

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/06/2016

PAR

Mme. Samira El yamani

Né le 22 Novembre 1988 à khouribga

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Syndrome dysmorphique - examen dysmorphologique - conduite à tenir -
caryotype - étude moléculaire

JURY

Mr.	M. SBIHI Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT
M ^{me}	N. ABOUSSAIR Professeur agrégée de Génétique	RAPPORTEUR
Mr.	M. BOURROUS Professeur agrégé de Pédiatrie	JUGES
Mr.	N. RADA Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mr.	E.AGHOUTANE Professeur agrégé de Chirurgie Pédiatrique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ
مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝
صدقة الله العظيم



Serment d'hypocrate

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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses

EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie

DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique



DÉDICACES

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ... 

*A mes très chers parents, chers grand père et grande mère
maternels Khadija, Ahmed, Allal, Saadia*

*Aucune dédicace, chers parents, ne pourrait exprimer l'affection et
l'amour que je vous porte. Vos sacrifices innombrables et votre
dévouement furent pour moi la plus grande des motivations.*

*Merci de m'avoir inculqué ces belles valeurs qui sont aujourd'hui des
principes. Merci maman de te soucier autant de mon bonheur et de mon
bien être. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.*

Je vous aime.

A mon très cher mari, Amine

*Tu as été une source continue d'encouragement et d'amour pendant les
phases de ce doctorat et ton soutien a été sans égal. En témoignage de ma
grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon
estime,*

Merci pour tes sacrifices et ta patience.

A mon très Cher fils Mohammed Taha

*C'est à toi mon adorable ange, mon petit trésor que maman dédie ce
travail pour te dire que tu resteras pour toujours le rayon du soleil qui
égaye ma vie. Je t'aime mon fils et que Dieu me permette de te voir un
jour aux positions les plus élevées.*

A mes beaux-parents : Sidi Mohamed, mama Rokia

*Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai éprouvé et continue
d'éprouver à votre égard. Vous étiez de seconds parents pour moi. Vous
avez fait de votre fils un époux parfait et exemplaire. Je suis en paix
grâce à l'éducation qu'il a reçue de vous. Je prie Dieu le tout puissant de
vous accorder santé, bonheur et succès ...*

*A mes très chers frères et sœurs : Nadia, Soufiane et
Nourddine*

Pour votre amour et votre soutien,

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et mon
attachement. Vous êtes ce que la vie offre de meilleur : des complices, des*

amis, des irremplaçables frères et sœurs ! Je vous souhaite beaucoup de bonheur, de santé et de réussite. Que Dieu nous unissent pour toujours.

A mes belles sœurs :

Fatimazzahra, Maryama, chaïmaa, Malika

Merci de m'avoir accueilli parmi vous comme une sœur. Vous êtes évidemment plus que de simples belles sœurs, vous êtes mes amies, mes chéries ! Je vous dédie ce travail en guise de ma profonde affection. Je vous aime.

A mes oncles et mes tantes maternels

Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de bonheur, de santé et de longue vie. Que dieu vous garde et vous préserve.

*Cher oncle et frère **ABDALI** tu as été à ma compagnie depuis le début de mes études, tu m'as toujours aidé par ta soutenance tes encouragements et ta présence. C'est de tout cœur que je te souhaite toi et Nadia une vie pleine de joie, de bonheur et de prospérité*

A mes très chères amies :Hafida, Aziza, Fatiha

Merci pour tous les moments passés ensemble.

Vous êtes la petite famille cachée qui m'a permis de supporter ces études. Le lien qui nous rassemble restera éternel inchaallah, je vous aime beaucoup mes amies fidèles

A mes très chers amis et collègues :

Meriem, Salma, Aziza, Amina, Asmaa, F.Z, Azzeddine, Mouhcine, Soufiane, Hicham, kamal, Oussama

On m'a toujours dit que nos camarades de médecine deviennent une seconde famille que l'on voit plus souvent que la vraie à force de gardes et d'innombrables heures de travail. Je confirme aujourd'hui cette rumeur : vous êtes ma seconde famille et je pense que ce lien est éternel (eh oui la souffrance rapproche !) Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté et vous souhaite le meilleur dans la vie. Avec tout mon respect et toute mon affection.

A toute ma famille : El yamani ,Rouhi, Jdioui

Avec mes sincères sentiments d'estime et de respect.



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse

Professeur Mohammed SBIHI

Professeur en Pédiatrie

Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous avons eu le grand privilège de compter parmi vos élèves et de pouvoir apprécier toute la richesse de votre enseignement. Vous nous avez honoré et comblé en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Grace à vous monsieur nous avons pu vérifier les valeurs, d'altruisme vis-à-vis des malades dont vous faites largement preuve.

Veillez trouver ici, professeur, l'expression de nos sincères remerciements pour votre encadrement et bienveillance au sein de votre service.

A notre maître et rapporteur de thèse

Professeur Nisrine ABOUSSAIR

Professeur Agrégée en Génétique

Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Si je devais résumer l'image de la femme médecin dans notre société, je parlerais sans aucune hésitation de vous. Vous m'avez accueilli chaleureusement dans votre service, votre gentillesse et votre sympathie ont surpassés l'admiration que je vous portais déjà suite à vos cours en amphithéâtre.

Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans votre aide et votre encadrement exceptionnel. Votre patience, rigueur et disponibilité durant la préparation de ce mémoire furent très chères à mon cœur. J'espère être digne de la confiance que vous m'avez accordée et vous prie, cher Maître, de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

*A notre maître et juge de thèse
Professeur Mounir BOURROUS
Professeur Agrégée en pédiatrie
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury. Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Votre présence nous honore. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect.

*A notre maître et juge de thèse
Professeur Noureddine RADA
Professeur Agrégé de Pédiatrie
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de siéger auprès de ce noble jury. Votre présence nous honore. Votre compétence, votre savoir-faire et vos qualités humaines représentent pour nous autant de qualité à admirer. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre profond et notre pleine reconnaissance.

*A notre maître et juge de thèse
Professeur EL MOUHTADI AGHOUTANE
Professeur Agrégé en Chirurgie pédiatrique
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*


Cela nous fait un immense plaisir de vous compter parmi notre jury de thèse. Votre culture scientifique et votre simplicité exemplaire sont pour nous un objet de considération. Veuillez accepter, cher Maître, nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.


A tout le personnel du service de Génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech

En témoignage de ma gratitude et de mes remerciements.


A tous les patients de la consultation de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech


Sans qui ce travail n'aurait été fait.





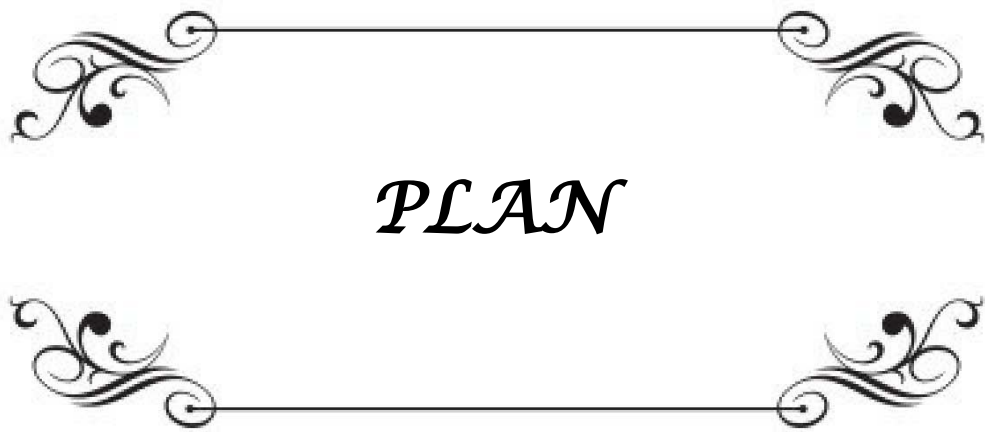
ABBREVIATIONS





Liste des abréviations

CAE	: Conduit auditif externe
CIA	: Communication inter-auriculaire
CIV	: Communication inter-ventriculaire
del	: Délétion
DPI	: Diagnostic préimplantatoire
DPN	: Diagnostic prénatal
DUP	: Disomie uniparentale
DRNN	: Détresse respiratoire néonatale
EEG	: Electroencéphalogramme
FISH	: Hybridation in situ en fluorescence
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
M/F	: Masculin/ Féminin
MAR	: Malformation anoréctale
MI	: Membre inférieur
MID	: Membre inférieur droit
p	: Bras court d'un chromosome
PAC	: Phosphatase alcaline
PC	: Périmètre crânien
PCA	: Persistance de canal artériel
PCR	: Réaction de polymérisation en chaîne (Polymerase Chain Reaction)
PMA	: Procréation médicalement assistée
q	: Bras long d'un chromosome
RCIU	: Retard de croissance intra-utérin
t	: Translocation
TDM	: Tomodensitométrie
SA	: Semaine d'aménorrhée
X	: Chromosome X
Y	: Chromosome Y



PLAN

Introduction	1
Patients et méthodes	3
I. Patients	4
1. Type d'étude.....	4
2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	4
II. Méthodes	5
1. Recueils des données.....	5
2. Les considérations éthiques.....	5
Résultats	6
1. Etude généalogique et clinique.....	12
2. Etude paraclinique.....	19
3. Diagnostic étiologique retenu.....	34
4. Conseil génétique.....	35
5. Iconographie.....	37
Discussion	59
I. Classification et terminologie	60
II. Les étiologies de la dysmorphie	66
1. Les malformations d'origine chromosomique.....	67
2. Les malformations d'origine monogénique.....	68
3. Les facteurs tératogènes.....	68
4. Causes multifactorielles.....	71
III. Diagnostic des maladies dysmorphiques	71
A. Informations anamnestiques.....	71
B. Examen dysmorphologique.....	73
C. Examens complémentaires.....	93
1. Les examens de nature génique.....	93
➤ Caryotype standard.....	93
➤ Cytogénétique moléculaire.....	94
➤ Génétique moléculaire.....	97
2. Bilan métabolique.....	98
3. Imageries.....	99
D. Aide au diagnostic.....	100
IV. Vers un diagnostic précis	100
V. Conseil génétique	101
VI. Perspectives	106
VII. Discussion de nos résultats	108
VIII. Arbre décisionnel	141
Conclusion	142
Annexe	144
Résumé	149
Bibliographie	152



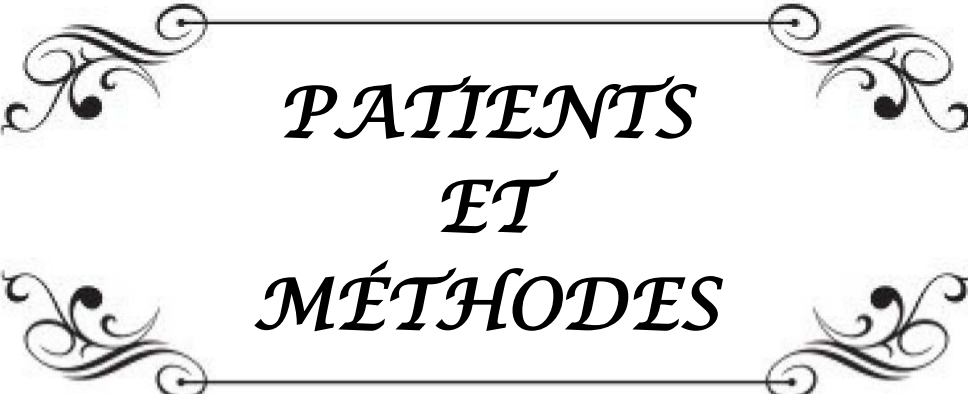
INTRODUCTION

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

La pathologie malformative est un problème de santé publique qui concerne 3% des naissances [1,2,3], et un tiers des hospitalisations en pédiatrie [1], le terme dysmorphologie ou en anglais "dysmorphology" est dérivé du terme grecque "dys" (désordre) et "morph" (forme) et qui a été introduit en 1966 par David Smith [1,2] pour décrire l'étude des malformations congénitales remplaçant le terme tératologie de Jean Rostand qui vient du grec teratos "monstre"[4].

La dysmorphologie clinique est l'étude du développement humain anormal avec un intérêt particulier pour les syndromes rares s'accompagnant de malformations ou d'anomalies morphologiques. Les interrogations des familles confrontées au douloureux problème de l'enfant malformé ou handicapé portent sur deux aspects: quel est le pronostic ? Existe-t-il un risque de récurrence ? Seul un diagnostic précis permet de répondre à ces deux questions. L'examen en dysmorphologie repose sur une analyse méthodologique très rigoureuse de tous les composants du visage et parfois il permet seul au clinicien d'établir un diagnostic et de prédire la probabilité: du risque de malformation associée, de la recherche d'une mutation dans un morphogène spécifique, ou du risque de récurrence dans la famille. Par ailleurs, le diagnostic précis nécessite une approche multidisciplinaire, faisant intervenir plusieurs disciplines médicales et des moyens d'explorations variés et spécialisés. Actuellement les progrès du traitement des données informatiques, de la cytogénétique et de la génétique moléculaire ont considérablement modifié la pratique diagnostique en dysmorphologie au cours des dernières années [1,10,3].

L'objectif de notre étude est de présenter une démarche diagnostique dysmorphologie devant un enfant dysmorphique et de mettre en exergue le rôle du généticien dans la prise en charge d'enfant dysmorphique.



*PATIENS
ET
MÉTODES*

I. Patients :

1. Type d'étude :

Notre travail a été réalisé au service de génétique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech. Il s'agissait d'une série de cas descriptive rétrospective étalée sur 2 ans (février 2013 – février 2015) et qui s'est intéressée aux patients adressés pour syndrome dysmorphique.

Ces patients ont été référés essentiellement par les services de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech et les autres services de pédiatrie du secteur publique ou libéral de la région du Sud Marocain. Néanmoins certains patients ont été adressés par les services de gynécologie ou de cardiologie.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Nous avons inclus les enfants ayant consulté au service de génétique CHU Mohammed VI de Marrakech et chez qui nous avons pu établir un diagnostic étiologique confirmé de tel sorte que nous avons pris un exemple de chaque syndrome confirmé.

Nous avons exclu de notre étude :

- ✚ les enfants dysmorphiques chez qui nous n'avons pas pu établir un diagnostic étiologique (soit parce qu'ils sont perdus de vue, ou parce qu'ils n'ont pas les moyens de compléter leurs bilans).
- ✚ les enfants trisomiques 21 vu la fréquence élevée de ce syndrome et l'évidence de son tableau clinique.

II. Méthodes :

1. Recueils des données :

La collecte des données a été réalisée à partir des dossiers médicaux des archives au moyen d'une fiche d'exploitation pré-établie (voir annexe), les patients en totalité ont bénéficié :

- D'une anamnèse bien détaillée.
- De l'établissement d'un arbre généalogique ; il s'agit d'une représentation graphique, qui résume en un seul schéma un grand nombre d'informations sur la composition d'une famille et l'état de santé de ses membres. La prise de l'arbre généalogique est un temps capital dans l'enquête génétique. Bien pris, il permet d'interpréter rapidement le mode de transmission d'un trait phénotypique ou d'un état pathologique.
- D'un examen dysmorphologique complet que nous allons détailler dans le chapitre discussion.
- D'une étude cytogénétique ou des tests moléculaires en fonction de tableau clinique.
- D'un bilan malformatif en fonction du tableau clinique.
- D'un conseil génétique adapté.
- D'une prise en charge multidisciplinaire.

2. Considérations éthiques

L'anonymat et la confidentialité des informations des patients ont été respectés lors du recueil des données.

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "RESULTATS" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

RESULTATS

Dans cette série, nous avons colligés 30 cas de syndrome dysmorphique différent pour mieux exposer la démarche diagnostique en dysmorphologie.

Nous présentons ci-dessous sous forme des tableaux ces 30 cas de notre série:

1. **Etude généalogique et clinique** : (tableau I)
2. **Etude paraclinique** : (tableau II)
3. **Diagnostic étiologique retenu** : (tableau III)
4. **Conseil génétique** : (tableau IV)

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Tableau I : étude généalogique et clinique

N° d'observation	Motif de consultation	Sexe	Age de consultation	Antécédents	Etude généalogique	Examen dysmorphologique	Le reste de l'examen somatique	Développement psychomoteur Phénotype comportemental	Diagnostic évoqué
Observation 1	-Syndrome dysmorphique	M	40 jours	-Difficulté d'alimentation dès la naissance	-Non consanguin -Le dernier d'une fratrie de trois (Figure 1a)	- Dysmorphie faciale (Figure 1b,c) - Anomalie des extrémités (Figure 1d,e)	-	-	Syndrome de Freeman - Sheldon
Observation 2	-Syndrome dysmorphique	M	20 mois	-Macrosomie à la naissance	-Non consanguin -Le dernier d'une fratrie de deux (Figure 2a)	- Dysmorphie faciale (Figure 2b) - Anomalie cutanée dermatoglyphes profondes (figure 2c)	-Retard de croissance postnatal -Testicules oscillants	-Retard des acquisitions Psychomotrices	Syndrome de Costello
Observation 3	-Syndrome dysmorphique	M	7 ans	-Infection ORL à répétition dès la naissance	-Non consanguin -Le dernier d'une fratrie de deux (Figure 3a)	- Dysmorphie faciale (Figure 3b,c). - Anomalie du tronc (Figure 3d). - Anomalie des extrémités (Figure 3e) - Anomalie cutanée (Figure 3f)	-Retard staturo-pondéral -Ectopie testiculaire bilatérale	-	Syndrome de Noonan
Observation 4	-Syndrome dysmorphique	M	27 mois	-La sœur et le père présentent la même dysmorphie faciale ainsi que les anomalies des mains (Figure 4d,e,f,g). -Le père présente aussi des anomalies ophtalmologiques (baisse de l'acuité visuelle et cataracte).	-Non consanguin -Le dernier d'une fratrie de deux (Figure 4a).	- Dysmorphie faciale (Figure 4b) - Anomalie des extrémités (Figure 4c), hippocratisme digital des mains et des pieds	- Végétations nasales	-Léger retard psychomoteur -Agitation	Syndrome oculo-dento-digital

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

N° d'observation	Motif de consultation	Sexe	Age de consultation	Antécédents	Etude généalogique	Examen dysmorphologique	Le reste de l'examen somatique	Développement psychomoteur Phénotype comportemental	Diagnostic évoqué
Observation 5	-Syndrome dysmorphique	F	3 ans	-Episode de dyspnée compliquée de cyanose -Episode des crises toniques généralisées	-Non consanguine -Unique de ses parents (Figure 5a)	- Dysmorphie faciale (figure 5b,c) - Anomalie des extrémités (figure 5d) , malposition du 5ème orteil bilatérale, pieds plats	-Retard staturo-pondéral Poids (-3DS) taille (-2DS) PC (-3DS)	-Retard psychomoteur -Retard d'acquisition de langage	Syndrome de Cornélia de lange
Observation 6	Syndrome dysmorphique	M	9 mois	-	-Consanguin -Le dernier d'une fratrie de quatre (Figure 6a)	- Dysmorphie faciale hypertélorisme, appendice pré auriculaire bilatérale, fistule pré auriculaire bilatérale (Figure 6b) - Anomalie des extrémités pouce large bilatérale, malposition des orteils (Figure 6c)	-MAR haute totalement obstructive sans fistule périanale avec méconium -Prépuce en tablier	-Retard des acquisitions psychomotrices	Syndrome de Townes Brocks
Observation 7	-Microcéphalie -Epilepsie familiale	M	6 ans	Microcéphalie chez : l'oncle paternel, la grande mère paternelle et l'oncle maternel du père.	-Consanguin -Le dernier d'une fratrie de quatre (Figure 7a)	- Dysmorphie faciale philtrum court, rétrognathisme, microcéphalie (PC -3DS) (figure 7)	-Retard staturo-pondéral taille -2DS poids -3DS -tache café au lait 2mm au niveau de l'hypochondre droit	-	Microcéphalie familiale autosomique récessive

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

N° d'observation	Motif de consultation	Sexe	Age de consultation	Antécédents	Etude généalogique	Examen dysmorphologique	Le reste de l'examen somatique	Développement psychomoteur Phénotype comportemental	Diagnostic évoqué
Observation 8	-Asymétrie corporelle (hypertrophie de membre inférieur droit) -Malformation vasculaire du flanc droit	M	3ans	-	-Consanguin -Le dernier d'une fratrie de trois (Figure 8a)	-Asymétrie faciale -Macroductylie des gros orteils et de 2ème orteil gauche.	-Asymétrie corporelle (figure 8b), hypertrophie de MID tuméfaction au niveau du flanc droit (figure 8c) -Angiome plans -varicocèle	-Retard d'acquisition psychomotrice	Syndrome de Klippel Trenaunay
Observation 9	-Syndrome dysmorphique	F	3ans	-Une sœur présente la même symptomatologie.	-Consanguine - La dernière d'une fratrie de quatre (Figure 9a)	- Dysmorphie faciale (Figure 9b) - Anomalie des extrémités (Figure 9c) -fontanelle antérieure ouverte	-	-Retard psychomoteur -Retard mental	Pycnodystose
Observation 10	-Dysmorphie faciale -Nanisme	M	7jours	-RCIU (-3DS) -Ictère néonatal -Difficulté alimentaire	-Consanguin -Le dernier d'une fratrie de quatre (Figure 10a)	- Dysmorphie faciale (Figure 10b) - Anomalie des extrémités (figure 10c)	-Retard staturo-pondéral -Peau fine	-Bon développement psychomoteur -Sociable et très intelligent	Syndrome de Seckel
Observation 11	-Syndrome dysmorphique	F	5 ans	- Diminution des mouvements fœtaux -Décès d'un frère à j5 de vie dans un tableau de DRNN et qui avait des pterygiums au niveau des membres inférieurs.	-Non consanguine -Unique de ses parents (Figure 11a)	- Dysmorphie faciale (figure 11b) - Anomalie des extrémités légère camptodactylie, syndactylie cutanée (figure 11b) -Ptérygiums au niveau de la nuque axillaire poplitée et antécubitale	-Atrophie musculaire -Cyphose, scoliose (figure 11c)	-Normal	Syndrome d'Escobar

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

N° d'observation	Motif de consultation	Sexe	Age de consultation	Antécédents	Etude généalogique	Examen dysmorphologique	Le reste de l'examen somatique	Développement psychomoteur Phénotype comportemental	Diagnostic évoqué
Observation 12	-Syndrome dysmorphique	M	7 jours	-RCIU	-Non consanguin -Le dernier d'une fratrie de deux (Figure 12a)	- Dysmorphie faciale (figure 12b) - Anomalie des extrémités absence bilatérale de pouce (figure 12c) ,pieds bots varus, gros orteil court, 2ème orteil incurvé, clindactylie	-Retard staturo-pondéral -Lésions érythémato-squameuses	-	Syndrome de Nager
Observation 13	Syndrome dysmorphique	F	2 ans	-Retard de croissance intra-utérin -La tante maternelle présente la même symptomatologie	-Consanguine 1 ^{er} degré -La dernière d'une fratrie de trois (figure 13a)	- Dysmorphie faciale (figure 13b) - Anomalie des extrémités (figure 13c)	-Retard staturo-pondéral	-	Syndrome de Malpuech
Observation 14	-Syndrome dysmorphique -retard scolaire	M	8 ans	-	- Consanguin - Le quatrième d'une fratrie de cinq (Figure 14a)	- Dysmorphie faciale (figure 14b)	-	-Déficit intellectuel -Retard scolaire	Dysplasie cranio-fronto-nasale
Observation 15	Syndrome dysmorphique	F	2 ans	-	-Non consanguine - Unique de ses parents (Figure 14a)	- Dysmorphie faciale (figure 15b) - Anomalie des extrémités (figure 15c,d)	-	-	Syndrome d'Apert
Observation 16	-Dysmorphie faciale -Camptodactylie	F	3 ans	-Sa grande mère paternelle et la grande mère paternelle de sa mère présentent des genoux valgum, une tante paternelle présente une rétrognathisme et cou court.	-Consanguine -La dernière d'une fratrie de deux (Figure 16a)	- Dysmorphie faciale (figure 16b,c) - Anomalie des extrémités (figure 16d,e) - Genoux en valgus	-Limitation des mouvements de l'épaule	-	Arthrogrypose distale

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

N° d'observation	Motif de consultation	Sexe	Age de consultation	Antécédents	Etude généalogique	Examen dysmorphologique	Le reste de l'examen somatique	Développement psychomoteur Phénotype comportemental	Diagnostic évoqué
Observation 17	-Syndrome dysmorphique	M	4mois	-Sœur est décédée suite à un sarcome d'Ewing à l'âge de 8ans	-Non consanguin -Le dernier d'une fratrie de trois (Figure 17a)	- Dysmorphie faciale (figure 17b,c) - Anomalie des extrémités (figure 17d)	-Ectopie testiculaire droite. -Tache café au lait au niveau de l'abdomen	-	Syndrome de kabuki
Observation 18	-Syndrome dysmorphique -Retard mental	M	11 ans	-Suivi pour l'épilepsie depuis 7 ans (sous traitement) -Suivi pour une baisse de l'acuité visuelle	-Consanguin de 1 ^{er} degré -Le deuxième d'une fratrie de quatre (Figure 18a)	- Dysmorphie faciale (Figure 18b,c)	hypersalivation -Examen ophtalmologique colobome irien	-Retard mental -Sage, gentil, non agressif, il communique, scolarisé, il ne s'habille pas tout seul.	syndrome de Frys - Aftimos
Observation 19	-Syndrome dysmorphique	F	10 jours	-Macrosome poids de naissance 4kg800 -Le père et la sœur innée présentent une petite indentation au niveau de l'oreille	-La dernière d'une fratrie de quatre -Non consanguine (Figure 19a)	- Dysmorphie faciale (Figure 19b,c)	- Omphalocèle de type 1	-	Syndrome de Beckwith Wiedemann
Observation 20	-Syndrome dysmorphique -Retard psychomoteur	F	7 ans	-RCIU	-Non consanguine -La deuxième d'une fratrie de trois (Figure 20a)	- Dysmorphie faciale (figure 20b) - Anomalie de tronc mamelons écartés (figure 20c) - Cubitus valgus	- Retard staturo-pondéral : taille- 2D poids-2DS	-Retard psychomoteur	Syndrome de Turner
Observation 21	-Syndrome dysmorphique	M	1jr	-Antécédent de 3 morts fœtales in utéro chez ces parents	- Consanguin -Le dernier d'une fratrie de quatre (Figure 21a)	- Dysmorphie faciale (figure 21b,c) - Anomalie des extrémités pied en piolet, hexadactylie (figure 21d)	-Anomalie des organes génitaux externes	-	Trisomie 13

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

N° d'observation	Motif de consultation	Sexe	Age de consultation	Antécédents	Etude généalogique	Examen dysmorphologique	Le reste de l'examen somatique	Développement psychomoteur Phénotype comportemental	Diagnostic évoqué
Observation 22	-Syndrome dysmorphique	F	8 ans	-Suivie pour une cardiopathie congénitale: CIV et PCA opérée	-L'unique ses parents -Non consanguin (Figure 22a)	- Dysmorphie faciale (Figure 22b) - Anomalie des extrémités hippocratisme digital, pieds valgus et plats	- Examen cardiaque souffles cardiaques en faveur de CIV et PCA	-Retard de la marche et du langage.	?
Observation 23	-Syndrome dysmorphique	F	1 jour	-	Figure 23a	- Dysmorphie faciale (figure 23b) - Anomalie des extrémités doigts de la main chevauchés (figure 23c), pieds varus équin et en piolet		-	Trisomie 18
Observation 24	-Syndrome dysmorphique -Retard psychomoteur	M	7ans	-Hypotonie à la naissance -Cri aigu mimant un miaulement et visage arrondi à la naissance.	-Non consanguin -L'unique de ses parents (Figure 24a)	- Dysmorphie faciale (figure 24b) - Anomalie des extrémités clinodactylie bilatérale du cinquième doigt (figure 24c) - Malformations des coudes	-Retard staturo-pondéral -Ectopie testiculaire droite	-Retard des acquisitions psychomotrices -Grand intérêt pour la musique	Syndrome de Cri de chat
Observation 25	-Syndrome dysmorphique -Retard mental	M	5ans	-RCIU -Hypotonie à la naissance	-Consanguin -Le dernier d'une fratrie de trois (Figure 25a)	- Dysmorphie faciale (figure25b) - Anomalie des extrémités clindactylie des orteils (figure25c)	- Tâches mongoloïdes au niveau de la région lombaire droite	-Retard mental -Retard scolaire	?

