M et al (2004) Recent advances in Dyggve–Melchior–Clausen syndrome. Mol Genet Metab 83:51–59
- [6] Thauvin-Robinet C, El Ghouzzi V, Chemaitilly W et al (2002) Homozygosity mapping of a Dyggve–Melchior–Clausen syndrome gene to chromosome 18q21.1. J Med Genet 39:714–717
- [7] Dimitrov A, Paupe V, Gueudry C et al (2009) The gene responsible for Dyggve–Melchior–Clausen syndrome encodes a novel peripheral membrane protein dynamically associated with Golgi apparatus. Hum Mol Genet 18:440–453
- [8] Spranger J, Maroteaux P, Kaloustian V.M, The Dyggve–Melchior–Clausen syndrome, Radiology 114 (1975) 415–421.

- [9] Dyggve H.V, Melchior J.C, Clausen J, Rastogi S.C, The Dyggve–Melchior–Clausen (DMC) syndrome. A 15 year followup and a survey of the present clinical and chemical findings, *Neuropadiatrie* 8 (1977) 429–442.
- [10] Schorr S, Legum C, Ochshorn M et al (1974) The Dyggve–Melchior–Clausen syndrome. *Am J Roentgenol* 128:107–113
- [11] Navah J, Taleb N, Deux nouveaux cas de syndrome de Dyggve–Melchior–Clausen avec hypoplasie de l’apophyse odontoïde et compression spinale, *Arch. Franc. Péd.* 31 (1974) 985–992.
- [12] Carbonell P, Fernandez P, Vicete-Franqueira J (2005) MRI findings in Dyggve–Melchior–Clausen syndrome, a rare spondyloepiphyseal dysplasia. *J Magn Reson Imaging* 22:572–576.
- [13] Kandziora F, Neumann L, Schnake K et al (2004) Atlanto-axial instability in Dyggve–Melchior–Clausen syndrome: case report and review of the literature. *J Neurosurg* 96(suppl 1):112–117
- [14] Yunis E, Fontalvo J, Quintero L (1980) X-linked Dyggve–Melchior–Clausen syndrome. *Clin Genet* 18:284–290
- [15] Girisha K, Cormier-Daire V, Heuertz S (2008) Novel mutation and atlanto-axial dislocation in two siblings from India with Dyggve–Melchior–Clausen syndrome. *Eur J Med Genet* 51:251–256

- [16] Hall-Craggs M, ChapmanM (1987) Case report 431: Dyggve–Melchior–Clausen syndrome (DMCS). *Skeletal Radiol* 16:422–424

- [17] CohnD.H, EhteshamN, KrakowD, UngerS, ShanskeA, einkerK.R, PowellB.R, RimoinD.L, Mental retardation and abnormal skeletal development (Dyggve–Melchior–Clausen dysplasia) due to mutations in a novel, evolutionarily conserved gene, *Am. J. Hum. Genet.* 72 (2003) 419–428.

- [18] KinningE, FlanaganJ.A, El GhouzziV, Cormier-Daire V, Trembath R.C, Insights as to the function of Dymeclin, the protein product of the Dyggve–Melchior–Clausen syndrome (DMC) gene, *Eur. J. Hum. Genet.* 11 (Suppl.) (2003) Abstract.

- [19] MaroteauxP, LamyM, Opacités cornéennes et troubles métaboliques dans la maladie de Morquio, *Rev. Fr. Etud. Clin. Biol.* 6 (1961) 481

- [20] PedriniV, LenziL, ZambottiV, Isolation and identification ofkeratosulfate in urine of patients by Morquio-Ullrich disease, *Proc. Soc. Exp. Biol. NY* 110 (1962) 847.

- [21] SengelA, StoebnerP, JuifJ, Les chondrocytes de la maladie de Morquio. Vacuoles ergastoplasmiques à inclusions spécifiques, *Microscopie* 10 (1971) 33–40.