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

N° d'observation	Motif de consultation	Sexe	Age de consultation	Antécédents	Etude généalogique	Examen dysmorphologique	Le reste de l'examen somatique	Développement psychomoteur Phénotype comportemental	Diagnostic évoqué
Observation 26	-Dysmorphie faciale -Retard mental	F	3 ans	-Antécédent de MFIU chez ses parents de cause indéterminée.	-Consanguine du 1 ^{er} degré -Benjamine d'une fratrie de deux (Figure 26a)	-Dysmorphie faciale (figure 26b) -Examen des extrémités: Ongles hypoplasiques des gros orteils.		-Retard des acquisitions psychomotrices	?
observation 27	-Syndrome dysmorphique -Retard d'acquisition psychomotrice	F	1an	-Opéré pour sténose hypertrophique de pylore.	-Non consanguine -La dernière d'une fratrie de deux (Figure 27a)	- Dysmorphie faciale (figure 27b) - Anomalie des extrémités petites mains, plis palmaire transverse unique	-Retard staturo-pondéral	-Retard psychomoteur	?
Observation 28	-Syndrome dysmorphique -Obésité -Retard mental	M	12 ans	-Hypotonie néonatale -2 morts nés fille et garçon chez les parents.	-Non consanguin -Le benjamin d'une fratrie de cinq (Figure 28a)	- Dysmorphie faciale rétraction bitemporale - Anomalie des extrémités petites mains et petits pieds	-Obésité (+5DS) -Retard statural (-3DS) -Micropénis, cryptorchidie bilatérale	-Retard des acquisitions psychomotrices -Accès de colère	Syndrome de Prader willi
Observation 29	-Syndrome dysmorphique	M	2 ans	-	-Non consanguin -Le dernier d'une fratrie de deux (Figure 29a)	- Dysmorphie faciale (figure 29b) - Anomalie des extrémités pieds plats		-Retard de développement psychomoteur -Très sociable	Syndrome de williams et beuren
Observation 30	-Syndrome dysmorphique	F	25jours	-Hypoacousie bilatérale chez la mère : 60% droit ,30% gauche -Dysmorphie faciale évoquant Treacher collins chez la mère.	-Non consanguine -La dernière d'une fratrie de trois (Figure 30a)	- Dysmorphie faciale (figure 30b,c)		-	Syndrome de Treacher collins

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Tableau II : Etude paraclinique

N°	Explorations radiologiques	Bilans biologiques	Examens génétiques			autre	Diagnostic retenu
			Caryotype standard	Cytogénétique moléculaire(FISH)	Génétique moléculaire(PCR)		
1	-	-	-	-	-	-	Syndrome de Freeman Sheldon
2	Echocardiographie : Sténose de l'artère pulmonaire.	-	-	-	-	-	Syndrome de Costello
3	-	-	-	-	-	-	Syndrome de Noonan
4	Radiographie de la main : -âge osseux correspond à l'âge réel. -déminéralisation osseuse diffuse. -Amincissement de la corticale.	-	-	-	-	-	Syndrome oculo-dento-digital
5	-	-	-	-	-	-	Syndrome de Cornelia de lange
6	-	-	-	-	-	-	Syndrome de Townes Bockes
7	IRM : aspect allongé du diamètre antéro-postérieur du crâne sans anomalies décelables.	-	-	-	-	EEG normal	Microcéphalie familiale

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

N°	Explorations radiologiques	Bilans biologiques	Examens génétiques			autre	Diagnostic retenu
			Caryotype standard	Cytogénétique moléculaire(FISH)	Génétique moléculaire(PCR)		
8	<p>Echo-Doppler des parties molles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - aspect en faveur de malformation vasculaire à type d'angiome multifocal. <p>Echographie abdominale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - masse superficielle au niveau du flanc droit évoquant un lipome. 	-	-	-	-	<p>Biopsie de la paroi : aspect en faveur de malformation vasculaire pas de signes de malignité</p> <p>Examen ophtalmologique normal</p>	Syndrome de Klippel Trenaunay
9	<p>Radiographie de genou :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hyperdensité osseuse diffuse homogène et symétrique. <p>Radiographie du crâne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - augmentation de volume du crane. -fontanelles non fermées 	<p>Bilans phosphocalciques</p> <ul style="list-style-type: none"> -PAC ↑ -P ↑↑ -Ca ↓ -Protéine totale ↓ 	-	-	-	-	Pycnodystose
10	Echocardiographie : normale	-	-	-	-	-	Syndrome de Seckel
11	Echocardiographie : normale	-	-	-	-	-	Syndrome d'Escobar

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

N°	Explorations radiologiques	Bilans biologiques	Examens génétiques			autre	Diagnostic retenu
			Caryotype standard	Cytogénétique moléculaire(FISH)	Génétique moléculaire(PCR)		
12	Echographie abdominale : -néphrocalcinose bilatérale. Radiographie thoracique : -cardiomégalie TDM de rochers : - hypoplasie maxillo -malaire et mandibulaire bilatérale, fente palatine. - atrésie des CAE microcanaux aériens associées a une malformation ossiculaire -labyrinthe normale.	-	-	-	-	-	Syndrome de Nager
13	Radiographie de squelette : -retard de l'âge osseux. - Hypoplasie bilatérale de la 2 ^{ème} phalange du 5 ^{ème} doigt. -déminéralisation osseuse.	-	-	-	-	-	Syndrome de Malpuech
14	TDM cérébrale : - agénésie du corps calleux -élargissement de creux occipitals et de la partie postérieur des ventricules latéraux.	-	-	-	-	-	Dysplasie cranio-fronto-nasale
15	Radiographie de la main : -syndactylie osseuse bilatérale.	-	-	-	-	-	Syndrome d'Apert

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

N°	Explorations radiologiques	Bilans biologiques	Examens génétiques			autre	Diagnostic retenu
			Caryotype standard	Cytogénétique moléculaire(FISH)	Génétique moléculaire(PCR)		
16	-	-	-	-	-	-	Arthrogrypose distale
17	Echocardiographie : communication inter-ventriculaire.	-	-	-	-	-	Syndrome de Kabuki
18	TDM cérébrale phachygyrie	-	-	-	-	-	syndrome de Fryns – Aftimos
19	Echoardiographie : -persistance du canal artériel. -communication inter-auriculaire sans risque d'insuffisance cardiaque.	-	-	-	-	-	Syndrome de Beckwith Wiedemann
20	Echocardiographie : normale Age osseux en cours Echographie pelvienne et rénale en cours	Bilan thyroïdien : TSHus ↑↑, T4 ⊥ Glycémie ⊥	45,X	-	-	-	Syndrome de Turner
21	-	-	47,XY,+13	-	-	-	Trisomie 13 libre et homogène

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

N°	Explorations radiologiques	Bilans biologiques	Examens génétiques			autre	Diagnostic retenu
			Caryotype standard	Cytogénétique moléculaire(FISH)	Génétique moléculaire(PCR)		
22	<p>Radio de thorax: Hypertrophie auriculaire droite, Hypertrophie auriculaire gauche, Hypertrophie ventriculaire gauche, poumon de shunt</p> <p>Echocardiographie: -Communication interventriculaire II B, persistance de canal artériel, Péricardite.</p>	-	<p>-Caryotype de la patiente: 46,XX,der (18)t(13;18)(q14;p11) pat</p> <p>-Caryotype de la mère: 46,XX.</p> <p>-Caryotype du père:46,XY,t(13;18)(q14;p1).</p>	-	-	-	Trisomie 13 par translocation réciproque déséquilibrée
23	-	-	47,XX,+18	-	-	-	Trisomie 18 libre et homogène
24	Echocardiographie : normale	-	<p>-Caryotype du malade :46,XY,del (5)(pter→p13)</p> <p>-Caryotype des parents : Normal</p>	-	-	-	Syndrome cri de chat
25	Echocardiographie : normale	-	<p>-caryotype du malade :46,XY,del (18)(q22)</p> <p>-Caryotype des parents : Normal</p>	-	-	Fond d'œil : atrophie chornio-rétinienne	Délétion (18)(q22)

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

N°	Explorations radiologiques	Bilans biologiques	Examens génétiques			autre	Diagnostic retenu
			Caryotype standard	Cytogénétique moléculaire(FISH)	Génétique moléculaire(PCR)		
26	-	-	-Caryotype du malade : translocation complexe 46,XX,t(1 ;2 ;3 ;9 ;13)(q44 ;q32 .1 ;p ? ;q21-22 ;q32) -Caryotype des parents normal	-	-	-	Translocation complexe t(1 ;2 ;3 ;9 ;13)(q44 ;q32 .1 ;p? ;q21-22 ;q32)
27	-	-	46,XX,del(2)(pter→q36)	-	-	-	Délétion (2)(pter→36)
28	Echographie abdominale : normale IRM : normal	Glycémie normale Cortisol normal	normal	-	Methyl PCR du locus SNRPN : absence de contribution paternelle en position 15q11-q13	-	Prader Willi
29	Echocardiographie : Communication inter-ventriculaire haute	-	-	présence d'une microdéletion responsable du syndrome de Williams beuren.	-	-	Syndrome de williams et Beuren

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

N°	Explorations radiologiques	Bilans biologiques	Examens génétiques			autre	Diagnostic retenu
			Caryotype standard	Cytogénétique moléculaire(FISH)	Génétique moléculaire(PCR)		
30	<p>Echocardiographie : communication inter-auriculaire</p> <p>TDM de rochers : malformation majeur d la chaîne ossiculaire avec hypoplasie des 2 conduits auditifs externes.</p>	-	-	-	<p>Exploration moléculaire de gène TCOF1 : la présence de la mutation p.Arg660x à l'état hétérozygote</p>	-	<p>Syndrome de Treacher collins</p>

3. Diagnostics étiologiques retenu :(Tableau IV)

- Diagnostic essentiellement clinique.
- Diagnostic confirmé par la cytogénétique classique.
- Diagnostic confirmé par la cytogénétique moléculaire.
- Diagnostic confirmé par la biologie moléculaire.

Tableau IV: diagnostics étiologiques retenu

Diagnostic essentiellement clinique	Diagnostic confirmé par la cytogénétique classique	Diagnostic confirmé par la cytogénétique moléculaire	Diagnostic confirmé par la biologie moléculaire
1. Syndrome de Freeman Sheldon	20. Syndrome de Turner	28. Syndrome de Williams	29. Syndrome de Prader willi
2. Syndrome de Costello	21. Trisomie 13 libre et homogène		30. Syndrome de Treacher collins
3. Syndrome de Noonan	22. Trisomie 13 par translocation réciproque déséquilibrée		
4. Syndrome oculo-dento-digital	23. Trisomie 18 libre et homogène		
5. Cornélia de lange	24. Syndrome de Cri de chat		
6. Syndrome de Townes bockes	25. Délétion 18q22		
7. Microcéphalie familiale autosomique récessive	26. Translocation complexe		
8. Syndrome de klippel treaunay	27. Délétion (2)(pter→36)		
9. Pycnodystose			
10. Syndrome de Seckel			
11. Syndrome d'Escobar			
12. Syndrome de Nager			
13. Syndrome de Malpuech			
14. Dysplasie Cranio-fronto-nasale			
15. Arthrogrypose distale			
16. Syndrome d'Apert			
17. Syndrome de Fryns-Aftimos			
18. Syndrome de kabuki			
19. Syndrome de Bechwith wiedemann			

4. conseil génétique

Tableau IV: conseil génétique

Les syndromes dysmorphiques	Mode de transmission (d'après l'étude généalogique)	conseil génétique pour les parents des patients
Le syndrome de Freeman Sheldon	cas sporadique	rassurant
Le syndrome de Costello	Cas sporadique	rassurant
Le syndrome de Noonan	Cas sporadique	rassurant
Le syndrome oculo-dento-digital	Transmission autosomique dominante	Le risque de récurrence est de 50%
Le syndrome de Cornelia de Lange	Cas sporadique	rassurant
Le syndrome de Townes Brocks	Cas sporadique	rassurant
Le syndrome de microcéphalie familiale autosomique récessive	Transmission autosomique récessive	Le risque de récurrence est de 25 %
Le syndrome de Klippel Trenaunay	Cas sporadique	rassurant
Le syndrome de pycnodystose	Transmission autosomique récessive	Le risque de récurrence est de 25 %
Le syndrome de Seckel	Transmission autosomique récessive	Le risque de récurrence est de 25 %
Le syndrome d'Escobar	Transmission autosomique récessive	Le risque de récurrence est de 25 %
Le syndrome de Nager	variable	Le risque de récurrence est varié de 0 à 25 %
Le syndrome de Malpuech	Transmission autosomique récessive	Le risque de récurrence est de 25 %
La dysplasie cranio-fronto-nasale	Transmission récessive liée à l'X	Le risque de récurrence est variable de 0 à 50 % chez la descendance de sexe masculin
Le syndrome d'Apert	Cas sporadique	rassurant

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Les syndromes dysmorphiques	Mode de transmission (d'après l'étude généalogique)	conseil génétique pour les parents des patients
Le syndrome d'arthrogrypose distale	Transmission autosomique récessive	Le risque de récurrence est de 25 %
Le syndrome de Kabuki	Cas sporadique	rassurant
Le syndrome de Fryns – Aftimos	Transmission autosomique récessive	Le risque de récurrence est de 25 %
Le syndrome de Beckwith–Wiedemann	Non connu	Non réalisable en absence d'étude moléculaire
Le syndrome de Turner	Cas sporadique	rassurant
La trisomie 13 libre et homogène	Cas sporadique	Le risque est faible en tenant compte de l'âge maternel.
La trisomie 13 par translocation réciproque déséquilibrée	Non disjonction méiotique	variable
La trisomie 18 libre et homogène	Cas sporadique	rassurant
Le syndrome de cri de chat	Cas sporadique	rassurant
La délétion (18)(q22)	Cas sporadique	rassurant
La translocation complexe	Cas sporadique	rassurant
La délétion (2)(pter→q36)	Cas sporadique	rassurant
Le syndrome de Prader Willi	Non connu	Non réalisable en absence d'étude moléculaire complémentaire
Le syndrome de Williams	Cas sporadique	rassurant
Le syndrome de Treacher collins	Transmission autosomique dominante	Le risque de récurrence est de 50%

5. Iconographie

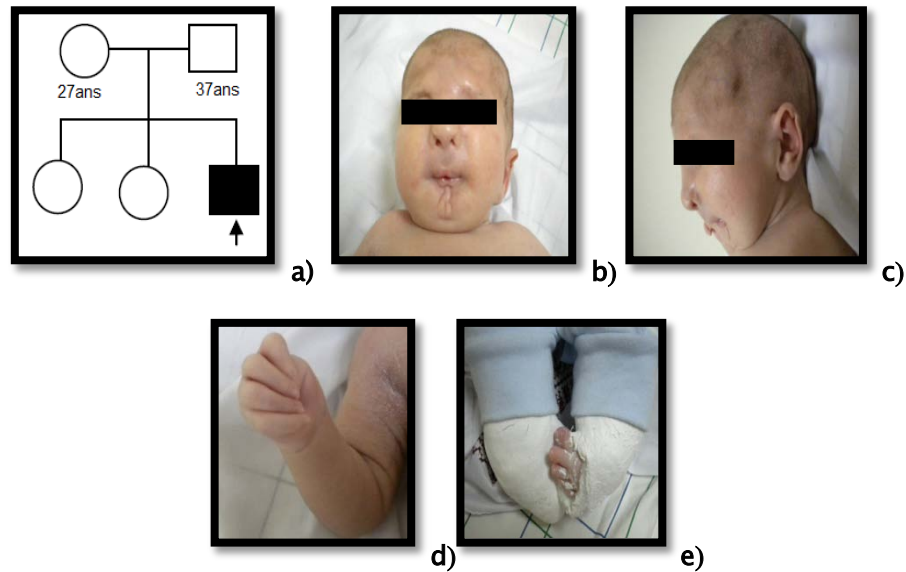


Figure 1 : Syndrome de Freeman Sheldon

- a) Arbre généalogique.
- b) Dismorphie faciale : rétraction temporale, microphthalmie bilatérale, télécanthus, ptosis droit et un blépharophimosis bilatéral, hypoplasie des ailes du nez, racine du nez large, microstomie, et sillon mentonnier en H.
- c) Dismorphie faciale : oreilles mal ourlées, hypoplasie des ailes du nez.
- d) Anomalie des mains : chevauchement bilatéral des doigts, camptodactylie des mains.
- e) Anomalie des pieds : pied bot varus équin bilatéral opéré.



Figure 2 : Syndrome de Costello

- a) Arbre généalogique
- b) Dismorphie faciale : traits grossiers, fentes palpébrales anti-mongoloïdes, strabisme, lèvres pleines, macrostomie, racine de nez écrasée, hypertrichose.
- c) Anomalie cutanée : dermatoglyphes profonds au niveau des mains.

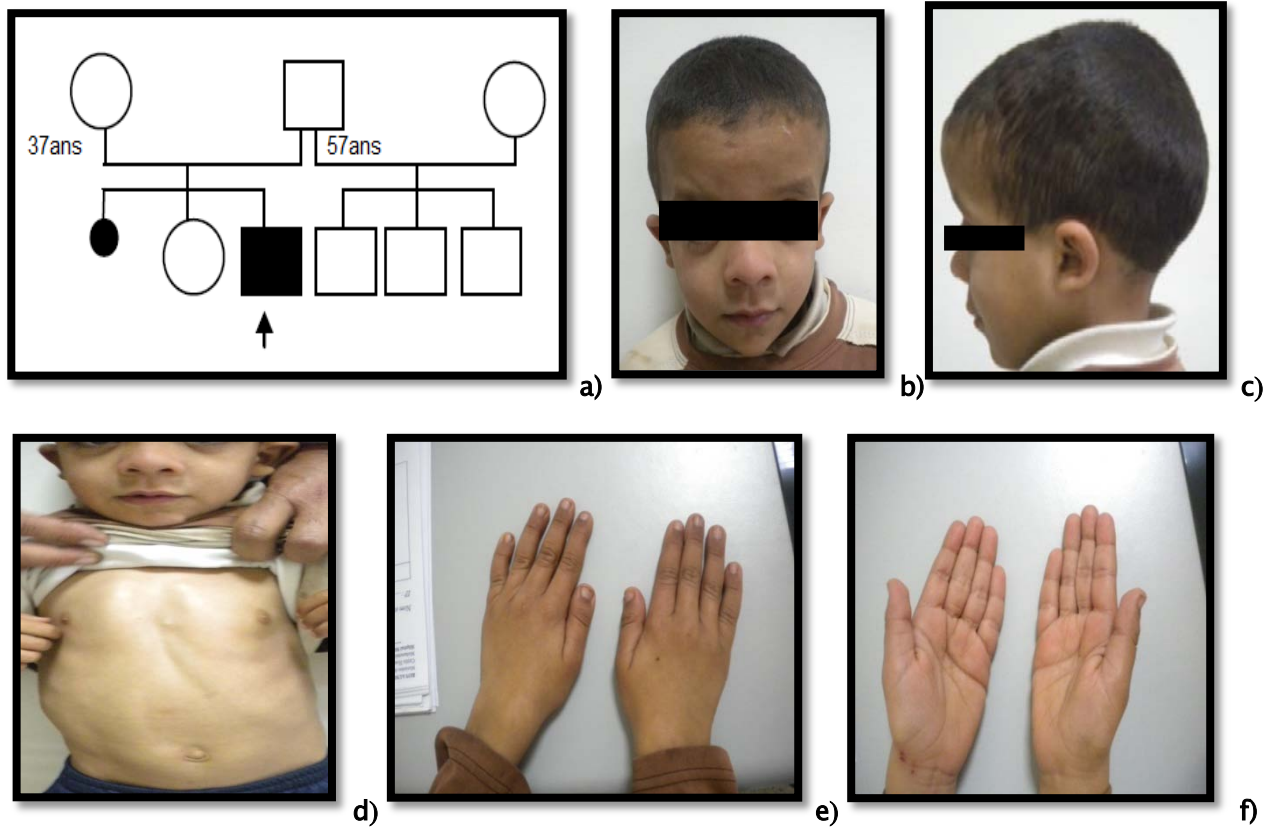


Figure 3 : Syndrome de Noonan

- a) Arbre généalogique.
- b) Dysmorphie faciale : hypertélorisme, épicanthus, ptosis droit, base de nez large, lèvre supérieure fine.
- c) Dysmorphie faciale : bosse frontale, oreilles décollées mal ourlées.
- d) Anomalie du tronc: cou court, pectus excavatum.
- e) Anomalie des extrémités : doigts boudinés.
- f) Anomalie cutanée : sillons palmaires profonds.

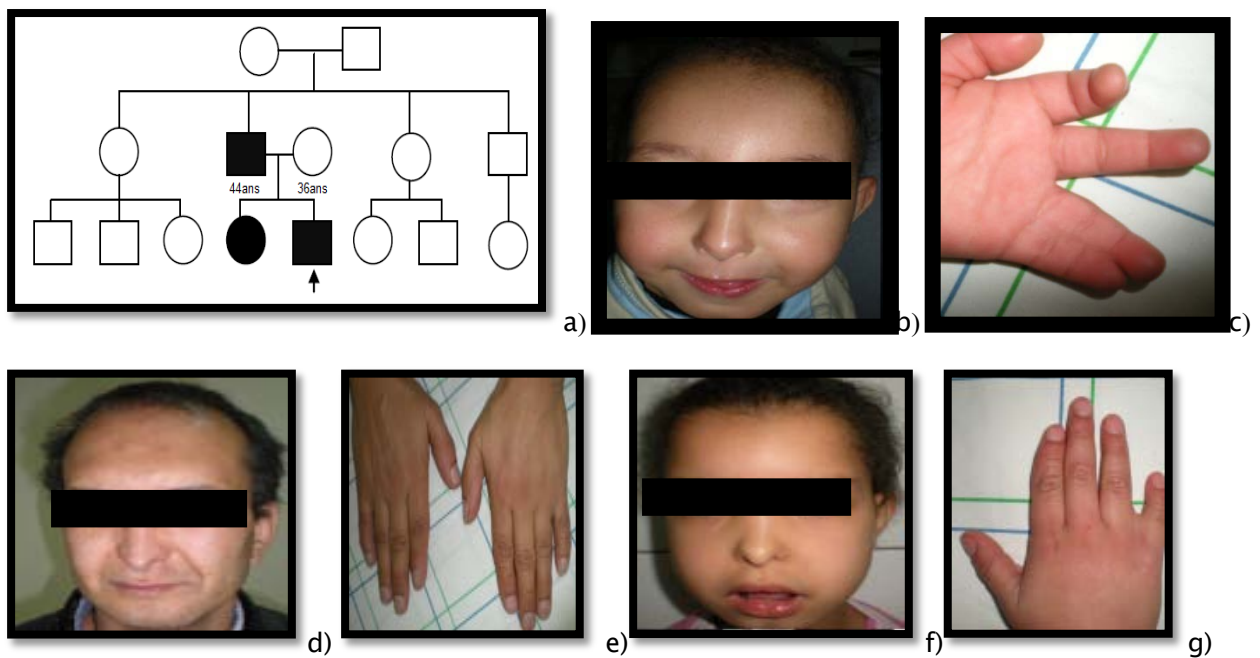


Figure 4 : Syndrome oculo-dento-digital

a) Arbre généalogique

b) Dysmorphie faciale : strabisme convergent, hypoplasie des ailes du nez, hypotrichose, épicanthus bilatéral.

c) Anomalie des extrémités : syndactylie bilatérale des 4 et 5ème doigts, 5ème doigt court (brachydactylie).

d) Dysmorphie faciale chez le père : strabisme convergent, hypoplasie des ailes du nez, hypotrichose, épicanthus bilatéral.

e) Anomalie des extrémités chez le père : brachydactyle bilatérale du 5ème doigt.

f) Dysmorphie faciale chez la sœur : strabisme convergent, hypoplasie des ailes du nez, hypotrichose, épicanthus bilatéral.

g) Anomalie des extrémités chez la sœur : brachydactyle bilatérale du 5ème doigt, syndactylie des 4èmes et 5èmes doigts de la main gauche.

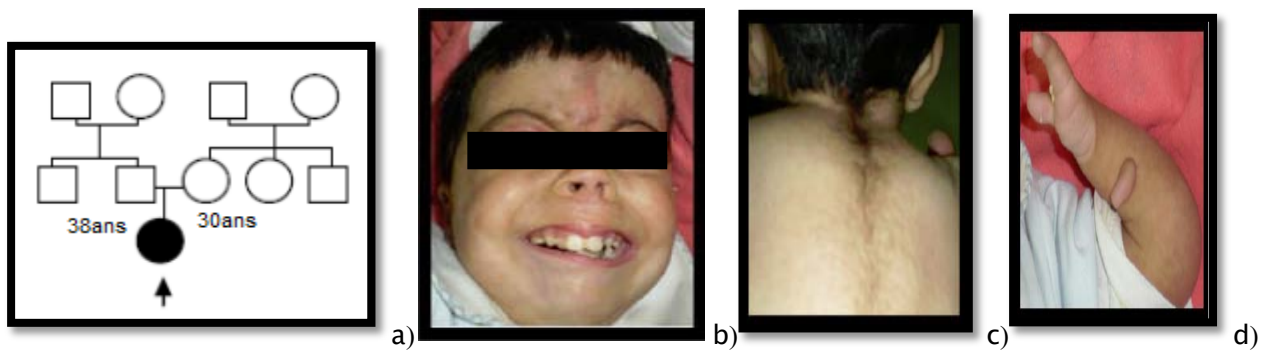


Figure 5 : Syndrome de Cornelia de Lange

a) Arbre généalogique

b) Dysmorphie faciale : microcéphalie, hypertrichose faciale, synophrys, cils longus, sourcils fournis, racine du nez écrasée, narines antéversées, mauvaise dentition, lèvre supérieure fine, anomalie de l'articulé dentaire, oreilles bas implantées .

c) Hypertrichose de la nuque .

d) Malformations du membre supérieur : oligodactylie, ectrodactylie, micromélie bilatérale, avant bras court.

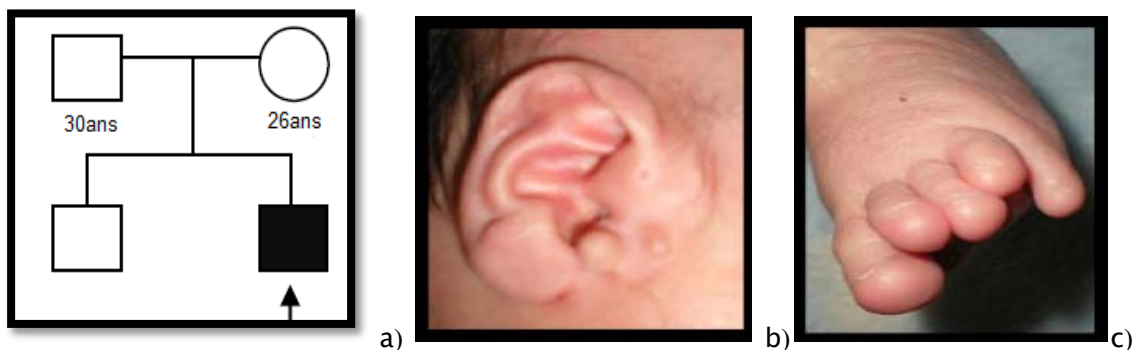


Figure 6 : Syndrome de Townes bockes

a) Arbre généalogique.

b) Malformation auriculaire : fistule et appendice péri-auriculaire bilatérale.

c) Anomalie des pieds : malposition des orteils.

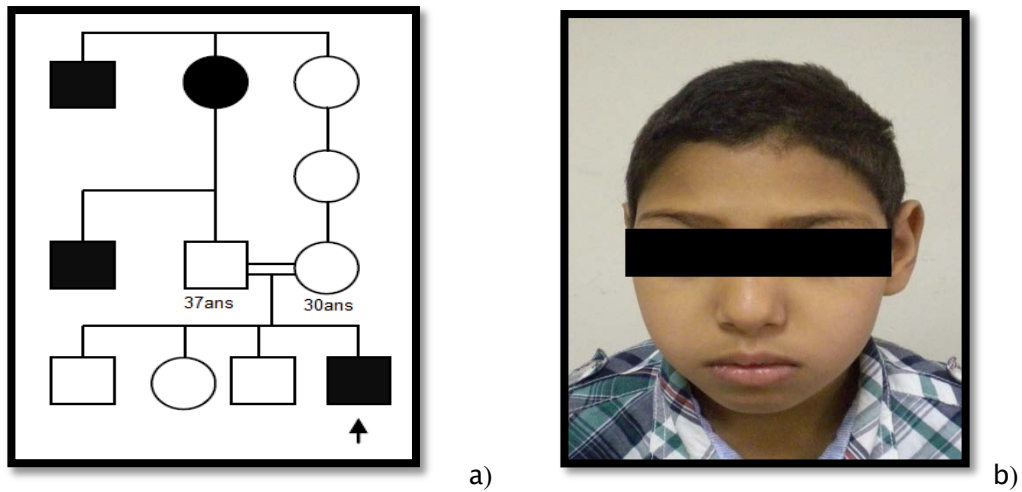


Figure 7 : Microcéphalie familiale autosomique récessive

- a) Arbre généalogique
- b) Microcéphalie (-3DS)

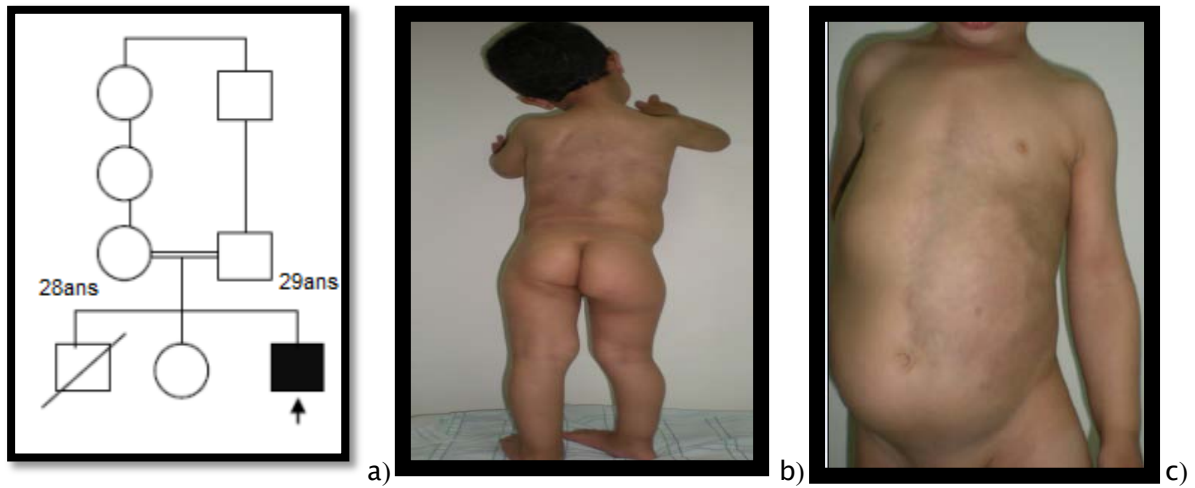


Figure 8 : Syndrome de Klippel Trenaunay

- a) Arbre généalogique
- b) Asymétrie corporelle
- c) Tuméfaction du flanc droit

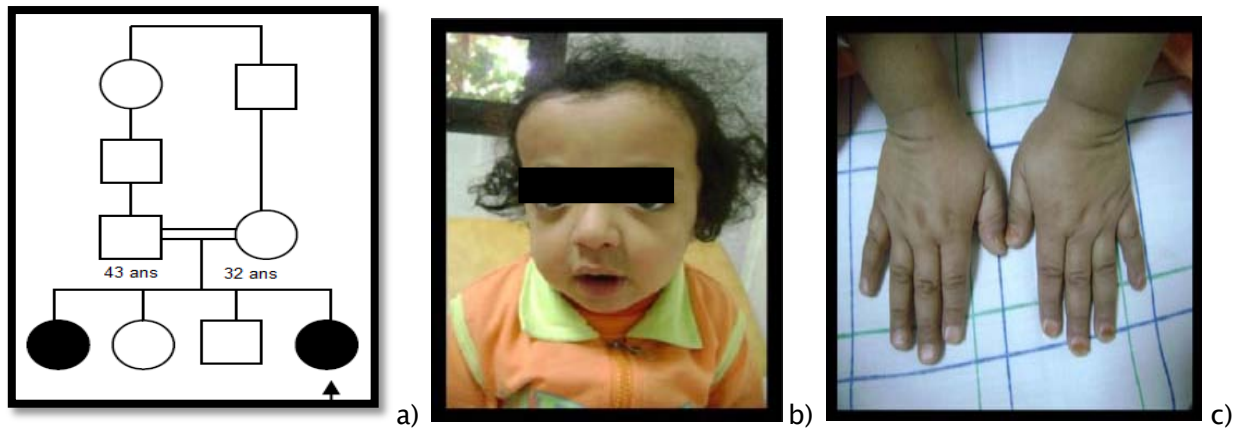


Figure 9 : Pycnodystose familiale

a) Arbre généalogique

b) Dysmorphie faciale : visage un peu allongé, épicanthus, philtrum large, rétrognatisme

c) Malformations des mains : mains petites, ongles plans et courts.

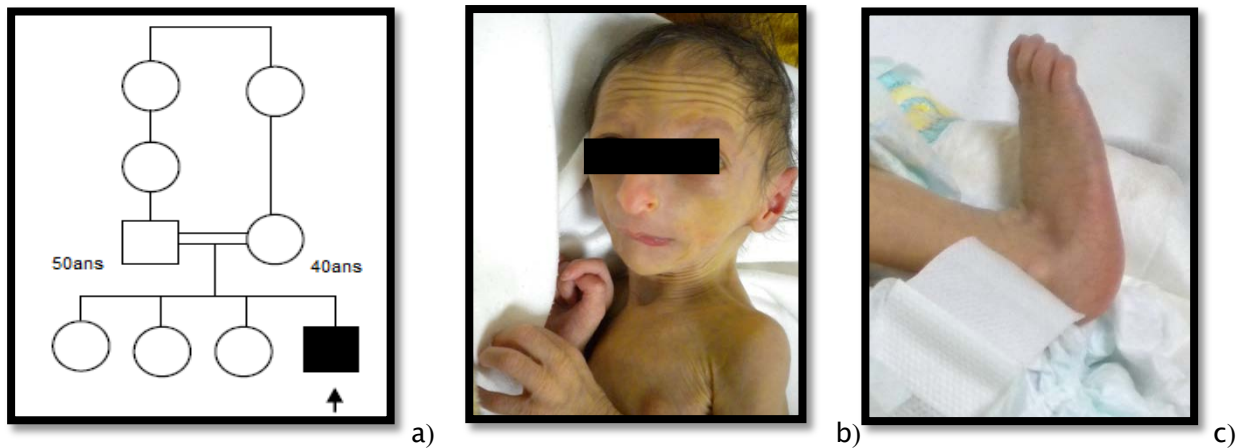


Figure 10 : Syndrome de Seckel

a) Arbre généalogique.

b) Dysmorphie faciale : visage allongé, absence bilatérale de lobule d'oreille, faciès d'oiseau, nez proéminent, rétrognathisme, aspect Veillot, fragilité capillaire, doigts longs et effilés, clindactylie du 5^{ème}.

c) Anomalie des pieds : orteils longs et effilés.



Figure 11 : Syndrome d'Escobar

a) Arbre généalogique

b) Dysmorphie faciale (yeux obliques en bas et en dehors, ptosis , épicanthus , lèvres minces, micrognathisme , palais ogival , les oreilles sont bas implantées), ptéryguims au niveau de la nuque axillaire poplitée et antécubitale , légère camptodactylie , syndactylie cutanée

c) Cyphose, scoliose.

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)



Figure 12 : Syndrome de Nager

a) Arbre généalogique

b) Dysmorphie faciale : colobome des paupières, ectropion, hypoplasie malaire, micrognathisme, fente palatine, conduit auditif externe (CAE) borne.

c) Anomalie des extrémités : absence bilatérale de pouce

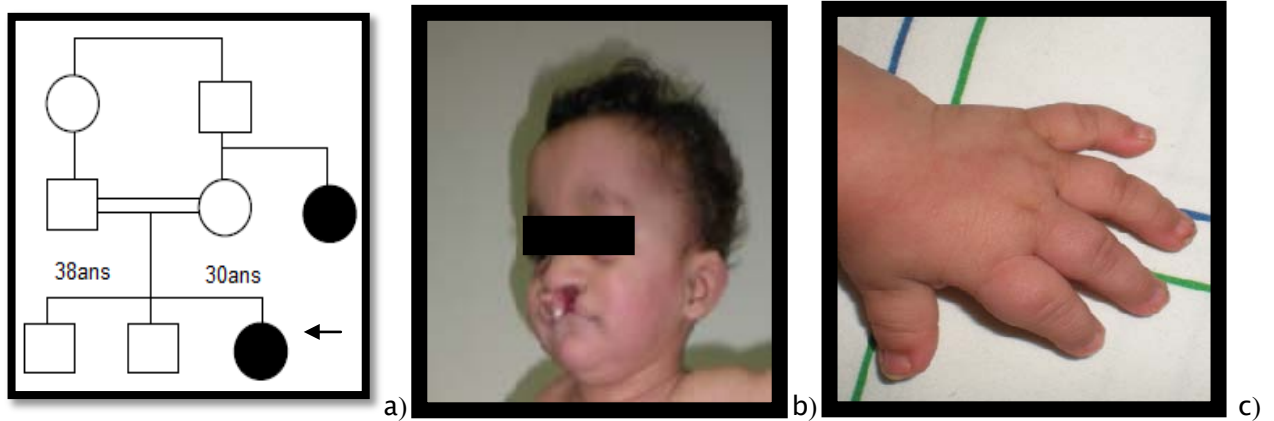


Figure 13 : Syndrome de Malpuech

a) Arbre généalogique

b) Dysmorphie faciale : hypertélorisme , ptosis ,fente labio-palatine bilatérale, oreilles petites mal ourlées et bas implantées.

c) Mains petites et trapues.

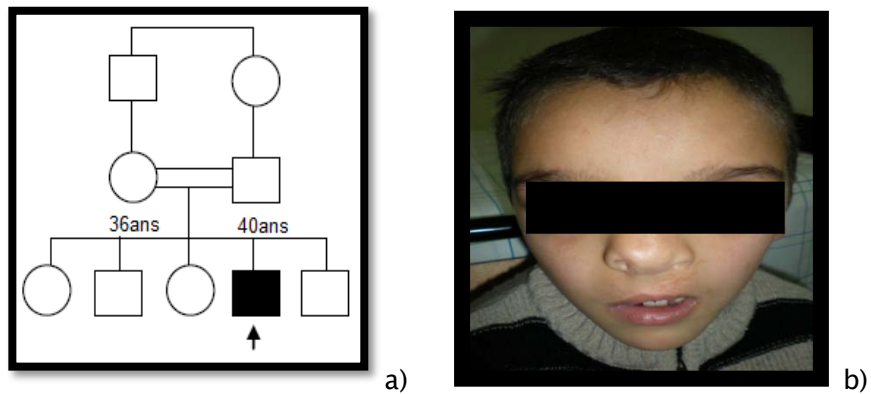


Figure 14 : Dysplasie cranio-fronto-nasale

a) Arbre généalogique

b) Dysmorphie faciale : Hypertélorisme, brachycéphalie, bosse frontale, nez bifide et plat

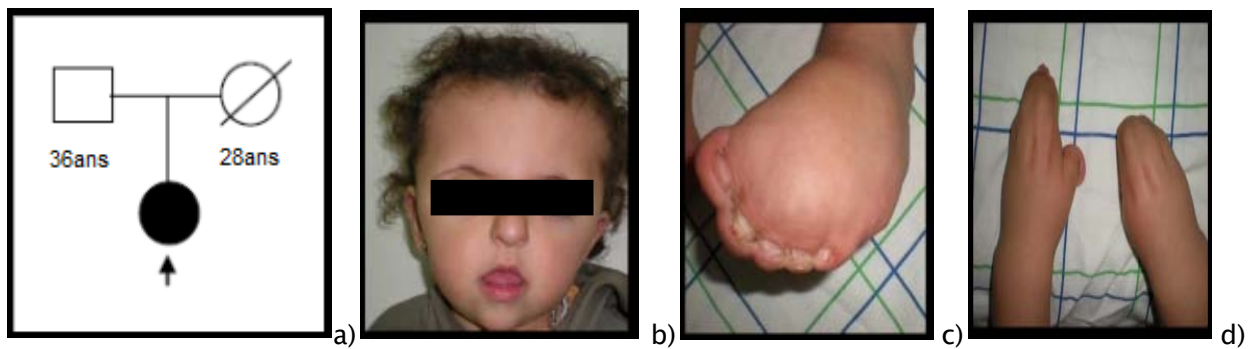


Figure 15 : Syndrome d'Apert

a) Arbre généalogique

b) Dysmorphie faciale : brachycéphalie , hypoplasie de l'étage moyen

c) Malformation du pied : pied en moufle

d) Malformation da la main : main en moufle

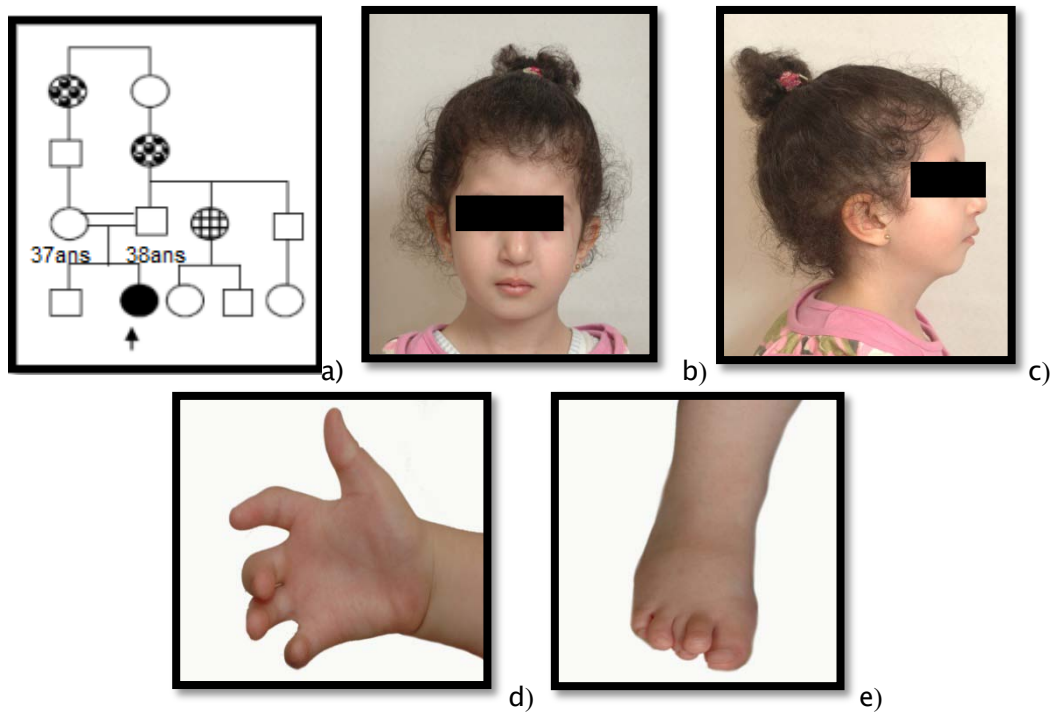


Figure 16 : Arthrogrypose distale

a) Arbre généalogique

b) Dysmorphie faciale : visage triangulaire ,hypertélorisme , épicanthus bilatéral , fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, nez bulbeux ,philtrum court, rétrognatisme, oreilles légèrement décollés légèrement bas implantés, cou court

d) Camptodactylie

e) Chevauchement des orteils

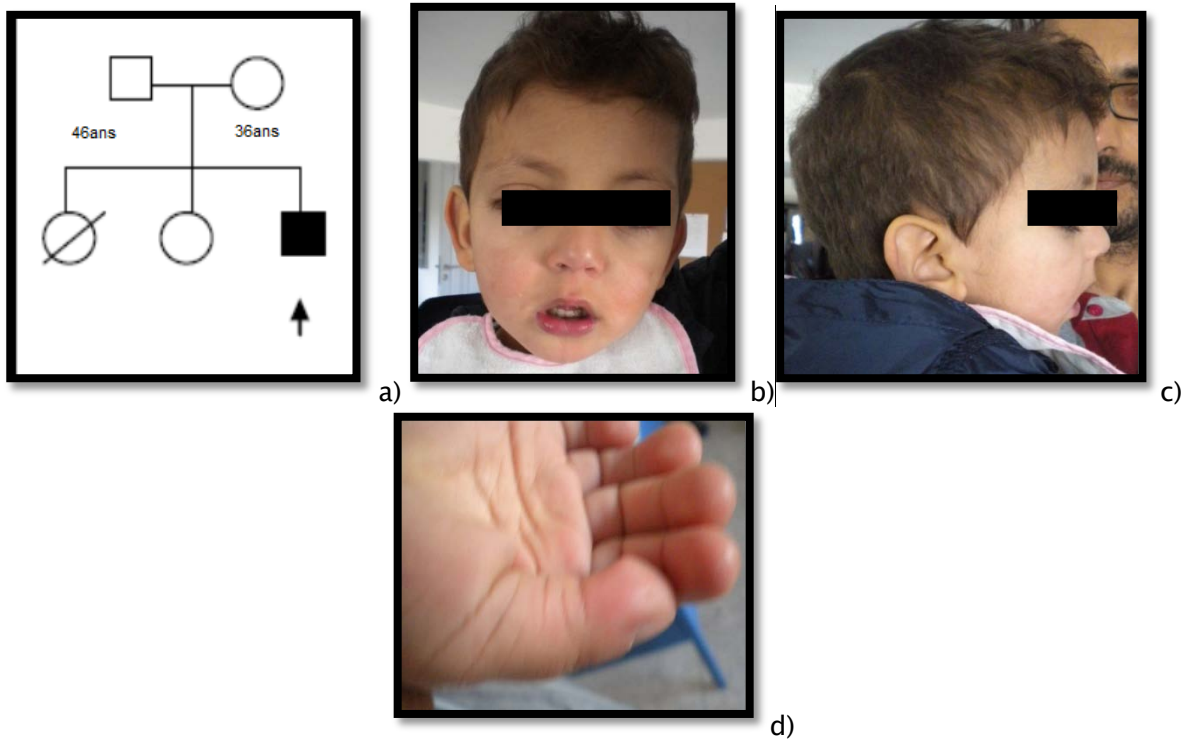


Figure 17 : Syndrome de Kabuki

- a) Arbre généalogique
- b) Dysmorphie faciale : cils longs, yeux en make up, division palatine
- c) Dysmorphie faciale : microrétrognathisme Anomalie des extrémités : pulpe de doigt en goutte d'eau, légère comptodactylie des 3^{ème} et 4^{ème} doigts.

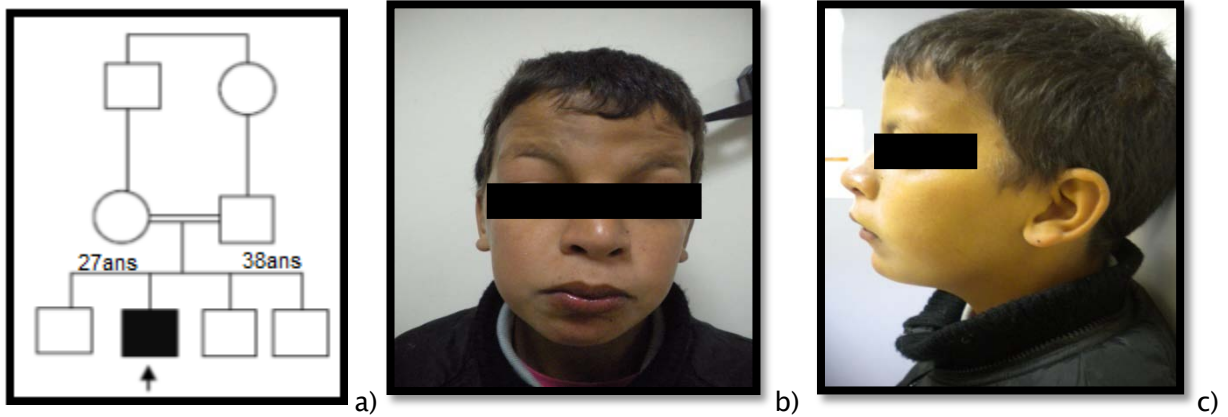


Figure 18 : Syndrome de Fryns – Aftimos

a) Arbre généalogique

b) Dymorphie faciale : partie externe des sourcils épaisse, rétraction bitemporale, ptosis bilatéral, microcornée, œdème des paupières supérieures, des fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, hypertélorisme, philtrum effacé.

c) Dymorphie faciale : protrusion de la rangée dentaire supérieure, des oreilles petites.



Figure 19 : Beckwith Wiedemann

a) Arbre généalogique

b) Dymorphie faciale : angiome frontal et palpébral, macroglossie.

c) Indentation de l'oreille

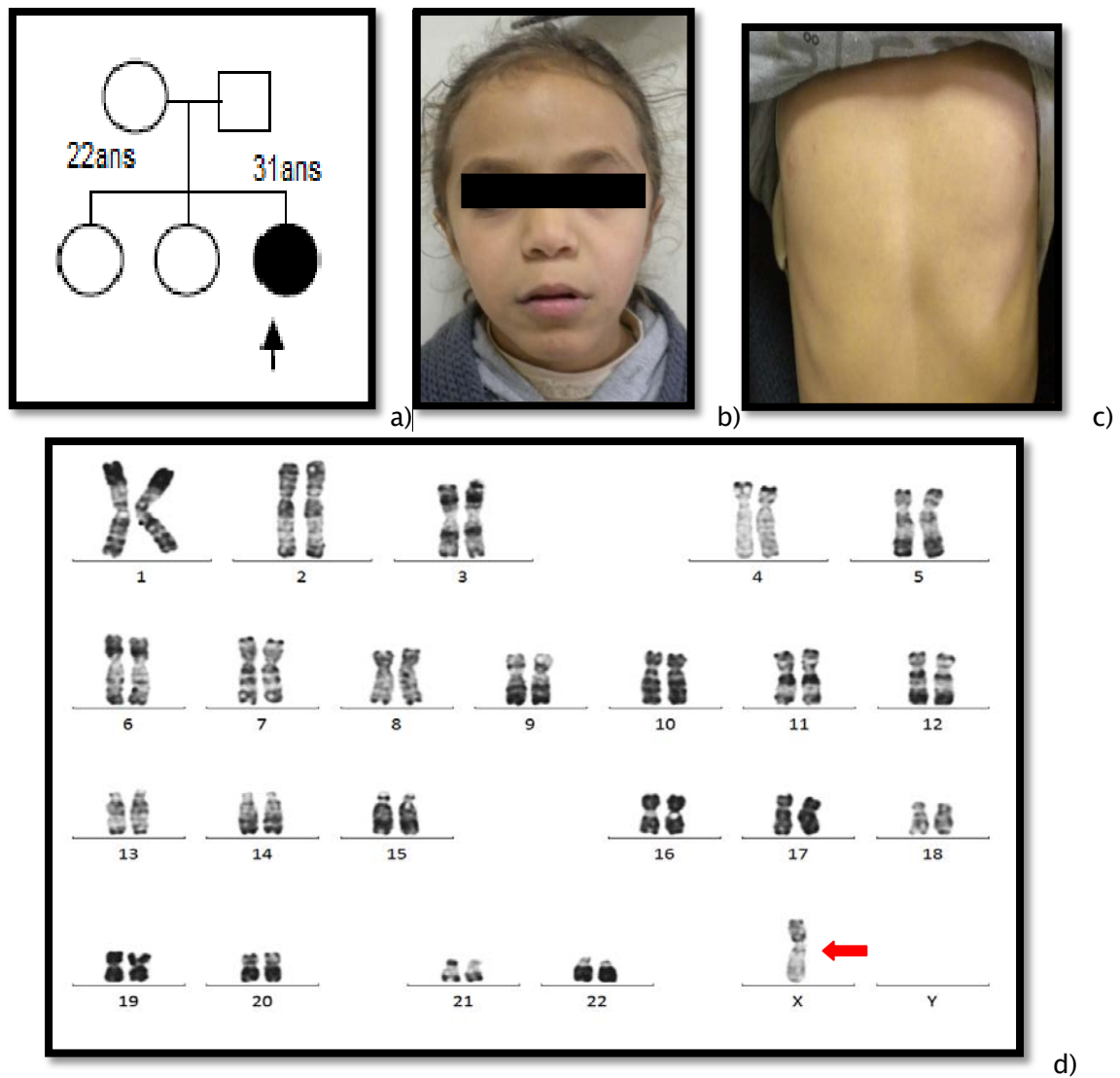


Figure 20 : Syndrome de Turner

- a) Arbre généalogique
- b) visage triangulaire
- c) Mamelons écartés
- d) Caryotype standard anormal : 45,X