- [22] Ikeda K, Burck U, Goebel H.H, Ultrastructure of lymphocytes and skin in mucopolysaccharidosis IV A (Morquio syndrome), *Brain Dev.* 3 (1981) 329–331.
- [23] El Ghouzzi V, Dagoneau N, Kinning E, Thauvin-Robinet C, Chemaitilly W, Prost-Squarcioni C, Al-Gazali L.I, Verloes A, LeMerrer M, Munnich A, Trembath R.C, Cormier-Daire V, Mutations in a novel gene Dymeclin (FLJ20071) are responsible for Dyggve–Melchior–Clausen syndrome, *Hum. Mol. Genet.* 12 (2003) 357–364.
- [24] El Ghouzzi V, Mattei G, Paupe V, Attie-Bitach T, Munnich A, Vekemans M, Cormier-Daire V, Expression pattern of the gene responsible for Dyggve–Melchior–Clausen syndrome (Dym) during human development, *Am. J. Hum. Genet.* 73 (Suppl.) (2003) Abstract.
- [25] Kaplan JC, Delpech M. *Biologie moléculaire et médecine. Médecine-Sciences Flammarion ; 2ème édition 1993.*
- [26] Saiki R.K, Gefand D.H, Stoffels S. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 1988; 230: 1350-1353.

- [27] Pogue R, Ehtesham N, Repetto G et al (2005) Probable identity-by-descent for a mutation in the Dyggve–Melchior–Clausen/Smith–McCort dysplasia (Dymeclin) gene among patients from Guam, Chile, Argentina, and Spain. *Am J Med Genet* 138:75–85

- [28] Kinning E, Tufarelli C, Winsip W et al (2005) Genomic duplication in Dyggve–Melchior–Clausen Syndrome, a novel mutation mechanism in an autosomal recessive disorder. *J Med Genet* 42:1–6.

- [29] Neumann LM, El Ghouzzi V, Paupe V et al (2006) Dyggve–Melchior–Clausen syndrome and Smith–McCort dysplasia: clinical and molecular findings in three families supporting genetic heterogeneity in Smith–McCort dysplasia. *Am J Hum Genet* 140A:421–426.

- [30] Ola Khalifa, FaiqaImtiaz, Nadia Al-Sakati, Khalid Al-Manea, Alain Verloes, Mohammed Al-Owain :Dyggve–Melchior–Clausen syndrome: novel splice mutation with atlanto-axial subluxation septembre2010.

- [31] Jaouad IC, Elalaoui SC, Sbiti A, Elkerh F, Belmahi L, Sefiani A. Consanguineous marriages in Morocco and the consequence for the incidence of autosomal recessive disorders.*J BiosocSci* 2009;41:575-81.

- [32] Elsayed SM (2005) Dyggve–Melchior–Clausen syndrome: case report. Egypt J Med Hum Genet 6:67–72.
- [33] Temtamy SA, Aglan MS, El-Gammal MA, Hosny LA, Ashour AM, El-Badry TH, Awad SA, Fateen E (2007) Genetic heterogeneity in spondylo-epi-metaphyseal dysplasias: a clinical and radiological study. Egypt J Med Hum Genet 8:147–171.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأبأن أأمارس مهنتي بأوازع من ضميري وشرفي كأعلا صحة مريض هأدفي الأول.
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأبأن أأحافظ بكأ ما لأدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إأخوة لي.
- وأبأن أأقوم بأواجبي كأمرضاي كأدون أي أاعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو أأجتماعي.
- وأبأن أأحافظ بكأأ أأزم على أأحترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بأطريق أأضر بأأقوق الإنسان مهما لأقيت من أأهديد.
- وأبأن بكأ هذا أأعهد عن كأمل أأختيار ومقسما بأشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

**التردد المرتفع للطفرة c.1878DEL A في الجين DYM
عند المرضى المغاربة المصابون
بمتلازمة ديكف - ملكيور - كلوزن**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : مربية منصوري

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة ديكف-ملكيور-كلوزن، الجين DYM، طفرة متكررة، c.1878delA،

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيدة: رشيدة الظفيري

أستاذة في طب الأشعة

السيد: عبد العزيز السفياني

أستاذ في علم الوراثة الطبي

السيد: فؤاد الطيبي

أستاذ في جراحة الأطفال

السيد: زهير العلمي

أستاذ في جراحة الأطفال

السيدة: بشرى شكيرات

أستاذة في طب الأطفال