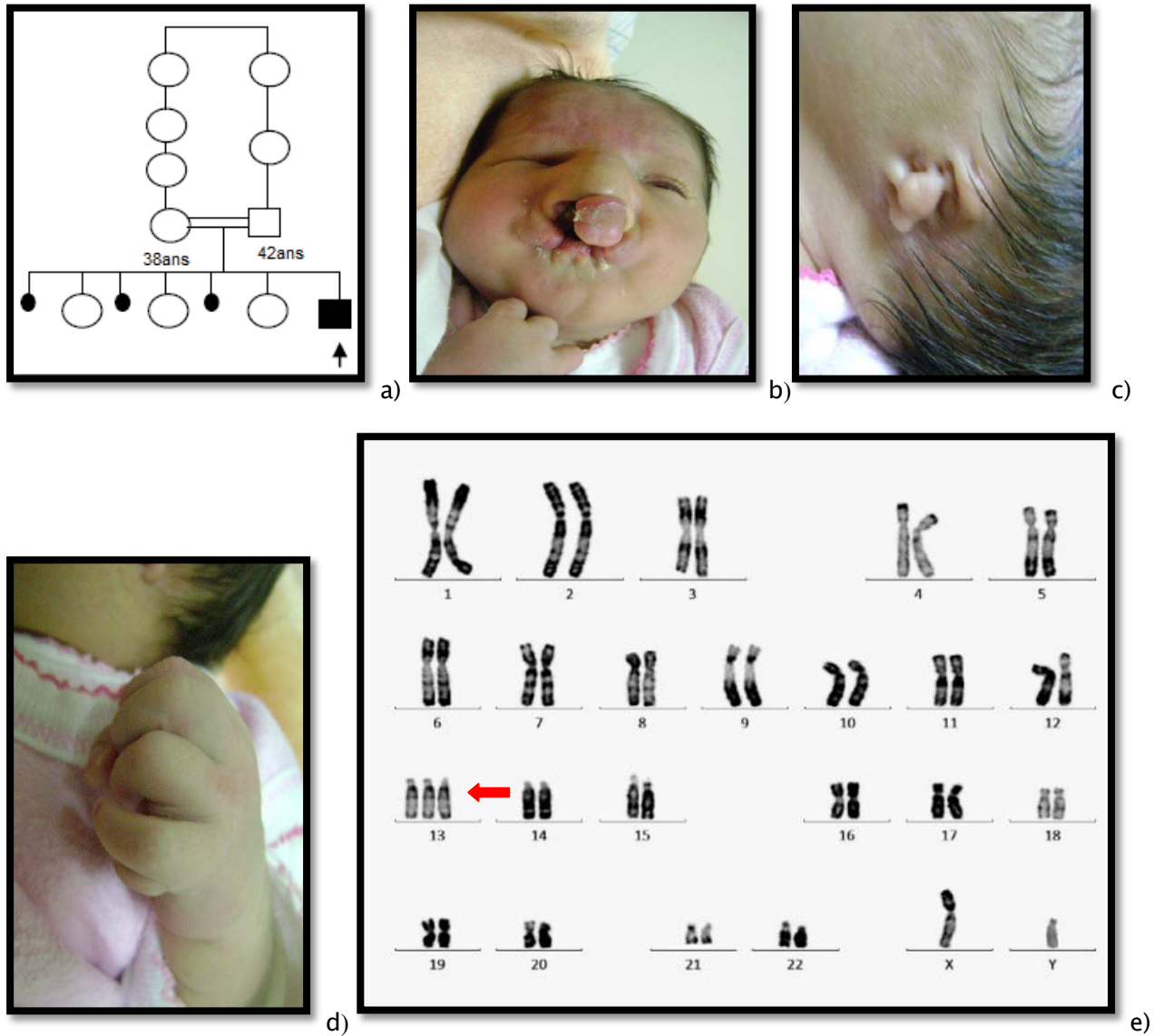
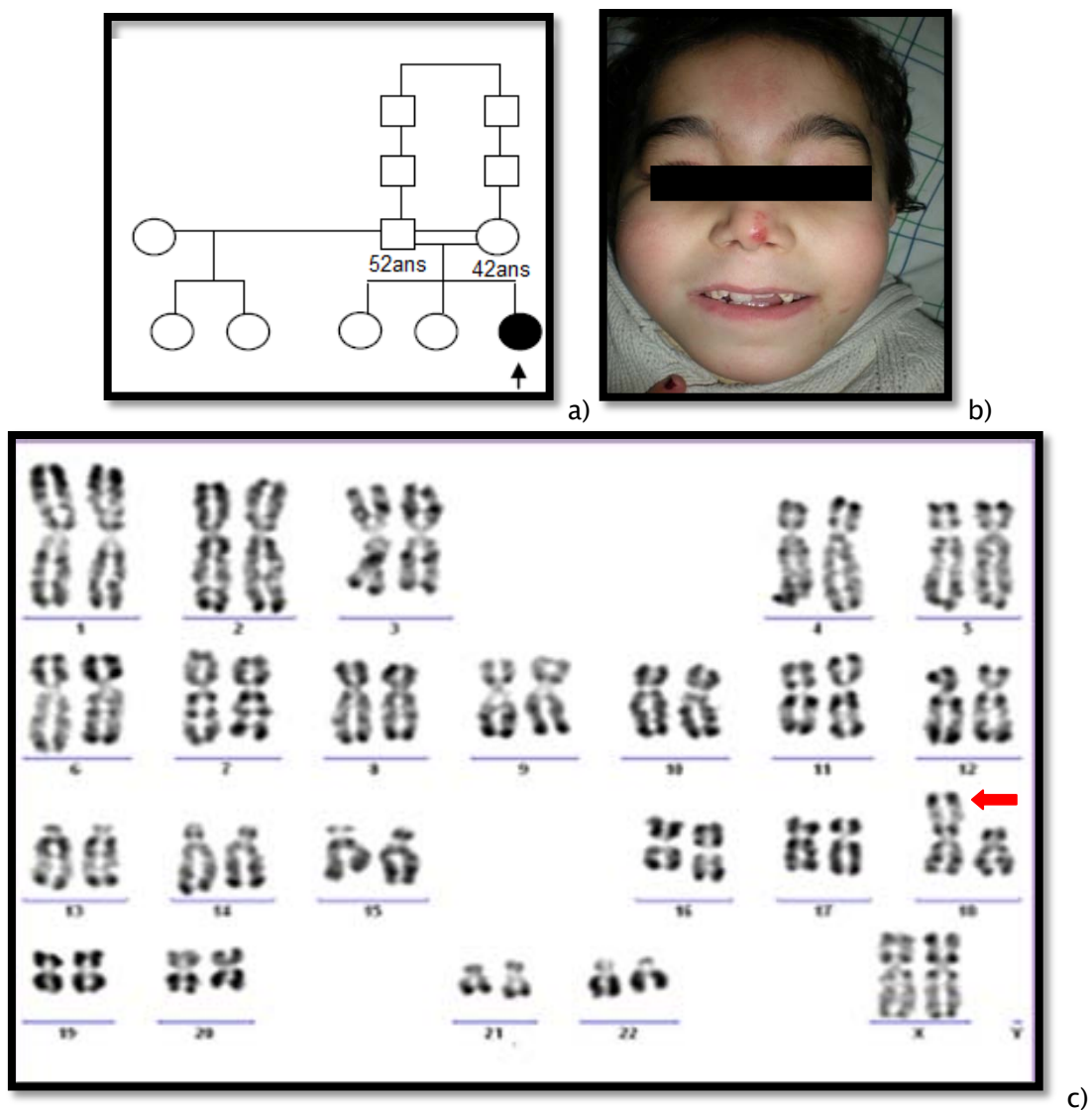


Figure 21 : Trisomie 13 libre et homogène

- a) Arbre généalogique
- b) Dysmorphie faciale : microphthalmie droit, microcorné, colobome irien, fente labio-palatine
- c) Malformation des oreilles
- d) Hexadactylie
- e) Caryotype standard anormal : 47,XY,+13



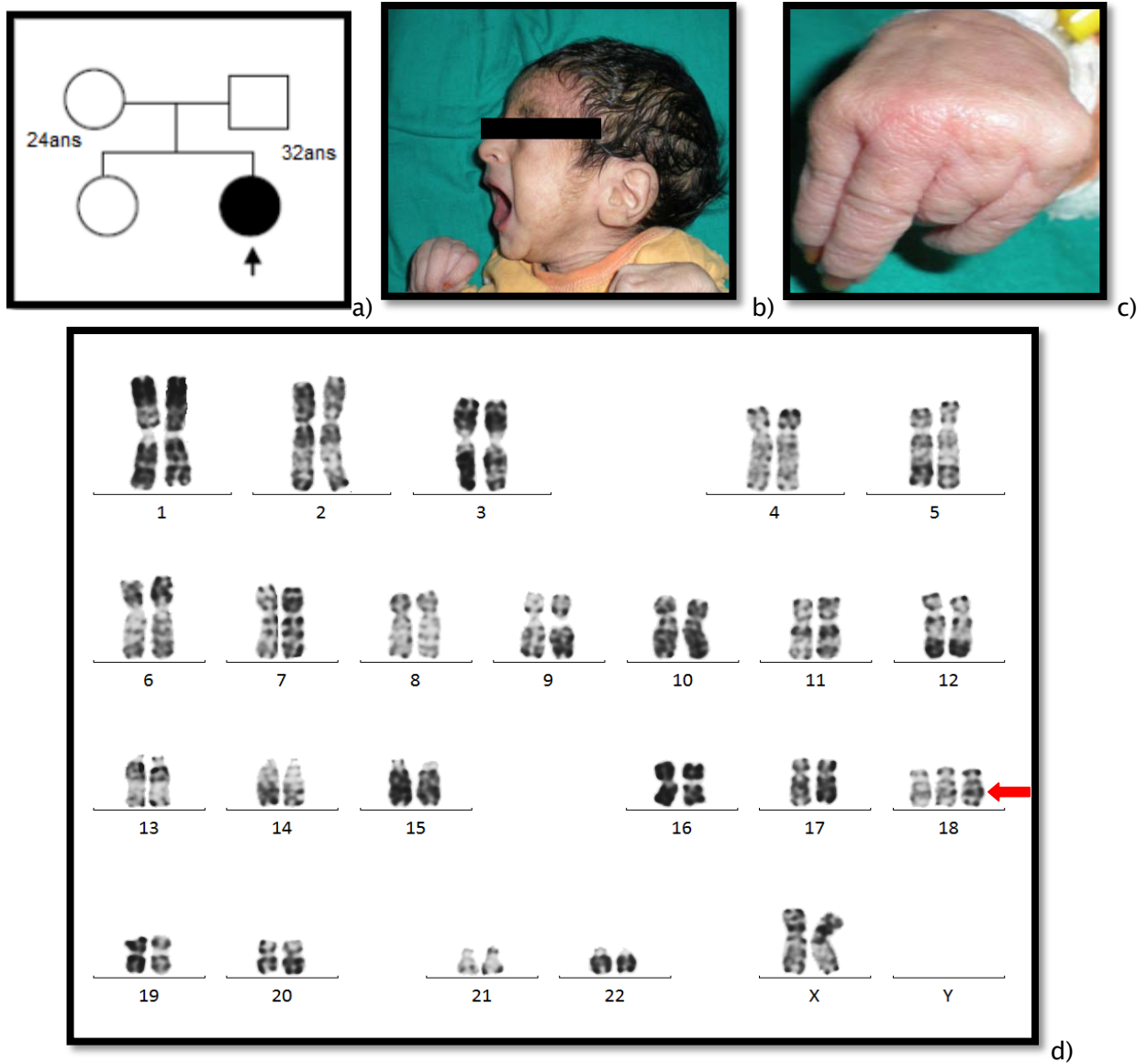


Figure 23 : Trisomie 18 libre et homogène

- a) Arbre généalogique
- b) Dysmorphie cranio-faciale : dolichocéphalie , microrétrognathie , oreilles anguleuses mal ourlées
- c) Anomalie des extrémités : chevauchement des doigts de la main
- d) Caryotype standard anormal : 47,XX,+18

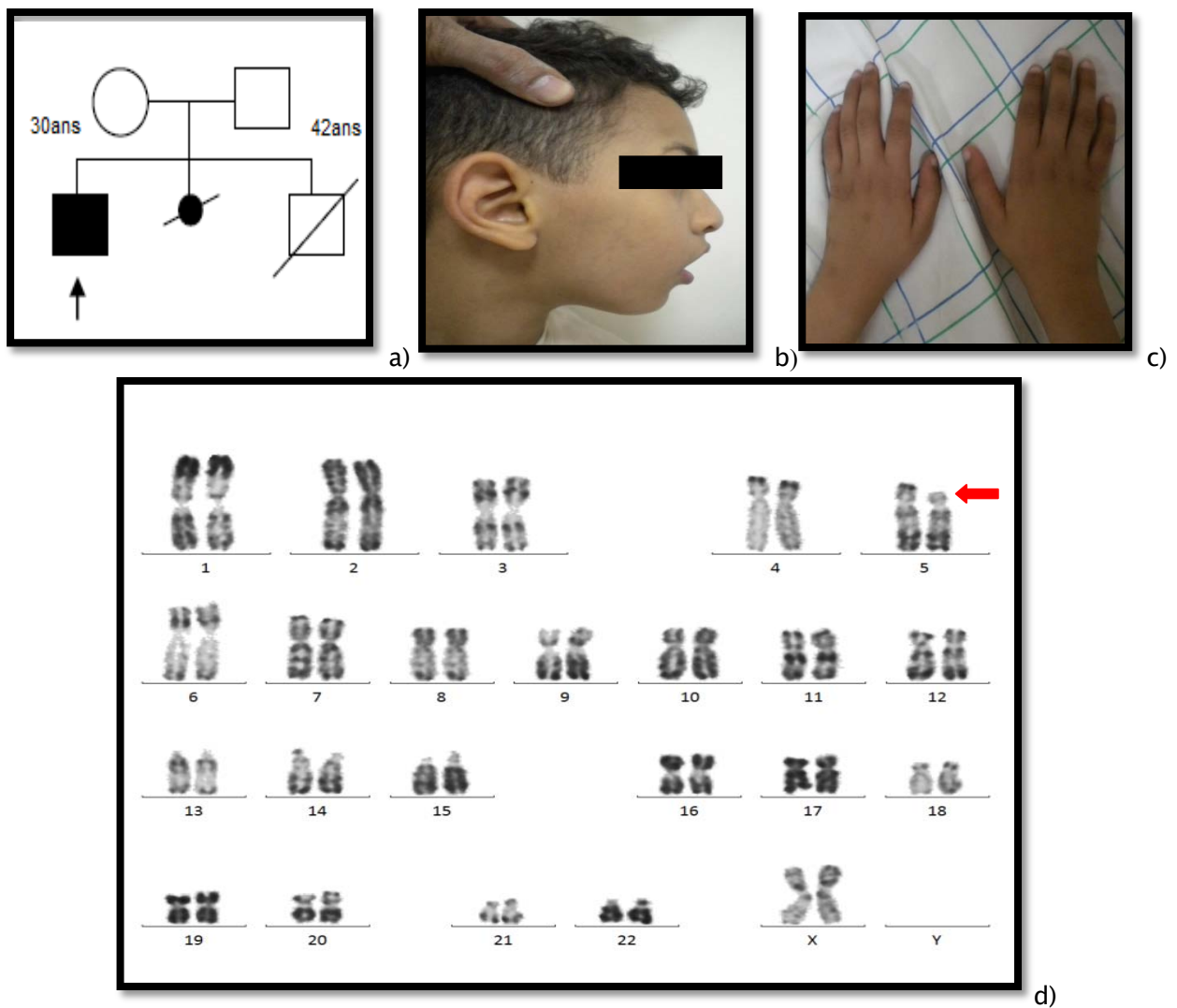


Figure 24 : Syndrome du cri de chat

- a) Arbre généalogique
- b) Dysmorphie faciale : microcéphalie, visage allongé, épicanthus, yeux mongoloïdes, sourcils oblique en haut et en dehors, hypoplasie des ailes du nez, rétrognathisme, absence de tragus
- c) Clindactylie du 5ème doigt
- d) Caryotype standard anormal : 46,XY,del(5)(pter→p13)

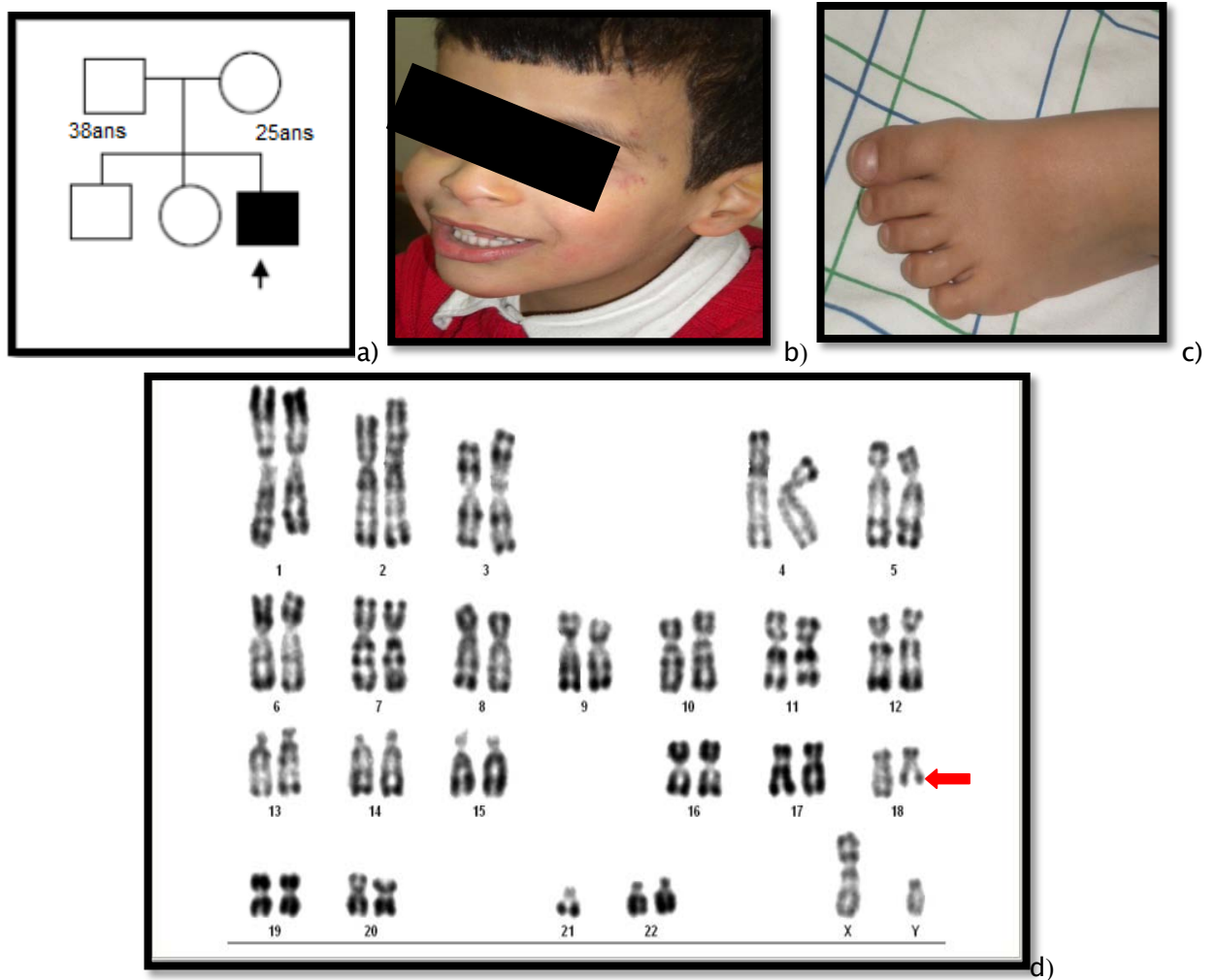


Figure 25 : délétion (18)(q22)

a) Arbre généalogique

b) Dysmorphie faciale : fentes palpébrales antimongloïdes, narines antéversés, bouche en carpe, oreilles mal ourlées et bas implantées.

c) Clinodactylie des orteils

d) caryotype standard anormal : 46,XY,del (18)(q22)

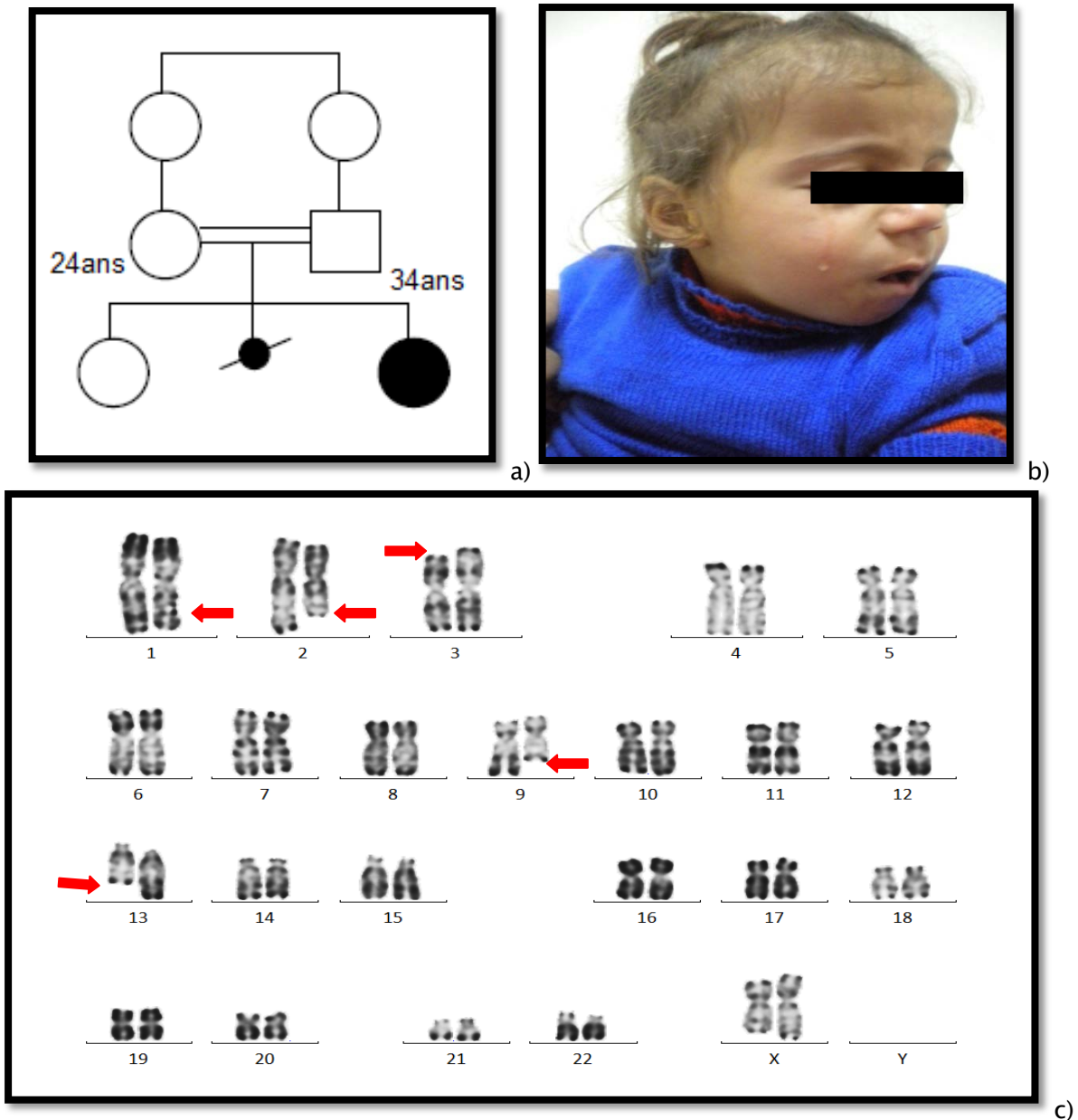


Figure 26 : Translocation complexe $t(1 ; 2 ; 3 ; 9 ; 13)(q44 ; q32 . 1 ; p? ; q21-22 ; q32)$

- a) Arbre généalogique
- b) Dysmorphie faciale : visage allongé, fentes palpébrales anti-mongoloïdes, strabisme convergent bilatéral, oreilles bas implantées, philtrum long et marqué, dentition normal, rétrognathisme.
- c) Caryotype standard anormal : 46,XX,t(1 ; 2 ; 3 ; 9 ; 13)(q44 ; q32 . 1 ; p? ; q21-22 ; q32)

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

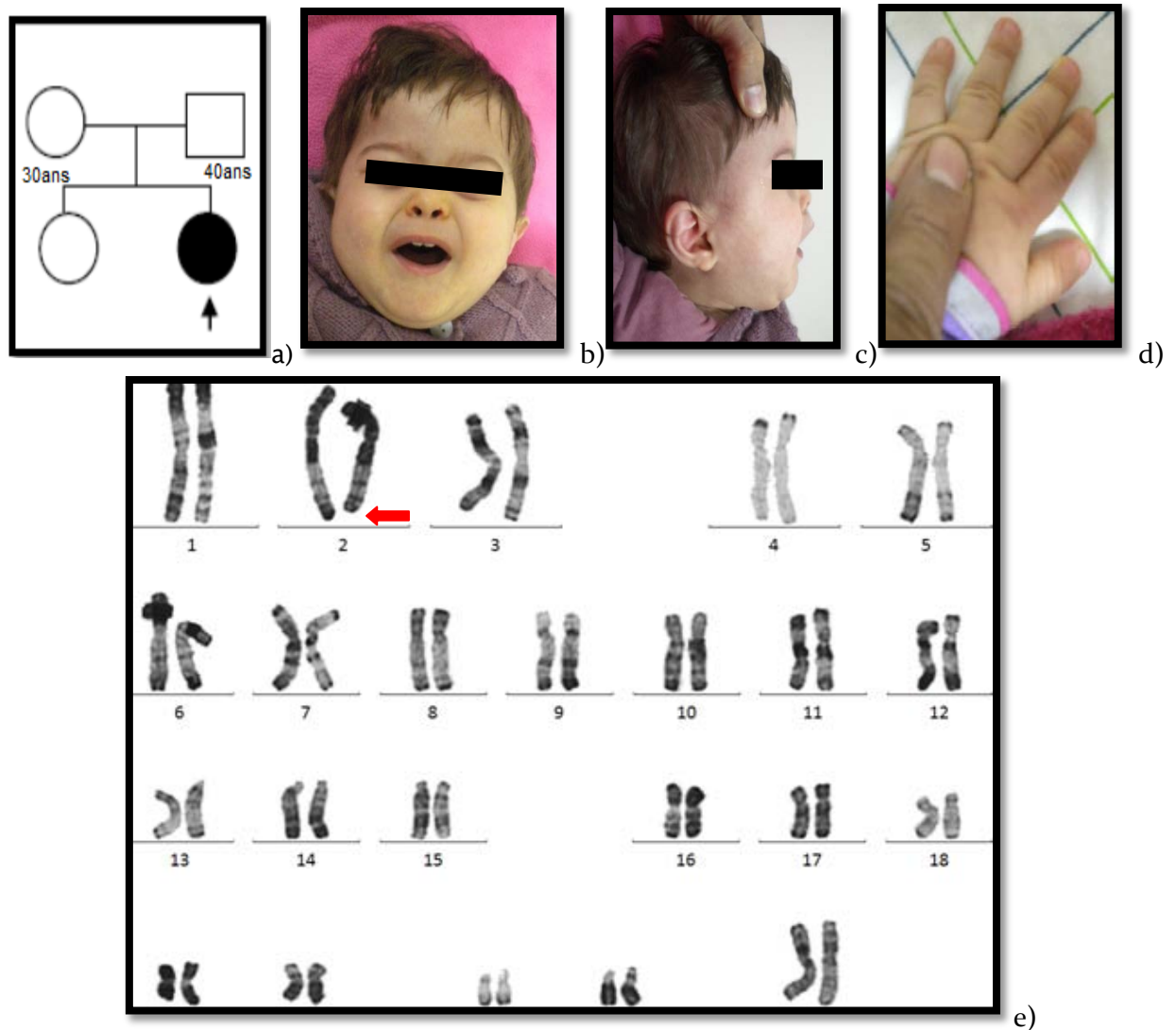


Figure 27 : délétion (2)(pter→36)

- a) Arbre généalogique
- b) et c) Dysmorphie faciale : front un peu saillant, lobule droit hypoplasique, narines antéversés, microstomie, lèvres fines, philtrum long et marqué, rétrognathisme, palais ogival
- d) Mains petites
- e) Caryotype standard anormal : 46,XX,del(2)(pter→q36)

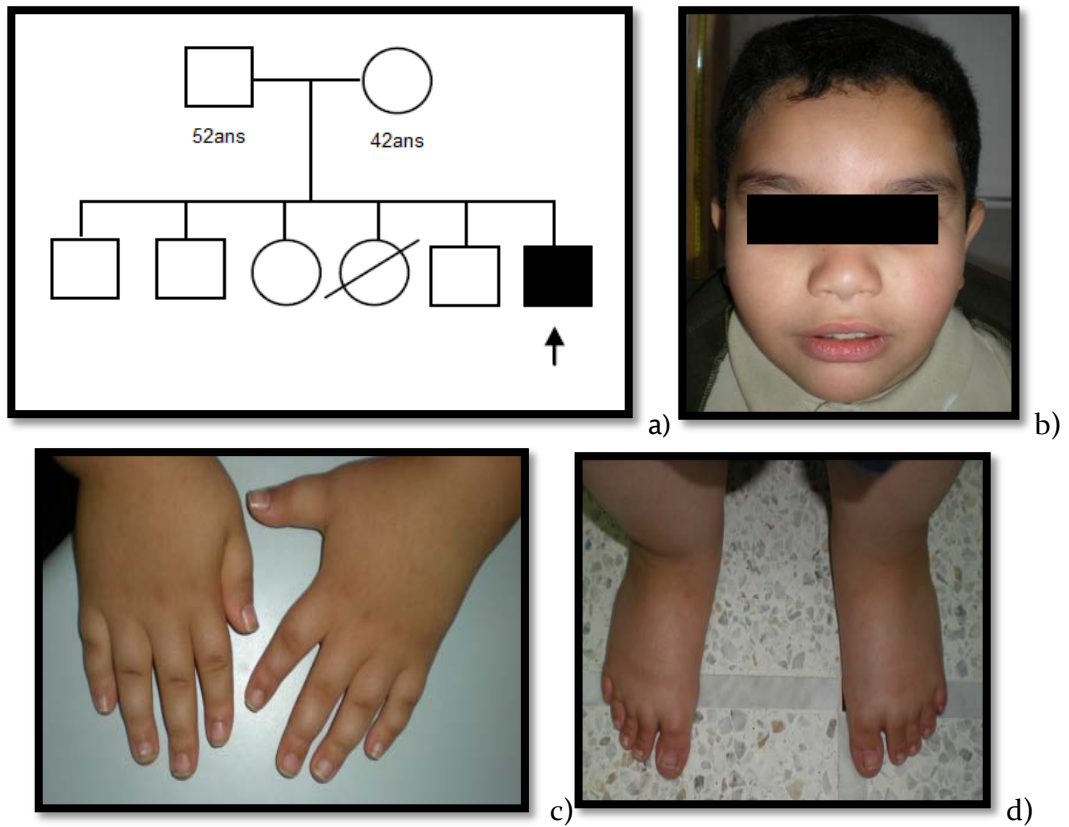


Figure 28 : Syndrome de Prader willi

- a) Arbre généalogique
- b) dysmorphie faciale : rétraction bitemporale
- c) petites mains
- d) petits pieds

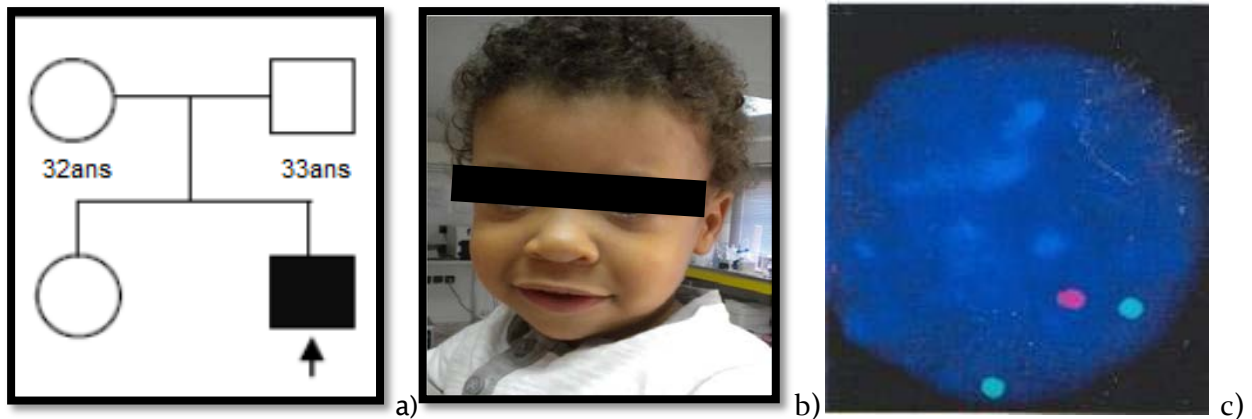


Figure 29 : Syndrome de Williams et Beuren

- a) Arbre généalogique
- b) Dysmorphie faciale : épicanthus, comblement périorbitaire, nez triangulaire, racine antéversée, macrostomie, lèvres proéminentes, lobules hypoplasiques, dents écrasés
- c) FISH interphasique : microdéletion du chromosome 7 objectivée par une sonde 7q11.23 LSI ELN



Figure 30 : Syndrome de Treacher collins

- a) Arbre généalogique
- b) et c) Dysmorphie faciale : yeux antémongoloides , absence des cils inférieurs, hypoplasie du maxillaire ,micrognathisme , agénésie bilatérale du conduit auditif externe.



DISCUSSION

I. Classification et terminologie :

Les anomalies de la morphogenèse sont regroupées en deux groupes : les anomalies dites isolées et les anomalies dites multiples [11,8,6,1].

1. Les anomalies isolées : (figure 31)

❖ **Malformation**

Les malformations sont des anomalies structurelles congénitales du développement d'un organe ou tissu, toutes les anomalies congénitales ne sont pas des malformations stricto sensu en effet à côté des malformations qualifiées de vraies (ou primaires), il existe des malformations secondaires qui peuvent mimer parfaitement une malformation (phénocopies). Cette distinction est importante en raison de ses implications pour le conseil génétique[8,6].

➤ **Malformation primaire ou vraie:**

Défaut intrinsèque (anomalie génétique) de la structure d'un organe ou d'une partie d'un organe, due à une anomalie de son développement (spina bifida, bec de lièvre, malformation cardiaque congénitale).

Selon leur gravité, on distingue des malformations :

- majeures : compromettant la santé ou la survie.
- mineures : variations anatomiques du normal ; sans conséquence sur la survie, facilement réparables et ayant peu de conséquences (tableau III).

La fréquence des malformations primaires est de 2 % chez les enfants nés vivants. Beaucoup plus élevée chez les mort-nés (12-14 %). Elle est globalement sous évaluée du fait que les malformations embryonnaires et fœtales ne sont pas toujours prises en compte dans les statistiques ; et que d'autres peuvent se révéler tardivement (rein, cœur)[6].

Tableau III: Liste de quelques anomalies mineures fréquemment rapportées en dysmorphologie [16].

Cranio-faciale	Autres : tronc et membres	Peau
<ul style="list-style-type: none">· Hypertélorisme· Narines antéversées· Malrotation des oreilles· Oreilles bas implantées· Hétérochromie oculaire· Philtrum plat· Incisive unique centrale· Micrognathie· Puits pré-auriculaire· Hypodontie· Anomalies de l'hélix	<ul style="list-style-type: none">· Xiphoïde bifide· Clinodactylie du cinquième doigt· Excès de peau de la nuque· Mamelons surnuméraires· Hernie ombilicale	<ul style="list-style-type: none">· Taches hypo pigmentées· Taches café au lait

➤ **Les malformations secondaires (disruption des anglo-saxons):**

Elles résultent d'un facteur extrinsèque perturbant les processus normaux du développement. Il s'agit soit d'un agent nocif tératogène (infection, substance chimique, radiation ionisante etc.) ou d'un traumatisme (bride amniotique responsable d'amputation).

Il faut être conscient du fait qu'une malformation présente à la naissance, donc congénitale, n'est pas nécessairement héréditaire [6,8,11].

Donc on distingue :

❖ **Déformation** : (Séquence déformante)

C'est une anomalie consécutive à une action mécanique externe agissant sur un organe ou une structure normalement formée (absence de liquide amniotique, immobilité par anomalie neuromusculaire)[8,11].

❖ **Dysplasie :**

C'est une organisation anormale d'un tissu avec ses conséquences morphologiques à l'échelon macroscopique, histologique (histo-dysplasie) ou moléculaire (par exemple l'ostéogenèse imparfaite)[1,11,16].

❖ **Agénésie:**

C'est une absence d'un organe par absence de développement de son ébauche embryonnaire [8 ,11].

2. Les anomalies multiples :

❖ **Séquence:**

Une séquence est le résultat d'anomalies multiples résultant d'un seul facteur causal et une cascade d'évènements secondaires (par exemple, séquence de Potter = ou l'insuffisance du débit urinaire fœtal qui entraîne un oligoamnios responsable d'une compression fœtale avec pied bot, faciès écrasé, dislocation des hanches et hypoplasie pulmonaire. Autre exemple séquence de Pierre Robin qui regroupe une micrognathie, une glossoptose et une fente palatine qui est l'anomalie primitive de la mandibule)[8,11,1].

❖ **Syndrome:**

Un syndrome regroupe des anomalies dues à une cause commune, indépendamment d'une séquence (exemple : les syndromes qu'on a traité dans notre étude).

❖ **Association :**

Survenue non fortuite d'au moins deux malformations non reconnues comme séquence ou syndrome. Par exemple l'association VACTERL :

- **V** anomalies Vertébrales
- **A** atrésie Anale
- **C** anomalies Cardiaques
- **T** anomalies Trachéo-oesophageales
- **E** fistule oesophageale
- **R** atrésie Rénale
- **L** anomalies des Membres (Limb defect) [1 ,6 ,8]

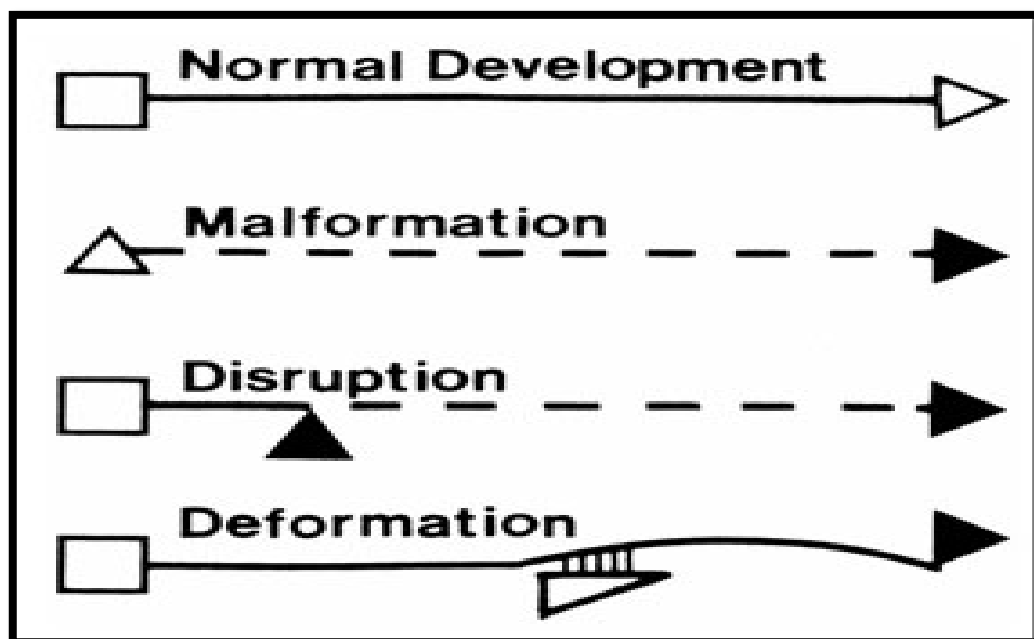


Figure 31 : Aspect schématique des différentes altérations uniques de la morphogenèse [12,17].

3. Périodes critiques du développement embryonnaire

C'est pendant la période embryonnaire que les risques de malformations congénitales sont les plus grands. Avant cette période, les facteurs tératogènes tels que les anomalies génétiques ou environnementales conduisent le plus souvent à un avortement prématuré, tandis qu'après, l'incidence des malformations et leur gravité sont plus réduites (figure 32)[5,6,8].

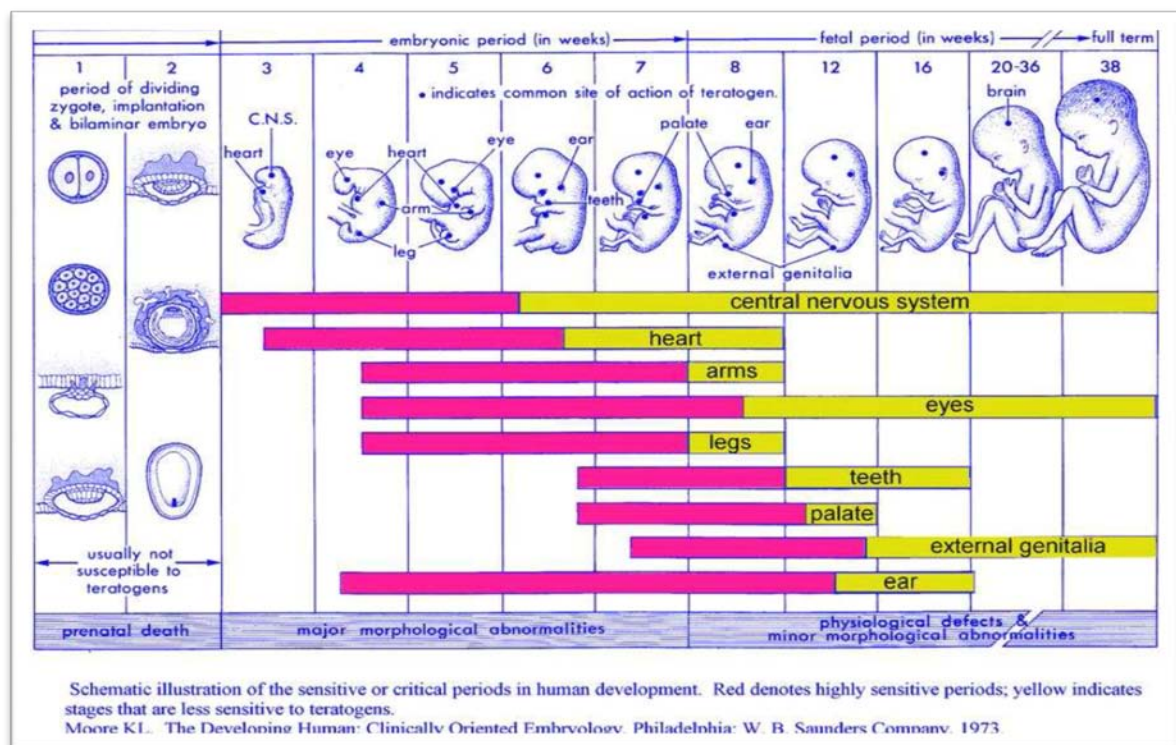


Figure 32 : Périodes critiques du développement pour différents organes (d'après Moore KL 1973).[15]

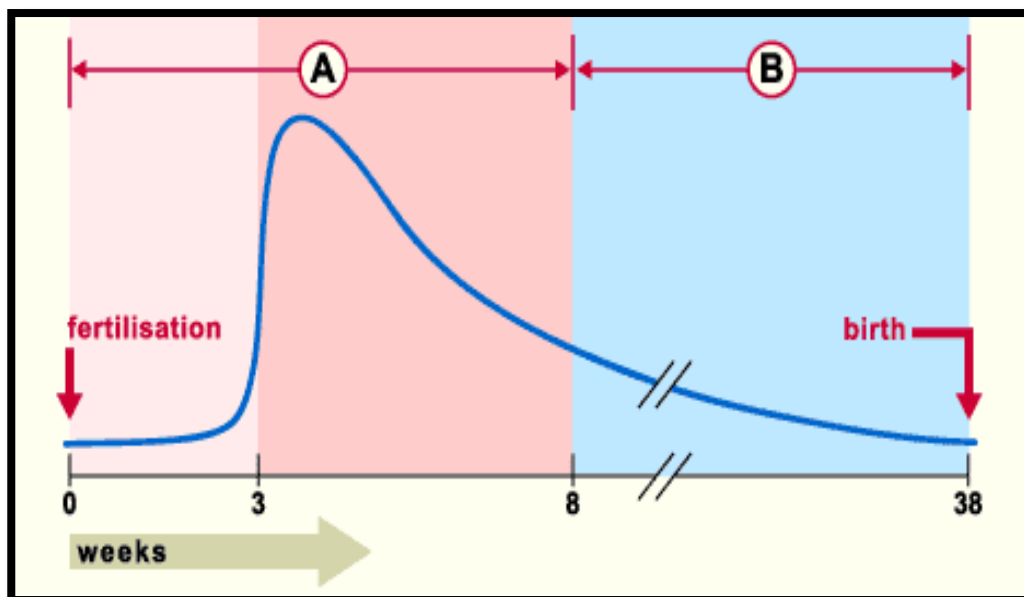


Figure 33 : Incidence du risque des malformations congénitales [6]

- A** Période embryonnaire
- B** Période fœtale
- 0-3** Mort embryonnaire possible
- 3-8** Période de sensibilité maximale aux malformations
- 8-38** Déficit fonctionnels prédominants

Il faut donc distinguer deux périodes au sein même de la période embryonnaire. La période pré-embryonnaire où l'embryon obéit à la loi du «tout ou rien», les cellules embryonnaires ayant encore des capacités de régulation et de réparation des lésions. En effet, aucune malformation ne peut être générée avant le 14^{ème} jour. Une destruction cellulaire à ce stade, si elle n'est pas réparée, va empêcher la mise en place du 3^{ème} feuillet embryonnaire et aura pour conséquence la mort de l'embryon (avortement spontané). Au cours de la période embryonnaire en revanche, l'embryon est extrêmement vulnérable. C'est en effet au cours de cette période d'intense multiplication cellulaire que sont induites la plupart des malformations innées. Il a été estimé que plus de 90% des 4500 structures répertoriées dans l'organisme humain sont mises en place au cours de la période embryonnaire (voir figure 33)[14,6].

II. Les étiologies de la dysmorphie :

Compte tenu de la complexité du développement embryonnaire, il n'est pas étonnant que les malformations congénitales aient des étiologies multiples, intrinsèques, extrinsèques ou la combinaison des deux [5,18,19,20].

Les malformations d'origine chromosomique ou monogénique (transmission autosomique dominante ou récessive ou lié au sexe) représenteraient 20 à 25 % des causes de malformations congénitales [18,19, 20,21]. Moins de 10 % des malformations seraient dues à des causes environnementales au sens large du terme.

On considère que pour plus de 60 % des malformations, la cause précise est inconnue. Parmi ces causes inconnues, les causes polygéniques, les interactions gène-environnement, les erreurs spontanées du développement et enfin l'interaction synergique entre plusieurs facteurs ont été évoquées (le tableau IV)[20 ,21].

Tableau IV : causes des malformations congénitales [21]

Causes	Incidences
Génétiques	15-25%
-chromosomique	10-15%
-génique (monogénique)	2-10%
Environnementales	8-12 %
-pathologies maternelles	6-8%
-infections maternelles/placentaires	2-3%
-médicaments et agents chimiques	0,5-1%
Multifactorielle	20-25%
Idiopathique	40-60%

1. Les malformations d'origine chromosomique :

Elles concernent 1% des naissances, elles sont globalement de deux types: les anomalies du nombre et les anomalies de structure. Elles sont dans la grande majorité des cas accidentelles (non-disjonction méiotique) et donc non reproductibles dans la fratrie sauf dans les remaniements chromosomiques familiaux du style translocation (comme par exemple l'observation 22 : la trisomie 13 par translocation réciproque transmise par le père impliquant un risque de récurrence dans la fratrie), Les anomalies chromosomiques correspondent à diverses anomalies comme, une duplication entière ou d'une partie d'un chromosome ou au contraire une délétion d'une partie ou d'un chromosome entier.

Les anomalies chromosomiques les plus fréquentes sont les trisomies où un chromosome supplémentaire est présent[21].

La plus fréquente trisomie est la trisomie 16 à l'origine des avortements spontanés. Les trisomies les plus fréquentes selon les registres de malformations congénitales sont les trisomies 21, 18 et 13 (par exemple l'observations 21,22,23).

Les conséquences des aberrations des chromosomes sexuels sont souvent moins sévères que celles atteignant les chromosomes autosomiques. Les formes les plus connues sont le syndrome de Klinefelter (47,XXY) et le syndrome de Turner (45,X) (exemple : observation 20).

Il existe une association constante d'un pays à l'autre entre l'âge maternel supérieur à 35 ans et la survenue de malformations chromosomiques [22] notamment avec les trisomies 21 mais aussi avec les trisomies 13 et 18 [23].

2. Les malformations d'origine monogénique

Une mutation d'un gène peut être à l'origine de malformations : il s'agit dans ce cas de malformations d'origine monogénique. Pour ces anomalies, le plus souvent les malformations ne sont pas isolées et surviennent dans le cadre d'un syndrome. Le syndrome de Freeman Sheldon (observation 1) se manifeste par exemple par une microstomie donnant l'aspect de la « face de siffleur », un pied bot et une arthrogrypose.

Ces désordres sont le plus souvent hérités et peuvent être autosomiques dominants, récessifs, ou liés au sexe [19].

D'autre exemple : Le Syndrome de Wiedemann–Beckwith (observation 19) se caractérise par une macrosomie, un omphalocèle, une macroglossie et une dysmorphie faciale.

3. Les facteurs tératogènes (tableau V)

Une agression survenant au cours de l'embryogénèse pourra, selon sa gravité, entraîner un avortement précoce, des «malformations» gravissimes létales ou enfin donner lieu à des malformations isolées ou à un syndrome polymalformatif.

Si une agression survient durant la période fœtale, on aura une fœtopathie en général non malformative, mais s'accompagnant en général d'un retard de croissance intra-utérin. Elle peut être d'origine maternelle ou exogène [6,21].

Tableau V : les principaux facteurs tératogènes

Facteurs tératogènes		tableaux cliniques
Causes infectieuses	<p><u>La syphilis</u></p> <p><u>la rubéole</u></p> <p><u>La varicelle</u></p> <p><u>Cytomégalovirus</u></p> <p><u>Toxoplasmose</u></p> <p><u>VIH</u></p>	<p>-kératite, surdité, dents en tournevis (la triade de Hutchinson)[6], retard mental, hydrocéphalie, malformations osseuses[6].</p> <p>-infection au cours de période embryonnaire : malformations cardiaques, cataracte et surdité. Rarement un retard mental, une microcéphalie, une chorioretinite, un glaucome, une microphthalmie et des malformations dentaires.</p> <p>infection au cours de la période fœtale : surdité, troubles fonctionnels du SNC [19].</p> <p>-microcéphalie, hydrocéphalie, microphthalmie et autres atteintes oculaires (chorioretinite, cataracte), hypoplasie des membres [19,24].</p> <p>-retard de croissance, atteinte du système nerveux central (microcéphalie, atrophie cérébrale, hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse, chorioretinite, atrophie optique, calcifications périventriculaires) et enfin par une hépto-splénomégalie [19,24].</p> <p>-lésions cérébrales (calcifications) et oculaires (chorioretinite), microcéphalie, microphthalmie et hydrocéphalie [19, 24].</p> <p>-un retard de croissance, une microcéphalie et un retard mental[25].</p>
Agents physiques	<p><u>radiations ionisantes</u></p> <p><u>L'hyperthermie maternelle</u></p>	<p>-un retard psychomoteur, une microcéphalie, un spina bifida, une cataracte[19].</p> <p>-anencéphalie, microcéphalie, anomalies des membres, hypoplasie médio faciale microphthalmie, fentes orales et sténose de l'artère pulmonaire[19].</p>

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Facteurs tératogènes		tableaux cliniques
produits chimiques et les médicaments	<p><u>Thalidomide</u></p> <p><u>Médicaments antiépileptiques</u></p> <p><u>diéthylstilbestrol</u></p> <p><u>L'acide rétinoïque</u></p> <p><u>Warfarine</u></p>	<p>–Phocomélie, malformations du système nerveux central, fentes orales, atrésie de l'œsophage et du duodénum, malformations cardiaques et rénales [19,20,21].</p> <p>–spina bifida, malformation du septum atrial, fentes palatines, hypospades, polydactylie et craniosténoses [31].</p> <p>–malformations vaginales et utérines chez les filles, malformations génitales chez les garçons (hypospades, hypotrophie testiculaire et cryptorchidie) [32].</p> <p>–anomalies cranio-faciales (microtie, anomalie des pavillons et des conduits auditifs externes, fentes orales), des malformations du système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie) et des malformations cardiaques (tétralogie de Fallot et hypoplasie aortique) [19, 20].</p> <p>–malformations du système nerveux central [19,20,21].</p>
Pathologies maternelles	<p><u>Diabète maternel</u></p> <p><u>Phénylcétonurie maternelle</u></p> <p><u>Hypertension artérielle</u></p>	<p>–Macrosomie, holoprosencéphalie, malformations cardiaques et du «syndrome de régression caudal»[19,34,35].</p> <p>–microcéphalie, micrognathie, et de malformations cardiaques [19].</p> <p>–malformations cardiaques [36,38].</p>
Pathologies des addictions	<p><u>Tabagisme maternel</u></p> <p><u>Alcool</u></p>	<p>–Fentes orales, gastroschisis, les malformations des membres, les malformations cardiaques, les malformations urinaires et les cryptorchidies [41,42,43,44,55,47,48].</p> <p>–syndrome d'alcoolisation fœtal qui regroupe une dysmorphie faciale (avec des fentes palpébrales étroites, un étage moyen de la face plat, un philtrum bombé), une microcéphalie, un retard mental avec des troubles du développement moteur, des troubles de la coordination oculomotrice et une surdité[48,49,50].</p>

Facteurs tératogènes		tableaux cliniques
facteurs mécaniques	Oligoamnios, utérus bifide, brides amniotiques ...	-malformations des pieds, des membres, de fermeture du tube neural, la peau, la face et les oreilles [51,52].
facteurs socio-économiques	<u>Le sexe</u> <u>L'âge maternel élevé</u> <u>Le niveau socio-économique</u>	-anomalies du tube neural, malformations de hanches et les fentes palatines sont plus fréquents chez les filles. En revanche, les fentes labiales sont fréquentes chez les garçons. -Anomalies chromosomiques [82, 22] -fentes orales, malformations du tube neural [53,54,55,56,57].
Facteurs nutritionnels	<u>Obésité</u> <u>Dénutrition</u> <u>Carence vitaminique et supplémentation</u> (vitamine B9)	-spina bifida, omphalocèle, malformations cardiaques [58], fentes orales, atrésies anorectales[59]. -anomalies du SNC (hydrocéphalie et malformations du tube neural) [60]. -Plusieurs études ont rapporté des associations entre suppléments vitaminiques et diminution du risque de fentes orales, de malformations cardiaques et de malformations urinaires[60,61].

4. Malformations : causes multifactorielles

En l'absence de cause évidente expliquant la survenue d'une malformation, on évoque l'intrication de facteurs génétiques et d'environnement ; exemple : spina-bifida, fente palatine, voire maladie de Hirschsprung[31].

III. Diagnostic des maladies dysmorphiques

A. Informations anamnestiques

L'anamnèse est un temps majeur de la démarche diagnostique, il consiste à ressentir les antécédents médicaux dans la fratrie de l'enfant ,chez ses parents et leurs apparentés ;des

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

antécédents de pathologie d'allure similaire à celle de l'enfant ,des antécédents de handicap cognitif moteur physique sensitif et la notion de malformations congénitales sont particulièrement importants, la notion d'infertilité de fausses couches ou de mort fœtale in utero sont également à rechercher ,une consanguinité familiale doit être systématiquement documentée, à l'issue de cette enquête familiale un arbre généalogique est dressé , résumant l'ensemble des données familiales, cet arbre généalogique peut orienter sur le mode de transmission de l'affection au sein de la famille ;ainsi l'atteinte d'hommes et de femmes dans des proportions similaires (quel que soit le sexe du parent transmetteur) dans chaque génération de l'arbre (transmission verticale), et l'existence d'un ou plusieurs enfants atteints (garçons et filles) dans une même fratrie avec des parents sains (transmission horizontale) oriente vers plus une transmission autosomique récessive , d'autant plus s'il existe une consanguinité parentale, l'atteinte exclusive des garçons dans une même fratrie ou sur plusieurs générations par biais évoquant de femmes alors transitives , est compatible avec une transmission récessive liée à un chromosome X, la transmission d'une maladie concernant garçons et filles mais transmission exclusivement par les femmes est évocatrice d'une maladie génétique mitochondriale non mendélienne. Enfin , la notion d'individu atteints, éventuellement d'affections phénotypiquement différents ,associés à l'existence de plusieurs fausses couches dans la famille oriente vers une pathologie chromosomique[1,10].

La récupération de dossiers médicaux des apparentés en respectant le secret médical et le consentement (dossiers cliniques, photographies, bilans...) est nécessaire, en particulier dans les maladies autosomiques dominantes à expressivité variable [1]. L'histoire de la grossesse doit être détaillée. Il faut connaître le mode de survenue (spontané ou induit par procréation médicalement assisté) puis le déroulement (prise de médicaments, prise ou exposition aux toxiques, suivi échographique ,bilans biologiques ,hypertension gravidique ,diabète gestationnel, menace de fausse-couche, épisode d'infection...),l'accouchement doit être détaillé (le terme,le déroulement score d'Apgar,l'examen néonatal). Ainsi que les étapes du

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

développement postnatal (âge des différentes acquisitions motrices, alimentation, développement du langage, capacités d'interaction avec l'entourage, développement sensoriel, âge du diagnostic des troubles et chronologie des troubles). Ainsi, de façon schématique, l'existence d'un retard précoce des acquisitions psychomotrices chez un enfant qui progresse par la suite à son rythme évoque plutôt une anomalie chromosomique ou un syndrome lié à l'altération d'un gène du développement (d'autant plus s'il existe un syndrome dysmorphique ou malformatif). À l'inverse, un développement normal dans les premiers mois de vie, suivi d'une stagnation des acquisitions puis d'une régression évoque en première intention une maladie métabolique.

C'est ainsi que la reconstitution de l'histoire pédiatrique de l'enfant, et la mention de tout événement même d'allure banale (eczéma, éruptions cutanées, fièvre récurrente...) ou de troubles fonctionnels (diarrhées, constipation) peuvent par leur répétition, attirer l'attention [62].

L'évaluation du développement staturo-pondéral et psychomoteur est primordiale comme élément d'orientation dans le diagnostic étiologique en dysmorphologie.

Néanmoins, il faut insister sur le fait qu'un grand nombre d'enquêtes familiales bien conduites s'avèrent négatives ; l'absence d'antécédents familiaux n'excluent en rien le possible caractère génétique de l'affection ; nombreuses sont les affections génétiques qui surviennent de novo, c'est à dire de façon accidentelle (tel que les observations :26,27) et il est important d'expliquer au patient que "génétique" ne signifie pas systématique héréditaire [62].

B. Examen en dysmorphologie

Cet examen est essentiellement descriptif, il est indispensable de noter tous les éléments recueillis [1], Il doit être complet, systématique, et rigoureux. Dans le cadre de cet examen, la recherche d'éléments dysmorphologiques est fondamentale. Il faut rechercher le signe discriminant, qu'il s'agisse d'une malformation majeure (fente, polydactylie, hypoplasie d'un

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

segment, etc), mais aussi d'un ensemble d'anomalies mineures qui peuvent devenir très évocatrices lors d'un diagnostic.

Les mensurations sont extrêmement importantes, le poids, la taille et surtout le périmètre crânien.

Les photographies font partie intégrante de l'examen dysmorphologique et doivent faire l'objet d'un consentement écrit du parent ou son représentant légal [1].

Elles sont indispensables :

- ✚ à la reconnaissance immédiate de l'enfant lors de l'analyse de son dossier.
- ✚ à l'analyse des modifications du morphotype avec l'âge : le généticien est de plus en plus sollicité pour le diagnostic étiologique d'adultes handicapés. Les éléments morphologiques évoluant avec l'âge, sont moins faciles à reconnaître (par exemple l'observation du syndrome de cri de chat ; le patient avait un visage arrondi à la naissance qui s'allonge avec l'âge associé au miaulement à la naissance ce qui nous a permis d'évoquer ce syndrome).
- ✚ à la discussion entre confrère du dossier de ce patient.

A la fin, il faut comparer le sujet examiné à ses parents et à sa fratrie [64].

❖ La région caranio-faciale :

a. Le crâne

Doit être étudié dans ses formes et ses dimensions, l'inspection du crâne est faite de face, de profil et en vue supérieure, afin de juger de sa configuration, de sa symétrie, et de l'impression générale des proportions du crâne par rapport aux repères faciaux. La palpation et la mesure des fontanelles sont particulièrement importantes chez le nourrisson (par exemple l'observation de la pycnodystose ; l'absence de fermeture des fontanelles nous a permis

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

d'évoquer ce syndrome). Des anomalies de la forme du crâne (dolichocéphalie, plagiocéphalie...) pourront définir des anomalies mineures, voire des variantes pseudo-physiologiques (exemples: crâne volontiers dolichocéphale des enfants prématurés, déformation crânienne intra-utérine), ou de véritables anomalies morphologiques comme les craniosténoses (scaphocéphalie, brachycéphalie, trigonocéphalie). La mesure crânienne la plus importante est celle du périmètre crânien qui mesure la circonférence occipitofrontale. Cet élément qui estime la croissance cérébrale définit la notion de macrocéphalie, de microcéphalie, ou de normocéphalie[1,3,64].

b. Aspect général de la face

L'inspection permet de caractériser l'évaluation générale de l'aspect de la face. Il convient d'être précis et d'éviter les dénominations sans intérêt. La forme du visage, les traits grossiers et l'expression du visage (aspect figé, inquiet, vieilli, asymétrique) doivent être pris en compte avec attention. Une anomalie musculaire pourra s'accompagner d'un faciès myopathique avec un visage allongé et amimique (exemple : dystrophie myotonique de Steinert)[64].

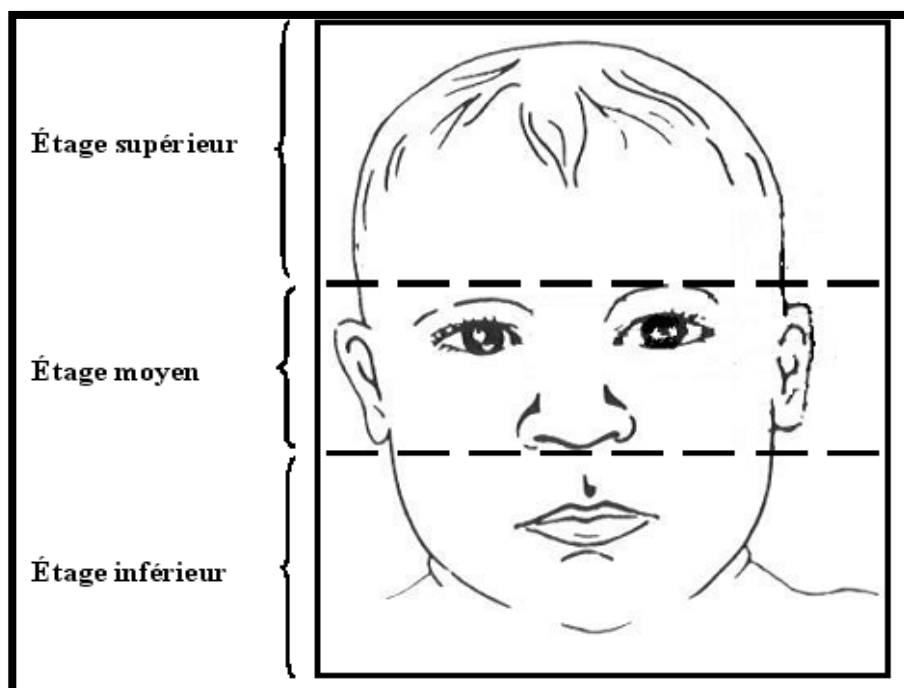


Figure 34: subdivision de la face[64]

Dans un visage non-dysmorphique, on peut définir trois étages de hauteur à peu près égale afin de guider l'analyse morphologique : l'étage supérieur délimité entre le front et les sourcils, l'étage moyen délimité entre les sourcils et la racine inférieure, et enfin l'étage inférieur délimité entre la racine inférieure du nez et le menton (Figure 34). D'autres délimitations de ces 3 étages ont été rapportées dans la littérature [66,16,62].

c. Étage supérieur de la face

➤ **Le front:**

L'étude du front participe à définir la morphologie craniofaciale générale, et doit être détaillée dans sa description : front haut ou bas, large ou étroit (rétraction temporale), bombé ou plat, vertical ou fuyant (microcéphalie), lisse ou ridé (aspect Veillot) tel que l'observation du syndrome de Seckel. La hauteur de l'implantation des cheveux sur le front ainsi que la forme de l'implantation (aspect d'épis frontaux dans le syndrome G d'Opitz par exemple) doivent être notées.

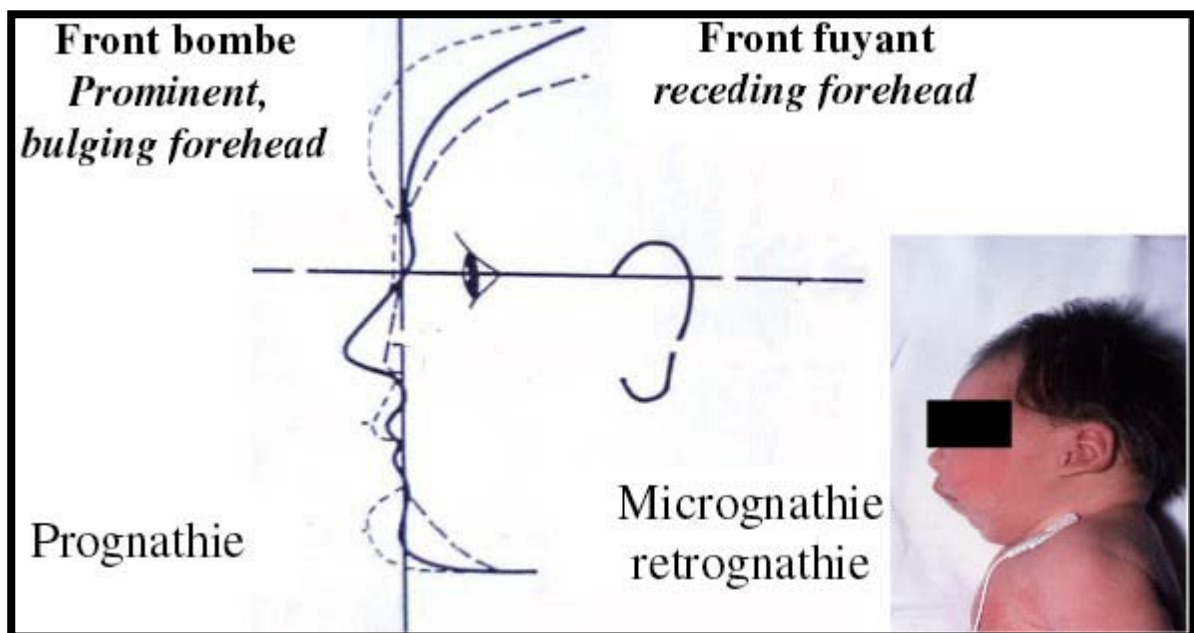


Figure 35 : différents aspects du front et du menton [64]

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

On peut tracer une ligne qui passe par la glabelle et par le menton, et globalement, dans un visage équilibré, elle va se situer en arrière du nez et des lèvres. À partir de cette ligne, on peut aussi situer le front, soit un front bombé, soit un front fuyant (figure 35) [64].

➤ **La région oculaire :**

Elle contribue grandement à l'apparence faciale. La proéminence ou l'effacement de structures périorbitaires est noté (rebord orbitaire, glabelle). L'étude de la région oculaire inclut les fentes palpébrales, les orbites, les globes oculaires et les cils.

→ **Les fentes palpébrales :**

Les fentes palpébrales sont mesurées (blépharophimosis si étroites), et leur orientation est notée (aspect en haut et en dehors ou mongoloïde, aspect en bas et en dehors ou antimongoloïde). Un ptosis (chute de la paupière supérieure) uni- ou bilatéral est recherché (figure 36)[1,3,64].

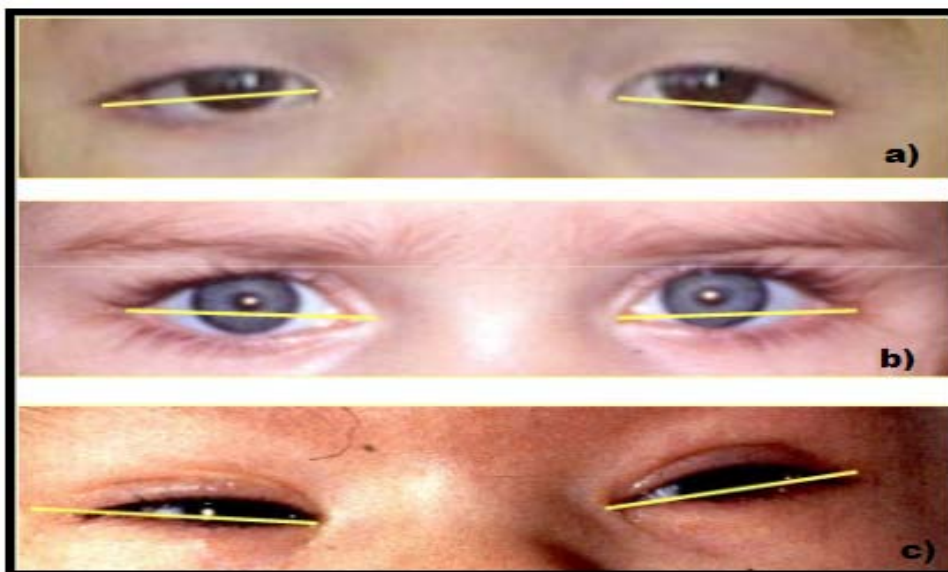


Figure 36 : différents aspects des fentes palpébrales [64,66]

- a) obliquité en bas et en dehors
- b) orientation normale
- c) obliquité en haut et en dehors

→ L'écartement interorbitaire

L'écartement interorbitaire est défini par le rapport de la distance entre les canthi internes (angles internes des fentes palpébrales) sur la distance entre les canthi externes. Dans un visage équilibré ce rapport est globalement égal à 1/3. On parle d'hypertélorisme, si CD est largement supérieur au tiers de AB ($CD > AB/3$), Anormalement rapprochés, on parle d'hypotélorisme avec CD qui est inférieur au tiers de AB ($CD < AB/3$) (figure 37,38)[64].

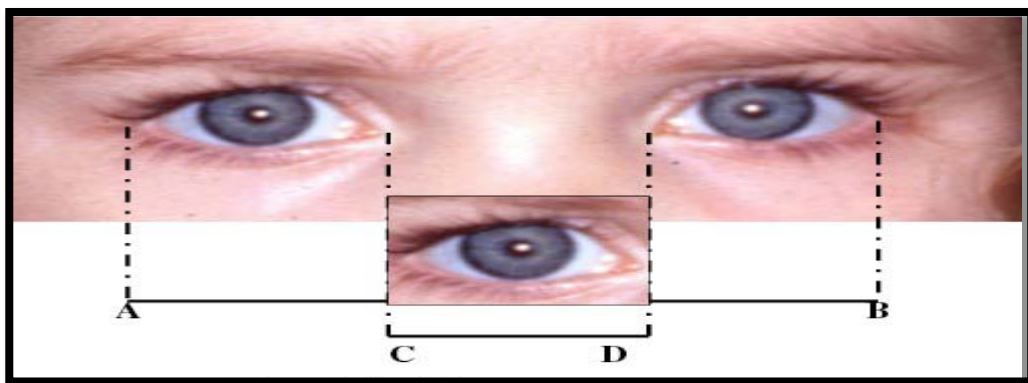


Figure 37 : mesure de l'écartement interorbitaire[64]

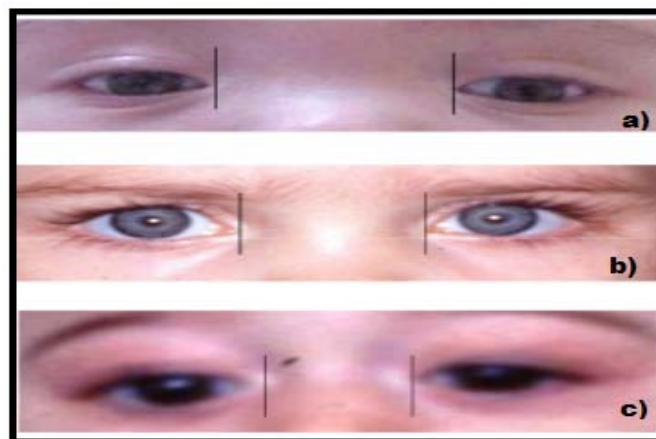


Figure 38 : l'hypertélorisme et l'hypotélorisme[64]

- a)hypertélorisme
- b)aspect normal
- c)hypotélorisme

→ **Les replis épicanthiques**

Un repli épicanthique interne (excès cutané sur le rebord interne de la fente palpébrale donnant l'impression d'une troisième paupière) est fréquent chez le nouveau-né et dans certaines populations asiatiques, mais est inhabituel après l'âge de 18 mois et signe habituellement une croissance lente de l'étage moyen de la face. Un déplacement, externe des canthi internes définit un télécanthus, donnant une fausse impression d'hypertélorisme (figure 39)[64,66].



Figure 39 : blepharophimosis, épicanthus, télécanthus [64]

- a) blepharophimosis : étroitesse des fentes palpébrales
- b) épicanthus : repli cutané au niveau de l'angle interne de l'œil
- c) télécanthus : déplacement latéral des canthus internes

→ Les globes oculaires

L'étude des globes oculaires recherche des anomalies de taille des globes (microphthalmie, anophthalmie, buphtalmie, mégalocornée), des anomalies de l'iris (anomalies de coloration [exemple: hétérochromie du syndrome de Waardenburg], de pigmentation [exemples : taches de Brushfield dans la trisomie 21, nodules de Lish dans la neurofibromatose de type 1], ou des anomalies morphologiques comme un colobome irien) et des anomalies des sclérotiques (aspect bleuté rencontré dans l'ostéogenèse imparfaite)[64,66].

→ Les cils

L'implantation des cils est évaluée à la recherche d'un défaut (exemples : agénésie de la partie interne de la rangée inférieure des cils dans la dysostose mandibulo-faciale ou syndrome de Treacher-Collins (par exemple l'observation 30)). Un problème d'entropion, d'ectropion ou de distichiasis (double rangée de cils) est noté et peut orienter vers un diagnostic spécifique (exemple: syndrome lymphoedème-distichiasis). Un aspect éversé de la partie externe de la paupière inférieure peut être évocateur d'un syndrome de Kabuki (par exemple l'observation 17). L'aspect normal des points lacrymaux est étudié, à la recherche d'une aplasie ou d'une hypoplasie retrouvée par exemple dans le syndrome lacrymo-auriculo-dento-digital[64,66].

→ Les sourcils

L'aspect des sourcils est également précisé ; situation (haut ou bas par rapport aux repères oculaires), forme générale et orientation (sourcils horizontaux ou au contraire arqués), épaisseur, le synophris, qui correspond à une extension interne des sourcils qui se rejoint sur la ligne médiane, il est souvent pathologique chez le nouveau né et l'enfant jeune et qui peut être caractéristique du syndrome de Cornelia de Lange (exemple : l'observation 5)[64,66].

d. Étage moyen de la face

L'étage moyen de la face s'étudie de face et de profil, correspond au tiers moyen de la face et comprend le nez, le philtrum, et les oreilles. De profil, on recherche une rétraction ou une protusion de cet étage (figure 35). [1,3,64,66]

➤ **Nez**

Il existe une grande variabilité de taille et de forme générale. Une comparaison avec les caractéristiques familiales est indispensable. La description morphologique du nez comprend la racine, la crête nasale, la pointe, les ailes, les narines, la columelle et la cloison nasale [1,3,64,66].

La racine du nez peut être saillante, aplatie, déprimée (ensellée), large ou étroite. La persistance d'une dépression de la racine du nez chez l'enfant de plus de 1 an peut traduire une maturation lente du squelette facial. À l'inverse, une racine du nez marquée donne volontiers l'apparence d'un nez prononcé et peut se voir lors d'une synostose prématurée de la base du crane (exemples: acrocéphalosyndactylies, maladie de Crouzon) (figure 40) [64].

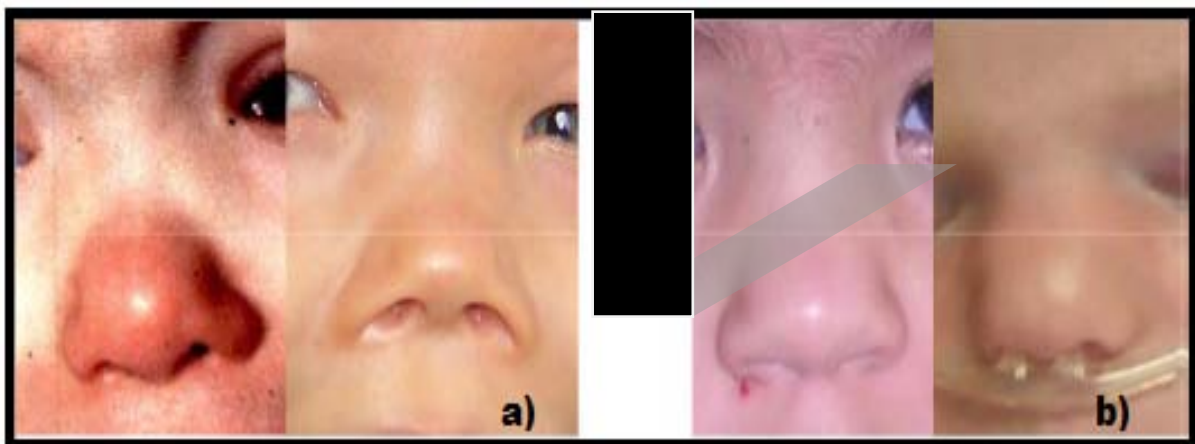


Figure 40 : différents aspects du nez (la racine)[64]

a) ensellure nasale, hypoplasie de la racine du nez

b) hypertrophie de la racine du nez

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

L'arête nasale peut être étroite ou large, concave ou convexe (aspect en bec d'oiseau, comme dans le syndrome de Seckel, par exemple observation 10). Un aspect bulbaire du nez peut être un simple variant familial ou correspondre à un marqueur d'un syndrome trichorhino-phalangien ou d'un syndrome vélo-cardio-facial de Shprintzen lié à une microdélétion du chromosome 22q11 par exemple. La description inclut l'extrémité nasale (aplatie, élargie, mince, bifide...), les ailes du nez (épaisses ou minces [hypoplasiques] comme dans le syndrome de Johanson-Blizzard) et les narines (étroites, larges, triangulaires, antéversées...)(figure 40)[3,64]. L'aspect et la taille de la columelle qui sépare les deux narines sont notées. Une columelle courte donne un aspect aplati des narines (figure 41).

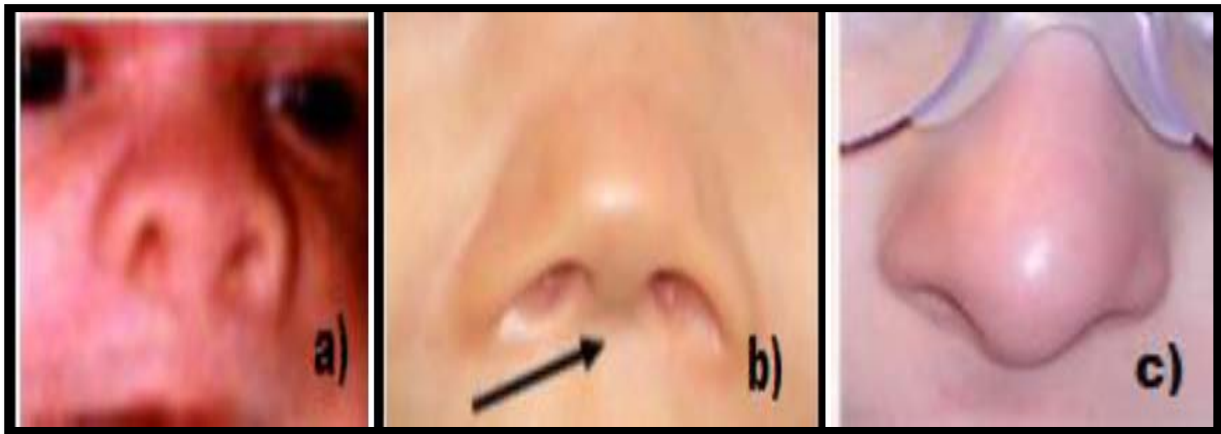


Figure 41 : différents aspects de columelle [64]

- a) columelle large, narines antéversées
- b) columelle en retrait, narines antéversées
- c) columelle saillante, hypoplasie des ailes du nez

Enfin, il est important de rechercher une déviation de la cloison nasale, qui s'observe particulièrement dans le cadre de déformation par contrainte intra-utérine, et un problème d'hypoplasie ou d'atrésie des choanes qui est un des signes de l'association CHARGE par exemple[66] .

➤ **Philtrum :**

Le philtrum est la région du visage entre la base du nez et le vermillon de la lèvre supérieure. Un philtrum court s'observe dans différents syndromes (Robinow, ATRX...). Le relief des crêtes philtrales qui forme l'arc de Cupidon peut être proéminent ou effacé comme dans le syndrome d'alcoolisme fœtal. Il est le siège de fentes dont il est important de décrire la localisation. Une fente labiale médiane n'est jamais banale et peut être évocatrice de syndrome malformatif (figure 42)[66,64].

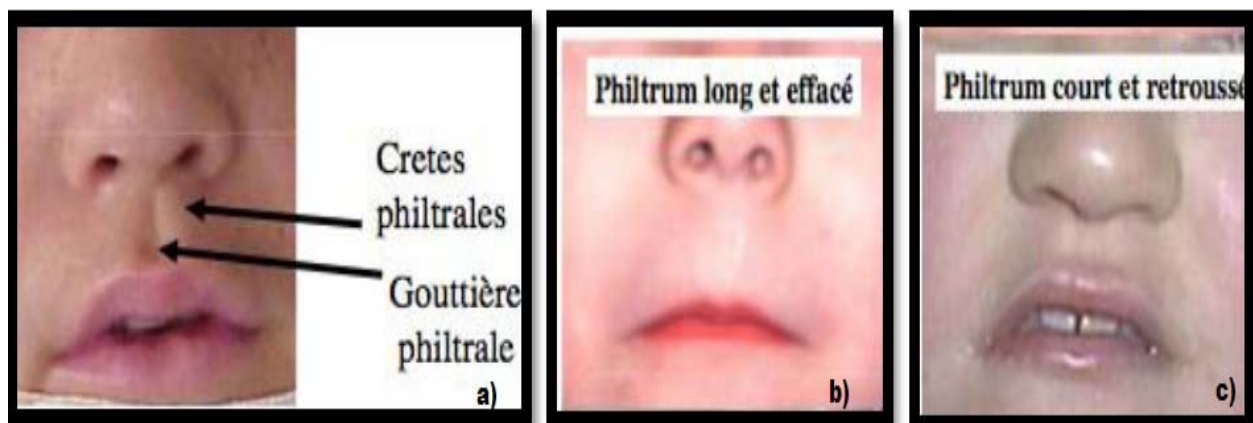


Figure 42 : différents aspect du philtrum [64]

- a) normal
- b) long et effacé
- c) court et retroussé

➤ **Oreilles** (figure 43,44)

On recherche des anomalies de taille (macrotie, microtie), d'implantation (haute, basse), d'orientation (rotation postérieure, antérieure) et de forme (hélix, anthélix, tragus, antitragus, lobule, conque...). L'implantation normale des oreilles est définie par la ligne horizontale qui

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

joint le canthus externe de l'œil à l'occiput et coupe l'oreille au niveau de son tiers supérieur [79,80]. Des marqueurs pré ou rétro-auriculaires sont recherchés comme des fistules, des appendices pré-auriculaires (chondromes, condylomes) retrouvés dans le syndrome de Townes Brokes (exemple : observation 6), retrouvés aussi dans la dysplasie oculo-auriculo-vertébrale ou des indentations lobaires qui se trouvent par exemple dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann (exemple : observation 19) [66,67].

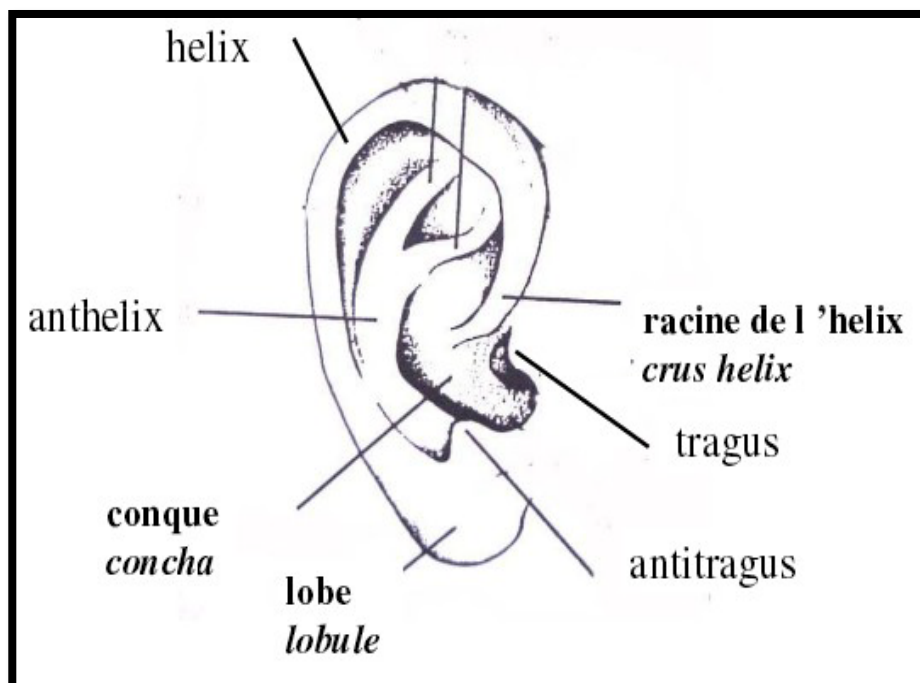


Figure 43 : Aspect et différents constituants de l'oreille normale [67]

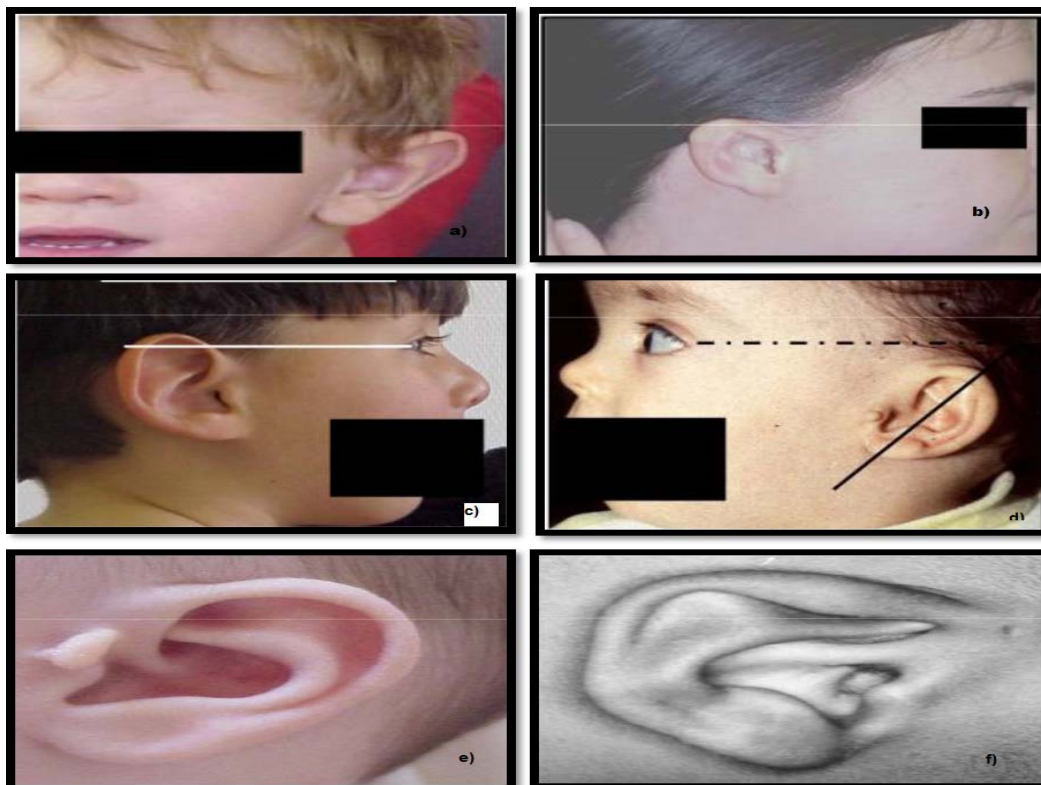


Figure 44 : différentes anomalies de l'oreille [64]

- a) insertion normale
- b) oreille basse implantée en rotation postérieure
- c) macrotie
- d) microtie
- e) appendice pré auriculaire
- f) fistule (fossette) préauriculaire

e. L'étage inférieur de la face :

➤ **Bouche**

Au niveau de la bouche il faut décrire la taille qui permet de définir une microstomie (petite taille) ou une macrostomie (grande taille) parfois liée à la présence d'une fente latérale.

L'aspect des lèvres peut être fin, épais comme dans le syndrome de Costello (exemple : observation 2), rétracté, éversé. Des lèvres éversées sont fréquentes chez les enfants

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

encéphalopathes. Des lèvres proéminentes sont fréquemment retrouvées dans le syndrome de Williams (exemple : observation 29).

Des sinus ou puits labiaux inférieurs peuvent s'observer dans le syndrome de Van der Woude en association avec une fente labio-palatine. Les commissures labiales peuvent avoir une orientation vers le haut ou vers le bas. Des commissures labiales tombantes reflètent parfois une croissance excessive de la lèvre supérieure, et définissent une " bouche en carpe " (tel que l'observation 25 : délétion 18q22) en association avec un philtrum court et une lèvre inférieure fine [1,3,4,64,66].

➤ **Cavité orale** (figure 45)

L'étude de la cavité orale comprend le palais, la luette, la langue, les gencives et les dents. Le palais peut être étroit, large, court, ogival, pseudo-fendu (retrouvé dans le syndrome C d'Opitz). L'anomalie majeure la plus fréquente est la fente palatine.

La langue peut être le siège d'anomalies : macroglossie, langue proéminente, glossoptose, langue lobulée, fendue ou fissurée (aspect scrotal de la langue chez L'enfant trisomique 21). Des nodules linguaux hamartomateux sont parfois révélateurs d'un néoplasie endocrinien multiple et font rechercher un carcinome thyroïdien ou surrénalien. Des fibromes linguaux avec langue lobulée s'observent dans le syndrome oro-facio-digital de type II.

Les gencives peuvent être le siège de l'implantation de freins aberrants entraînant des synéchies orales, d'une pigmentation anormale ou d'une hypertrophie définissant une fibromatose gingivale qui s'observe de façon acquise après prise chronique de diphénylhydantoïne ou dans certains syndromes génétiques, dont le plus fréquent est défini par l'association à une hypertrichose, à une épilepsie et à un retard mental de façon inconstante.

L'examen des dents est important en dysmorphologie. Les anomalies à rechercher concernent la forme (exemple: incisive bigéminée par fusion de deux dents voisines), le nombre

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

(exemple : oligodontie dans les dysplasies ectodermiques), le positionnement (exemple: diastème [espace exagéré] entre les dents), les anomalies de la dentine (exemples : dentinogenèse imparfaite), et de l'email (exemples : hypoplasie localisée de l'email, email mou dans l'amélogénèse imparfaite) des dents déciduales et définitives. Les anomalies de l'éruption dentaire sont également notées. [1,3,64,66]

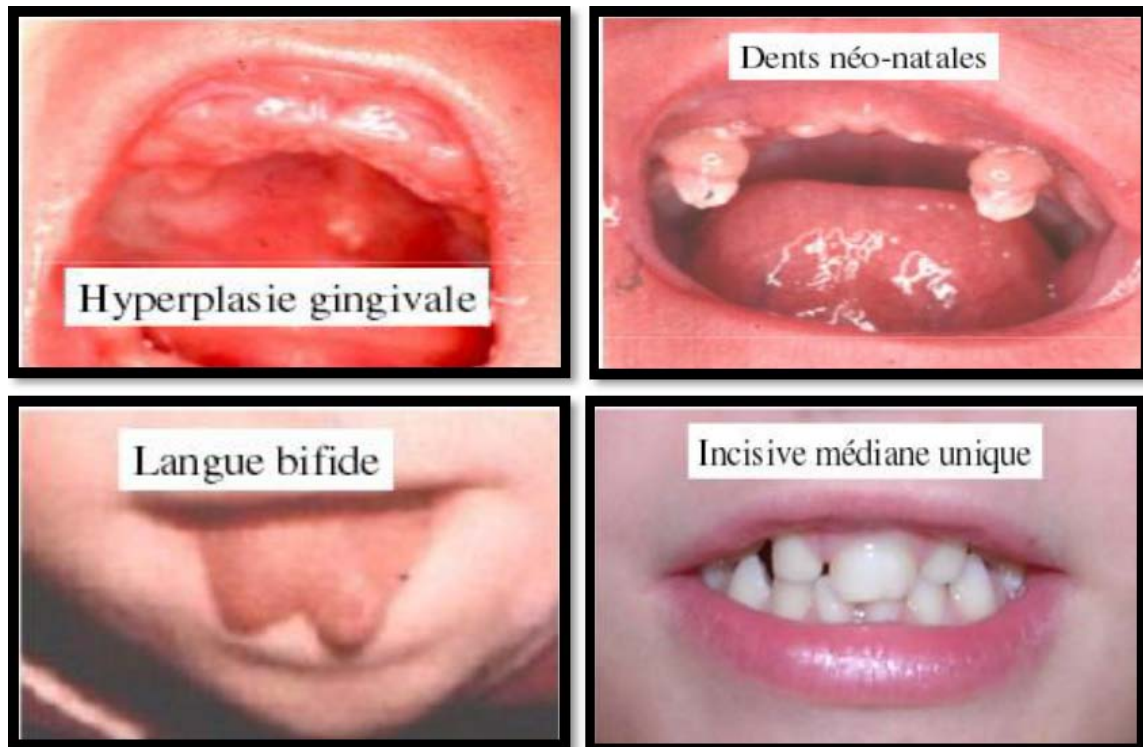


Figure 45 : examen de la cavité buccale [64]

➤ **Le menton :**

Le menton, soit il est en avant et on parle de prognathie, soit en arrière et on parle de micro ou rétrognathie.[1,4].

❖ **Cheveux :**

L'examen des cheveux est important dans l'évaluation des phanères, cet examen est descriptif au niveau de la quantité et de la qualité des cheveux, l'aspect quantitatif permet de définir des anomalies à type d'hypertrichose, d'hypotrichose ou d'alopécie .Une raréfaction

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

localisée des cheveux peut évoquer des syndromes précis (par exemple :raréfaction temporale dans le syndrome de Pallister–Killian ou tétrasomie 12p en mosaïque).

L'aspect qualitatif des cheveux doit être considéré à la recherche d'anomalies comme des cheveux fins, soyeux, fragiles ou cassants[66].

❖ Thorax et cou : (figure 46)

Le cou peut être large avec un aspect palmé : c'est le pterygium colli qui peut orienter vers le syndrome d'Escobar tels que l'observation 11, Il peut être aussi le siège de fistules.

Le thorax peut avoir un aspect bombé, avec un écartement anormal des mamelons (thorax en bouclier) ou au contraire étroit, ou enfoncé. Quand il est enfoncé on parle de pectus excavatum (ou thorax en entonnoir).et on parle de pectus carinatum lorsque le sternum est saillant dans le thorax 64].

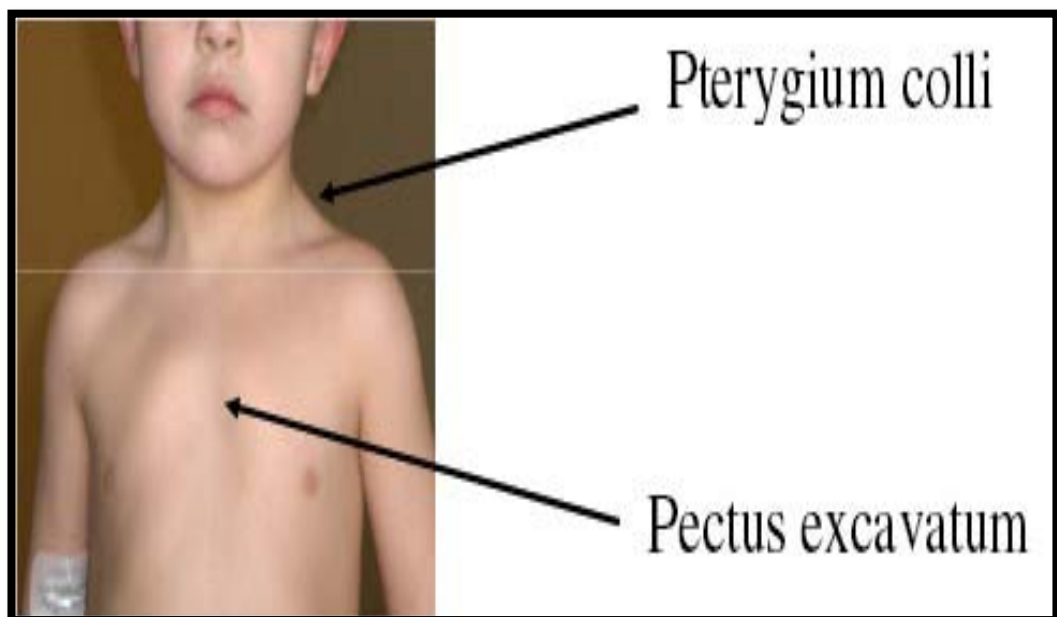


Figure 46 : pterygium colli ,pectus excavum [64]

❖ **Dermatoglyphes**

L'étude des dermatoglyphes ne doit pas être négligée et doit être aidée d'une loupe. Elle comprend l'analyse des plis de flexion de la paume, de la main et des doigts, les dermatoglyphes plantaires qui sont moins souvent informatifs, et l'examen de l'extrémité pulpaire des doigts. Il existe deux plis de flexion sur le pouce et trois au niveau des autres doigts. On rencontre le plus souvent deux plis de flexion palmaire transverses qui traversent partiellement la paume. Un plis qui traverse complètement la paume est équivalent de plis palmaire unique (classique dans la trisomie 21), des plis palmaires marqués et profonds peuvent être évocateurs d'un syndrome de Costello (par exemple : observation 2).

L'étude des figures des extrémités pulpaire des doigts permet de distinguer différents aspects, des tourbillons, des arches et des boucles radiales ou cubitales. L'aspect de coussinet pulpaire de type fœtal se retrouve dans de nombreux syndromes, plus spécifiquement dans le syndrome de Kabuki (exemple observation 17)[64,66].

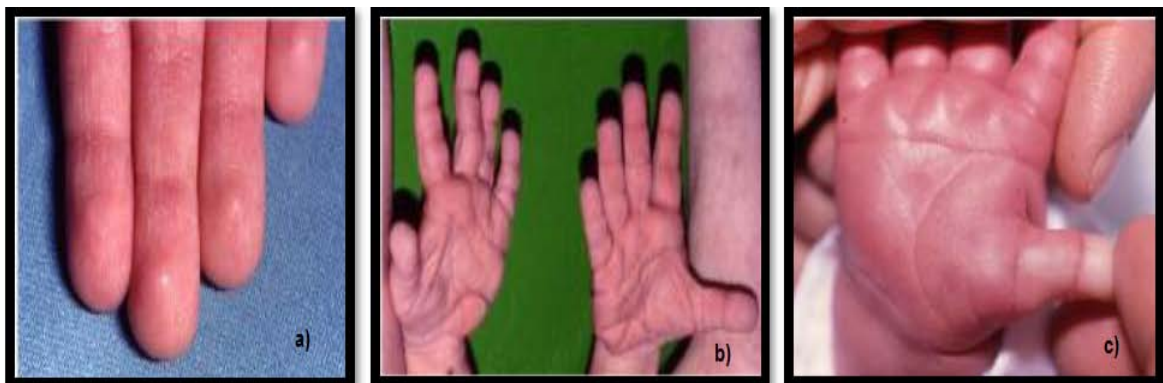


Figure 47 : anomalies des dermatoglyphes [64]

- a) coussinets fœtaux (fetal pads)
- b) paumes capitonnées
- c) pli palmaire transverse unique

❖ Les extrémités

L'examen des extrémités constitue, après celui de la face, le second pôle de l'examen dysmorphologique. La présence de malformation même mineure des mains et des pieds peut être un argument en faveur d'une anomalie du développement anténatal.

➤ Anomalie de nombre

Les anomalies de nombre des doigts, que ce soit par excès (la polydactylie), ou par défaut, (oligodactylie), doivent être décrites avec précision. L'anomalie est postaxiale lorsqu'elle porte sur le rayon cubital, et préaxiale s'il s'agit du rayon radial.

Dans certains cas complexes, la description est difficile ; des radiographies sont indispensables. Parfois, la polydactylie se résume à un simple bourgeon charnu dont l'ablation est très facile dans les premiers jours de vie [4,64,66].

➤ Anomalie de forme (figure 47)

La clindactylie ou le recourbement du doigt en crochet dans le plan de la main est liée à un défaut de développement de la phalange médiane, qui peut être absente, avec disparition d'un pli de flexion (brachymésophalangie), on retrouve ce signe fréquemment dans la trisomie 21. La clindactylie du cinquième doigt est peu spécifique, contrairement à celle touchant les autres doigts. La camptodactylie, liée au blocage d'une articulation en flexion, peut être le témoin d'une atteinte neuromusculaire. Quand les doigts sont collés, on parle de syndactylie. Il faut absolument la décrire. Elle peut être osseuse ou uniquement cutanée (figure 48).



Figure 48 : anomalie de forme de la main (camptodactylie, clindactylie)[64]

a) camptodactylie : blocage de l'articulation en flexion

b) clindactylie : inclinaison latérale du doigt(en général liée à un raccourcissement de la phalange médiane)



Figure 49 : syndactylie [64]

❖ Reste de l'examen somatique :

L'examen somatique doit être complet, appareil par appareil, mais aussi guidé par les éléments anamnestiques et physiques précités[65].

❖ Développement psychomoteur et troubles du comportement :

Beaucoup de syndromes dysmorphiques s'accompagnent d'anomalies du développement psychomoteur de gravité variable. Dans certains cas, ces désordres neurologiques, psychomoteurs et comportementaux sont très particuliers et spécifiques permettant, dans certains cas, une réelle orientation diagnostique, tel que les accès de rire dans le syndrome d'Angelman.

Pour mieux évaluer le fonctionnement psychologique et comportemental, il convient d'évaluer non seulement le niveau intellectuel mais on aussi doit tenir en compte d'autres aspects : allure évolutive (notion de régression), particularités de langage , déficits de l'attention, comportements spécifiques (stéréotypies, accès de rires et de pleurs), comportement social, trouble de sommeil.

L'exemple le plus classique est celui du syndrome de Rett dont le diagnostic clinique repose exclusivement sur l'existence d'un profil comportemental très particulier avec stéréotypies manuelles et d'une évolution typique en plusieurs phases ainsi que d'autres syndromes et, en particulier, des syndromes microdélétionnels comme les syndromes d'Angelman, de Williams (par exemple l'observation 29), de Prader Willi (par exemple l'observation 28) ont aussi un phénotype comportemental défini.

La description de ces phénotypes comportementaux a plusieurs intérêts :

Ils peuvent constituer un critère de diagnostic (comme par exemple le syndrome de Prader Willi) ou orienter la recherche d'une microdélétion ou d'une mutation. Ils permettent d'adapter spécifiquement la prise en charge [66].

C. Examens paracliniques

Compte tenu du nombre et de la diversité des syndromes dysmorphiques, les indications doivent se faire au cas par cas[66]. Ils dépendent naturellement de chaque dossier (échographie, IRM...)[3]. Il faut éviter d'être systématique et proscrire des examens inutiles. Outre les raisons économiques, cette prudence dans les indications doit être guidée par un souci de confort et de respect de l'enfant et de sa famille [1,3,65].

Dans le cas d'un enfant décédé, les informations autopsiques sont capitales[3].

1. Les examens de nature génétique :

L'examen dysmorphologique permet d'aboutir à un diagnostic et un conseil génétique qui peut être confirmé aujourd'hui par un test génétique dans certain nombre de situations. Le généticien dispose actuellement de trois catégories d'outils qui diffèrent par leur niveau de résolution [1,3,4] :

➤ La cytogénétique conventionnelle (Le caryotype) :

Le caryotype est une technique qui permet l'étude des chromosomes d'un individu. Cette technique permet d'obtenir une image, en microscopie optique, des chromosomes d'une cellule au cours de la métaphase ou de la prométaphase de la mitose.

Il représente le premier examen permettant une analyse globale du génome et permet de détecter les anomalies de nombre ou de structure des chromosomes en génétique médicale, le caryotype contribue à la mise en évidence de remaniements chromosomiques équilibrés ou déséquilibrés.

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Le caryotype standard permet de visualiser 300 à 500 bandes par lot haploïde de chromosomes. Alors que le caryotype en haute résolution, réalisé sur des cellules en prométaphase permet l'observation de 700 à 850 bandes par lot haploïde de chromosomes. Des remaniements plus fins de la structure chromosomique peuvent être observés mais l'interprétation est délicate et plus efficace si elle est focalisée sur un chromosome ou une région chromosomique donnée, orientée par le tableau clinique [65,68].

Les indications du caryotype en dysmorphologie doivent être très larges[66].

Néanmoins un caryotype est indiqué dans les circonstances suivantes [63,68] :

- 1- La présence d'un syndrome chromosomique typique (trisomie 21, 13,18) (exemple : observations 21,22,23).
- 2- La présence de l'association : retard mental, retard statural et dysmorphie tel que l'observation 24 (syndrome de cri de chat).
- 3- La présence chez le même enfant des signes cliniques, de deux syndromes ou plus, et ceci pour exclure un syndrome des gènes contigus.
- 4- Des malformations connues pour avoir une association élevée avec une anomalie chromosomique par exemple l'holoprosencéphalie.
- 5- Un enfant présentant une dysmorphie non spécifique sans diagnostic précis, par exemple, l'observation 26 (translocation complexe t(1 ;2 ;3 ;9 ;13)(q44 ;q32 .1 ;p? ;q21-22 ;q32)).

L'existence d'une asymétrie corporelle et/ou d'anomalies de la pigmentation doit rechercher systématiquement une anomalie chromosomique en mosaïque sur culture de fibroblaste [79].

L'étude cytogénétique à la recherche de l'instabilité chromosomique dans les syndromes d'instabilités chromosomiques, est indiquée (exemple du syndrome de Fanconi).

➤ Cytogénétique moléculaire :

D'apparition relativement récente, la cytogénétique moléculaire est une discipline frontière entre la cytogénétique et la génétique moléculaire qui a révolutionné l'approche traditionnelle de la cytogénétique. Actuellement, ses outils principaux sont la *fluorescence in situ hybridization* (FISH) sur préparation chromosomique et la *comparative genomic hybridization* (CGH)-array sur micropuce. Leur pouvoir de résolution, de quelques milliers de paires de bases, permet une analyse fine de la structure des chromosomes. Les applications en sont multiples, tant en recherche qu'en diagnostic.

Le principe de la FISH repose sur l'hybridation moléculaire : une sonde spécifique de la région à explorer et marquée par un fluorochrome peut s'hybrider, grâce à la complémentarité des bases nucléotidiques, spécifiquement avec sa séquence-cible sur une préparation de noyaux en interphase ou en métaphase. La combinaison de plusieurs fluorochromes rend possible la détection de remaniements de structure impliquant parfois plusieurs chromosomes[68].

De nombreuses sondes sont actuellement disponibles et commercialisées. Il en existe quatre types: les sondes de peinture chromosomique qui s'hybrident sur toute la longueur d'un chromosome donné, les sondes télomériques, les sondes centromériques et les sondes locus-spécifiques.

L'indication principale de la FISH est l'identification et la caractérisation d'anomalies fines ou complexes du caryotype, détectées par les techniques de cytogénétique conventionnelles.

La FISH permet également de caractériser des microremaniements non détectables sur un caryotype standard mais évoqués devant un tableau clinique particulier. C'est le cas des syndromes microdélétionnels (exemple syndrome de williams et beuren[l'observation 29], la FISH a mis en évidence la délétion en 7q11.23).

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Le tableau VI présente les principaux syndromes microdélétionnels comportant un retard mental reconnaissable cliniquement et diagnostiqués par FISH [65].

Tableau VI : les principaux syndromes microdélétionnels comportant un retard mental reconnaissable cliniquement et diagnostiqués par FISH [65]

Syndrome	Localisation génétique	Clinique
Syndrome de Williams–Beuren	7q11.23	Faciès d'“elfe”, cardiopathie, comportement extraverti désorientation temporo-spatiale
Syndrome de Prader–Willi	15q11.q13	Troubles précoces du tonus et de la succion– déglutition, obésité par hyperphagie
Syndrome d'Angelman	15q11.q13	Microcéphalie, épilepsie, absence de langage, ataxie.
Syndrome de Smith–Magenis	17p11.2	Troubles massifs du comportement, troubles du sommeil
Syndrome de Miller–Dieker	17p13.3	Lissencéphalie, dysmorphie
Syndrome de DiGeorge vélocardiofacial	22q11.2	Cardiopathie conotruncale, anomalie vélopalatine, dysmorphie, troubles schizoïdes
Syndrome de Rubinstein– Taybi	16p13.3	Microcéphalie, dysmorphie, anomalies des pouces
Syndrome de Langer– Giedion	8q24.1	Dysmorphie, exostoses, anomalies osseuses

Les indications de la cytogénétique moléculaire en dysmorphologie peuvent être résumées en ces situations [62,66,6]:

- Caractérisation d'un remaniement de novo et/ou complexe faisant intervenir plusieurs chromosomes.
- Précision des points de cassure des anomalies de structure.
- Détermination de l'origine des petits chromosomes surnuméraires (marqueurs).

- Étude des translocations cryptiques et semi-cryptiques.
- Remaniements subtélomériques.
- Évaluation d'un mosaïcisme.
- Diagnostic des microremaniements (essentiellement les microdélétions, mais rarement des microduplications).

➤ **Génétique moléculaire**

Les nouvelles technologies en biologie moléculaire ainsi que les informations recueillies à travers le projet du génome humain, ont accéléré la découverte de nouveaux gènes responsables des syndromes d'origine génétique [29], les techniques de la biologie moléculaire représentent l'étape ultime de résolution pour l'exploration du génome et, en particulier, le séquençage qui permet l'identification de mutations dans un gène donné [68].

La complexité du diagnostic moléculaire est très variable en fonction de la pathologie et du type de mutation. Certains syndromes sont caractérisés par l'existence d'une mutation unique dans un gène donné, mutation identique chez tous les patients atteints de ce syndrome. Ceci explique que le diagnostic puisse être confirmé facilement et rapidement. C'est le cas du syndrome de Treacher collins qui due à la mutation du gène TCOF 1 (exemple l'observation 30) . La situation est toute autre pour d'autres pathologies dans lesquelles les mutations sont nombreuses ou même privées, c'est-à-dire spécifiques de chaque patient et réparties tout le long de la région codante. Le diagnostic nécessite alors d'entreprendre le criblage du gène à la recherche de la mutation particulière de chaque patient, ce qui nécessite la mise en œuvre de techniques lourdes et coûteuses et demande plusieurs mois de travail. Le travail est d'autant plus complexe que le gène est long et fractionné en de multiples exons. L'identification de la mutation chez le cas index atteint d'une maladie dysmorphique permet ensuite de rechercher très facilement et rapidement cette mutation chez les membres de sa famille dans le cadre du conseil génétique [68].

2. Bilan métabolique

Les explorations métaboliques et la dysmorphologie ont été en premier associées aux maladies de surcharges telle que les mucopolysaccharidoses (par exemple le syndrome de Hurler). Cependant, il y a une liste croissante des maladies métaboliques héréditaires associées à des signes dysmorphiques. Ainsi, qu'il ne faut jamais écarter un diagnostic de maladie métabolique en raison de la présence des malformations ou d'un phénotype dysmorphique. Les exemples incluent les pathologies du péroxisome (syndrome de Zellweger, chondrodysplasia punctata), des tableaux associés aux cytopathies mitochondriales, les syndromes dysmorphiques associés aux anomalies du métabolisme du cholestérol (syndrome de Smith-Lemli-Opitz) (Tableau VII) [66,78,79].

Tableau VII : signes d'orientation vers une maladie métabolique[65].

signes d'orientation vers une maladie métabolique
Signes musculaires associés
Accès de décompensation par facteurs déclenchant, accès récurrents de troubles de la conscience ou troubles digestifs
Difficulté de prise de poids
Surdité associé
Signes ophtalmologiques associés
Aggravation progressive
Hepatosplénomégalie
Dysmorphie, faciès grossier, hyperpilosité
Phénotype marfanoïde
Accidents vasculaires
Epilepsie, ataxie

La présentation clinique des maladies métaboliques peut être relativement aspécifique et de plus en plus de cas de maladies métaboliques ont été décrits dans les dernières années. Pourtant, malgré la grande diversité des présentations cliniques, il est absolument crucial de faire le diagnostic de maladies métaboliques, non seulement pour le conseil génétique et le diagnostic prénatal, mais aussi pour la prise en charge thérapeutique. En effet, certaines de ces maladies métaboliques sont traitables avec efficacité si le diagnostic en est précoce [65].

3. Imagerie:

Les techniques d'investigation non invasives (échographie, Imagerie par Résonance Magnétique IRM...) rendent maintenant accessible les malformations des organes internes qui n'ont pas toujours une traduction clinique. L'échographie doit être d'indication large car, elle permet non seulement de compléter le bilan malformatif mais parfois de détecter une malformation encore silencieuse tel que l'écho-doppler dans le cas du syndrome de Klippel Trenaunay (observation 8) qui a montré la présence des malformations vasculaires multiples en facilitant le diagnostic.

L'imagerie cérébrale (scanner ou IRM), l'échographie transfontanellaire, sont extrêmement importantes dans des formes cliniques, telle que les craniosténoses graves, les microcéphalies, les macrocéphalies, ou les syndromes connus pour être associés aux malformations du système nerveux central[62] . Par exemple syndrome d'Acrocallosal, syndrome de Miller-Dieker [62]. Néanmoins dans ces explorations, l'avis du neuropédiatre est capital, s'intégrant dans le cadre du bilan neurologique [77]. L'échocardiographie doit être orientée par l'examen clinique, tel que l'aspect dysmorphique d'un syndrome de Williams (observation 29)[62]. Les radiographies du squelette ne font pas partie du bilan systématique, mais sont indispensables dès qu'il existe une petite taille ou une suspicion de chondrodysplasie. En revanche les clichés des extrémités sont utiles, à part la détermination de l'âge osseux, elles permettent d'explorer le profil métacarpophalangien, élément utile pour certains syndromes dysmorphiques [62,64].

D. Aide au diagnostic :

La plupart des équipes ont recours, aux livres de dysmorphologie tel que le livre de dysmorphologie (Smith'S. Recognizable Patterns of Humain Malformation) [4], mais essentiellement a une nouvelle approche, qu'est l'application de l'informatique à la génétique médicale.

Les bases de données sur les maladies génétiques, Les plus utilisés sont [71]:

- Le LDDB (London dysmorphology data base), qui contient des informations sur 2500 syndromes dysmorphiques non chromosomiques.
- Le LNDB (London Neurogenetics Data Base), consacré aux maladies neurogénétiques.
- L'HCDB (Human Cytogenetics Data Base).
- Le POSSUM (Pictures Of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations), qui contient le même genre de syndromes que le LDDB avec quelques anomalies chromosomiques en plus.

L'informatique de réseau à l'avantage de permettre une mise à jour permanente et d'autoriser les interconnexions avec d'autres bases de données, comme celles de la cartographie des gènes. Il existe deux options :

- L'Orphanet est une base de données sur les syndromes génétiques en langue française.
- L'OMIM (online mendelian inheritance in man) contient le catalogue des phénotypes mendéliens et celui des gènes humains.

Cependant, l'utilisation optimale de ces bases de données nécessite une description adaptée des patients pour choisir des mots des informatifs[3].

IV. Vers un diagnostic précis :

A la suite de l'anamnèse et de l'examen clinique ainsi qu'aux différents examens complémentaires (génétique, imagerie...), un diagnostic précis n'est posé que dans moins de 50% des cas [1,3]. Un diagnostic précis implique, l'analyse des données de l'arbre généalogique,

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

de l'anamnèse familiale, de l'examen clinique, ainsi que des différentes explorations complémentaires. Le diagnostic peut être rapide sur le simple aspect facial, tel que le syndrome de Cornelia de Lange (observation 5). Mais aussi le diagnostic rapide se basant sur la clinique dépendra de l'expérience du médecin, et de l'équipe médicale. Mais le plus souvent, le processus de diagnostic nécessite plusieurs étapes, ainsi que l'intervention multidisciplinaire [70,71].

V. CONSEIL GÉNÉTIQUE

Le conseil génétique est défini comme un processus de communication qui s'occupe des problèmes humains associés à la présence ou au risque d'une maladie génétique dans une famille. Il permet d'aider les patients à comprendre les données médicales, l'hérédité, les risques de récurrence et les options disponibles, à choisir le plan d'action qui leur convient le plus et à gérer du mieux possible la présence de la maladie et/ou le risque de récurrence[73].

Il s'adresse à des couples dont l'un des conjoints, voire les deux, est porteur d'un handicap, ceux qui ont un ou plusieurs apparentés plus ou moins éloignés atteints, et évidemment ceux qui, malgré l'absence d'antécédent dans la famille, ont eu un enfant malformé et/ou handicapé, les couples dont les conjoints sont relativement âgés (l'âge avancé de la femme constitue un facteur de risque pour les anomalies du nombre des chromosomes comme la trisomie 21).

Quand le diagnostic est posé avec certitude, l'étiologie connue, le mode de transmission génétique non ambigu en cas de maladie génétique, le test génétique performant, le conseil génétique est relativement facile à donner donc le généticien peut répondre aux interrogations du couple demandeur en tenant compte de sa situation familiale. Toutefois, certaines situations s'avèrent plus compliquées qu'il n'y paraît au premier abord[72].

1. Maladies monogéniques (Figure 51,52)

L'affection obéit aux règles des lois de Mendel (maladies mendéliennes) :

✚ le risque est élevé : pour

- les enfants d'un sujet atteint de maladie autosomique dominante (1/2), le patient a un risque de 50% de transmettre la maladie à la descendance, par exemple, l'observation 4 : Le syndrome oculo-dento-digital ; il y'a un risque de 50% de transmettre la maladie à la descendance.
- les frères ou sœurs d'un enfant atteint de maladie autosomique récessive (1/4), tel que l'observation 7 : microcéphalie familiale autosomique récessive, ; il y'a un risque de 25% de récurrence lors des grossesses ultérieures des parents du malade.
- les enfants (fils) d'une femme conductrice de maladie récessive liée au chromosome X (1/4).

✚ le risque est négligeable pour

- les enfants, neveux ou cousins germains de personnes atteintes d'une maladie récessive autosomique.

✚ le risque est parfois nul : c'est le cas pour

- les enfants d'un apparenté indemne d'une maladie autosomique dominante (si la pénétrance du gène est complète).
- la descendance d'un couple ayant déjà un enfant atteint d'une maladie autosomique dominante s'il est prouvé que l'atteinte du premier enfant est due à une néomutation de façon certaine comme par exemple l'observation 17 (syndrome de Kabuki) .
- le cas d'une maladie liée à l'X, pour les enfants d'un homme lui-même malade, le risque d'avoir du fils malade est nul ; cependant, toutes ses filles sont conductrices obligatoires et peuvent avoir des fils atteints, par exemple, l'observation 14 de la dysplasie cranio-fronto-nasale ; notre patient pourra transmettre la maladie à ses filles mais pas à ses fils [72].

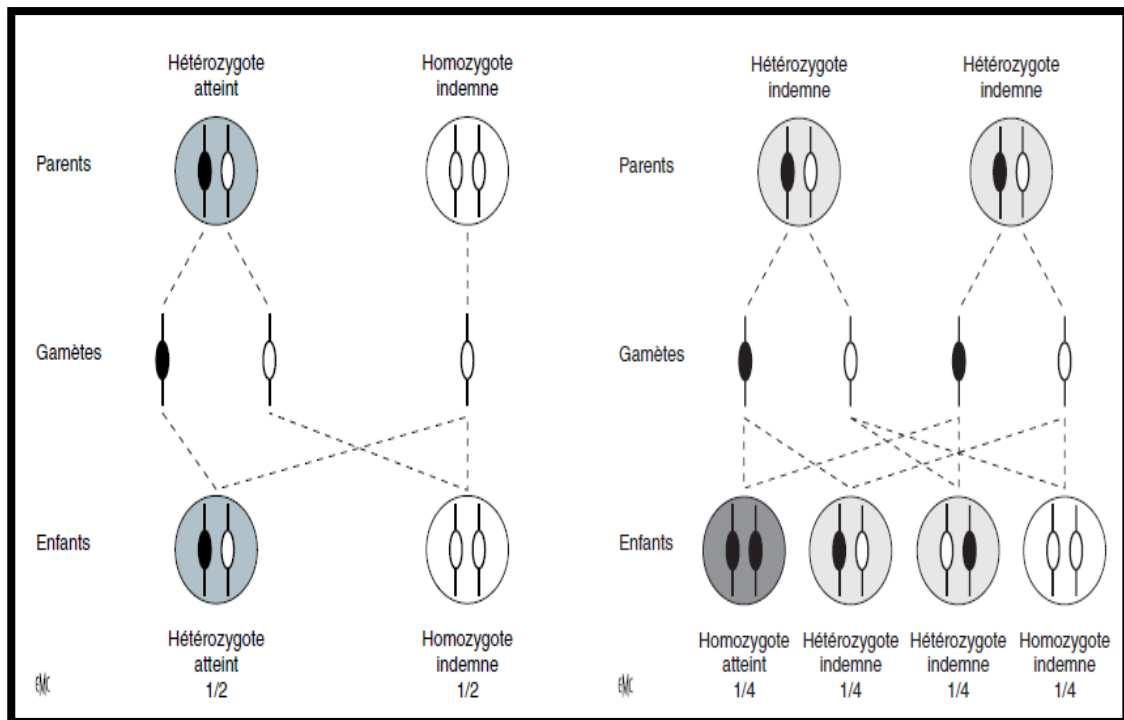


Figure 51 : transmission autosomique dominante et récessive [72]

2. Anomalies chromosomiques

- Anomalie considérée comme accidentelle [81,71,72]

Si aucun des parents n'a d'anomalie, le conseil génétique se doit être rassurant, en tenant compte de l'âge maternel (par exemple l'observation 21 de trisomie 13 libre et homogène).

- Conseil génétique pour les parents

Que l'enfant ait une anomalie de nombre portant sur les chromosomes autosomiques ou sexuels, une anomalie de structure de novo ou une micro délétion non héritée, ses parents peuvent envisager sans arrière-pensées d'avoir des enfants, mais tout risque ne peut être exclu, en raison de la possibilité d'une mosaïque germinale. Un diagnostic prénatal peut donc être proposé pour lever toute inquiétude du couple.

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

- Conseil génétique pour les apparentés :

Quand des apparentés plus ou moins éloignés, notamment des germains, souhaitent bénéficier d'un diagnostic prénatal, le généticien doit les rassurer en leur donnant des explications simples.

- Conseil génétique pour les personnes atteintes :

A priori, une personne ayant une anomalie de nombre ou une micro délétion a une probabilité élevée d'avoir un enfant atteint : une fois sur deux, elle transmet deux chromosomes de la même paire ou la micro délétion.

➤ **Anomalie liée à un remaniement de structure parental [81,71,72]**

Quand l'anomalie résulte d'un remaniement chromosomique parental, le risque de récurrence varie selon le type de l'anomalie, les chromosomes intéressés, voire le sexe du parent porteur. La probabilité d'avoir un enfant viable ayant une anomalie chromosomique dépend du remaniement en cause et des circonstances de découverte de l'anomalie parentale : naissance d'un premier enfant atteint, avortements spontanés répétés ou bilan d'infertilité. Découvrir un remaniement de structure dans une famille doit conduire à une enquête familiale. Tel que, l'observation 22 de la trisomie 13 par translocation réciproque, la translocation a été retrouvée chez le père, donc, il y'a un risque de récurrence dans la fratrie par malségrégation méiotique de la translocation parentale.

3. Affections acquises

Si l'affection relève avec certitude d'une cause exogène, le risque de récurrence est nul à condition que le facteur ne persiste pas pendant la grossesse [72].

4. Cas de conseil génétique délicat :

Le conseil génétique peut s'avérer délicat en raison de :

- l'expressivité très variable de la maladie (tel que exemple le syndrome de Treacher collins : observation 30).
- des nombreuses mutations pouvant être en cause dans le gène impliqué (l'existence de plus d'un gène compliquant encore plus le problème).
- de la possibilité d'un mosaïcisme germinale ne permettant pas d'affirmer l'existence d'une néomutation pour certaines pathologies (par exemple l'observation 2 : syndrome de Costello).
- de la persistance d'un risque résiduel de maladie récessive autosomique après un test génétique chez des apparentés.
- Les maladies à empreinte parentale pose aussi un problème d'évaluation de risque, tel que, le syndrome de Prader willi (observation 28) dont le risque de récurrence est en fonction du mécanisme de survenue (délétion, disomie maternelle ou anomalie du centre d'empreinte).
- les maladies à expansion de triplets (exemple le syndrome de X fragile) peuvent aussi poser un problème dans le conseil génétique [72].

5. Conséquences du conseil génétique

Le conseil génétique permet d'informer du risque encouru par ses enfants nés ou à naître, de la possibilité ou non de diagnostic prénatal (DPN), le couple doit prendre une décision : avoir ou non un enfant, recourir ou non à un DPN, demander à bénéficier ou non d'une interruption de grossesse si l'enfant attendu s'avère atteint. Il peut aussi souhaiter recourir à un diagnostic préimplantatoire (DPI)[72].

VI. Les perspectives :

1. Diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal (DPN) est un acte de médecine prédictive ayant pour but de détecter in utéro chez l'embryon ou le fœtus une affection grave, permettant ainsi d'interrompre ou de poursuivre une grossesse [72]. Le DPN peut être réalisé à partir de prélèvement de liquide amniotique (amniocentèse), des villosités chorales (choriocentèse), ou prélèvement de sang fœtal par ponction de sang au cordon près de son insertion sur le placenta [74,77]. Le diagnostic prénatal est soit planifié soit fortuit. Il doit toujours être précédé d'une consultation médicale de généticien qui informe le couple et envisage avec lui les risques encourus pour la grossesse, les possibilités du diagnostic prénatal, ses limites, ses avantages, ses inconvénients, ses contraintes, la décision d'une éventuelle interruption de grossesse avec ses aspects médicaux, ses risques et son corollaire psychologique. Il existe deux cas de figure [77] :

→ La situation est prévisible avant ou au début de la grossesse, le diagnostic prénatal s'adressant alors à une population dite à haut risque. Il peut s'agir soit d'un couple à risque d'anomalies chromosomiques (antécédents familiaux ou personnels, marqueurs sériques maternels anormaux), soit un couple à risque pour une maladie génétique monofactorielle connue comme, âge maternel avancé, exposition à un facteur tératogène ..).

→ La situation est imprévisible, avant le début de grossesse (il n'existe pas d'antécédent particulier, la femme est jeune) et c'est au décours de celle-ci que surviennent des signes d'appel échographiques qui évoquent la possibilité d'une maladie génétique responsable d'un handicap grave chez le fœtus (malformations, anomalies de la quantité de liquide amniotique, retard de croissance intra-utérin, diminution des mouvements fœtaux ...). Le diagnostic prénatal dans ces conditions consiste à essayer d'apporter des éléments pronostiques, parfois d'affirmer ou d'infirmier par différentes analyses (caryotype, dosages biochimiques, éventuellement étude

de l'ADN) le diagnostic évoqué sur les signes observés à l'échographie(par exemple : la clarté nucale)[77].

Toute fois, l'approche du DPN n'est pas encore possible au Maroc, car il n'y a pas de cadre juridique qui autorise l'interruption de grossesse quand la mère est enceinte d'un enfant atteint d'un handicap génétique. En effet, l'article n° 453 du code pénal ne considère l'avortement comme légal que lorsque la santé de la mère est menacée [80].

2. Diagnostic préimplantatoire

Même si le diagnostic préimplantatoire nécessite une fécondation in vitro avec ses contraintes, son grand avantage est de ne pas générer d'interruption de grossesse puisque seuls les embryons indemnes sont transférés dans l'utérus maternel. Il apparaît donc comme une alternative au DPN pour les couples ayant eu à vivre des interruptions de grossesse itératives ou confrontés à une maladie liée à l'X. Toutefois, un DPI limité au diagnostic de sexe conduit au transfert d'embryons féminins et favorise la naissance de filles conductrices pouvant avoir des fils atteints au détriment de la naissance de garçons indemnes à descendance saine. Il peut aussi apparaître comme une solution pour l'homme ou la femme atteints qui ne peuvent se résoudre à empêcher la naissance d'un enfant ayant le même handicap ou qui n'envisagent pas de transmettre une pathologie mineure ou à révélation tardive à ses enfants.

Toute fois, en raison de la complexité des maladies génétiques (hétérogénéité, nombreuses mutations de certains gènes), il reste en pratique limité à un petit nombre de maladies et ne concerne que quelques couples[72].

3. Assistance médicale à la procréation

L'assistance médicale à la procréation (AMP) peut, pour certains couples, être étroitement liée à la génétique, soit parce qu'elle leur permet de procréer sans risque, soit parce qu'elle

contribue à la réalisation d'un diagnostic préimplantatoire, soit parce qu'elle soulève des questions d'ordre éthique à propos des conséquences de sa pratique[72].

VII. Discussion de nos résultats :(tableau IX)

L'étape clinique :

La plupart des cas (19 cas), le diagnostic étiologique est retenu à l'étape clinique sans recours aux examens complémentaires, de même, l'examen dysmorphologique nous a orienté vers des syndromes précis et par conséquent en permettant de cibler les examens paracliniques et d'éviter les explorations onéreuses et inutiles.

Les examens complémentaires :

Dans certain cas (11 cas), le recours à des explorations de nature géniques (le caryotype, cytogénétique moléculaire ou génétique moléculaire) ainsi que des bilans radiologique et métaboliques est indispensable pour retenir un diagnostic étiologique et par conséquent prodiguer un conseil génétique adéquat et instaurer une prise en charge adaptée.

Le conseil génétique

Les patients qui ont fait l'objet de cette étude ont bénéficié d'un conseil génétique adéquat, excepté 2 cas, nous n'avons pas pu effectuer le conseil génétique, soit par manque de moyens soit la famille ne veut pas avoir un autre enfant.

La prise en charge

La prise en charge des malades dysmorphiques est multidisciplinaire incluant plusieurs spécialités, tous les patients de notre série ont bénéficié d'une prise en charge adéquat, de même un bilan a été demandé à la recherche des malformations associées excepté (6 cas), nous n'avons pas arrivé à compléter leur bilans soit par manque de moyen familial ou la famille a perdu de vue d'une part, d'autre part, certain cas ils ont été décédé avant faire leur bilan.

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Tableau IX : discussion des résultats de l'étude

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	Prise en charge et évolution
<p>1) Le syndrome de Freeman Sheldon</p>	<p>Le syndrome de Freeman-Sheldon, aussi connu comme « syndrome de la face du siffleur », également appelé Arthrogrypose distale de type 2A. Les trois anomalies caractéristiques sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> -une microstomie avec des lèvres en U. -une camptodactylie avec une déviation cubitale de la main. -un pied bot varus équin[86,87]. <p>C'est le cas de notre patient, donc nous avons retenu le diagnostic du syndrome de Freeman -Sheldon à l'étape clinique devant la dysmorphie faciale, la camptodactylie ainsi que le pied bot en varus équin.</p>	<p>D'après l'étude généalogique de notre patient, il s'agit d'un cas sporadique (juste un accident) par néomutation et par conséquent le conseil génétique est rassurant pour les grossesses ultérieures des parents du malade sauf en cas de mosaïcisme gonadique.</p>	<p>Il n'y a pas de traitement standardisé pour le syndrome de Freeman-Sheldon, la correction chirurgicale de la microstomie est importante dans un but aussi bien esthétique que fonctionnel. Une chirurgie plastique et reconstructrice multiple est souvent nécessaire ; de même la nécessité d'une prise en charge orthophonique et psychomotrice.</p> <p>Notre patient a été opéré pour le pied bot en varus équin,</p> <p>Un suivi a été instauré pour notre patient, de même, il été adressé au chirurgien pédiatre pour complément de prise en charge.</p>
<p>2) Le syndrome de Costello</p>	<p>Le syndrome de Costello appelé également syndrome Facio-cutané-squelettique est une anomalie rare du développement d'origine génétique de transmission autosomique dominante et qui fait partie d'une classe de syndromes de développement appelée "RASopathies".</p> <p>Son diagnostic repose en premier plan sur la clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Une notion d'hydramnios au cours de la grossesse. -une macrosomie à la naissance et des épisodes d'hypoglycémie sont souvent retrouvées [88,89]. -Le retard de croissance postnatal est très marqué. -Une dysmorphie faciale spécifique [89]. <p>chez notre patient, nous avons retenu le diagnostic du syndrome de Costello devant la présence de macrosomie à la naissance associée à une dysmorphie faciale typique caractérisée par des traits grossiers, anomalie cutanée à type de dermatoglyphes profondes, un retard psychomoteur et staturo-pondéral ainsi qu'une sténose de l'artère pulmonaire à l'échocardiogramme.</p>	<p>Le syndrome de Costello est de transmission autosomique dominante. La majorité des cas sont sporadiques, Le conseil génétique est rassurant car la plupart des cas sont de novo [89]. C'est le cas de notre patient, le risque de récurrence dans la fratrie reste donc faible sauf en cas de mosaïcisme gonadique.</p>	<p>La prise en charge doit être multidisciplinaire, le patient peut bénéficier d'un traitement symptomatique qui repose sur la correction du strabisme e, des séances d'orthophonie, d'ergothérapie, de psychomotricité. Pour dépister précocement une éventuelle tumeur (un rhabdomyosarcome ou un neuroblastome) car les patients atteints de ce syndrome ont un risque de développer des tumeurs malignes, il faut faire une surveillance médicale régulière de l'enfant ainsi que des échographies abdomino-pelviennes tous les 3 à 6 mois jusqu'à la fin de la puberté [89].</p> <p>Un suivi a été instauré pour notre patient.</p>

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>3) Le syndrome de Noonan</p>	<p>Le syndrome de Noonan est un syndrome d'origine génétique qui se manifeste par un aspect particulier des traits du visage, des malformations du cœur et une petite taille. Il existe parfois un déficit intellectuel et un retard d'acquisition du langage [90,91].</p> <p>Le diagnostic du syndrome de Noonan est uniquement clinique car le diagnostic génétique par la recherche des mutations de <i>PTPN 11</i> ne permet de retrouver la mutation que dans 50 % des cas.</p> <p>La symptomatologie se définit surtout par une dysmorphie faciale (hypertélorisme, front haut, micrognathie, cou court, implantation basse de cheveux, palais ogival, avec l'âge peut s'associer un ptosis uni ou bilatéral), une cardiopathie congénitale et petite taille [90].</p> <p>Chez notre cas, nous avons retenu ce diagnostic devant l'association de dysmorphie faciale (hypertélorisme, front haut, cou court, ptosis droit), déformation du thorax, ectopie testiculaire et petite taille. L'échocardiographie a été demandée mais non réalisée.</p>	<p>Le syndrome de Noonan est une maladie génétique à transmission autosomique dominante, la majorité des cas sont sporadique [90].</p> <p>Concernant notre cas, les parents sont indemnes, donc il s'agit d'un cas sporadique, par conséquent le conseil génétique est rassurant pour les grossesses ultérieures de ce couple sauf en cas de mosaïcisme gonadique.</p>	<p>Il n'y a pas de traitement spécifique mais une prise en charge pluridisciplinaire est conseillée, une échocardiographie et un électrocardiogramme sont indispensables dès la naissance afin de dépister précocement une cardiopathie congénitale. Une consultation avec un orthopédiste est indispensable pour corriger les déformations, une consultation endocrinologique est conseillé pour discuter un traitement hormone en cas de retard pubertaire [90,91].</p> <p>Concernant notre patient, un bilan malformatif a été demandé, mais malheureusement notre patient a perdu de vue</p>

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>4) Le syndrome oculo-dento-digital</p>	<p>La dysplasie oculo-dento-digitale est une maladie génétique, caractérisée par des anomalies crâniofaciales, neurologiques, squelettiques et oculaires.</p> <p>Ce syndrome est caractérisé par une grande variabilité phénotypique intra- et interfamiliale, sur le plan clinique, ce syndrome associe de façon variable des anomalies oculaires, des anomalies dentaires et des anomalies des extrémités. Par ailleurs, un retard psychomoteur léger a été rapporté ainsi que des anomalies de la substance blanche[92,93].</p> <p>Concernant notre cas, nous avons retenu ce diagnostic devant l'étude généalogique ainsi que les données cliniques qui sont en faveur de la dysplasie oculo-dento-digitale. Une étude moléculaire du gène <i>GJA1</i> est prévue chez les sujets atteints.</p>	<p>Cette affection héréditaire est transmise le plus souvent selon le mode autosomique dominant avec une pénétrance importante et une expression variable intra-familiale. Dans les cas sporadiques, le conseil génétique est rassurant pour la grossesse ultérieure. Dans les formes autosomiques dominantes le risque de transmission de la mutation dans la descendance d'un individu atteint est de l'ordre de 50%, mais il existe une grande variabilité clinique intra-familiale [92,93].</p> <p>Concernant la famille rapportée dans ce notre étude, il y'a un risque de récurrence de 50% lors des grossesses ultérieures et un risque de 50% de transmettre la maladie à la descendance de ce patient. Le diagnostic anténatal sera possible dans cette famille une fois que la mutation causale est identifiée.</p>	<p>La prise en charge est pluridisciplinaire. Le suivi régulier doit inclure un examen ophtalmologique, et une évaluation neurologique, auditive et dentaire. Une chirurgie plastique ou orthopédique est indiquée en cas de malformations sévères des membres.</p> <p>Un suivi régulier a été recommandé à cette famille, malheureusement, elle est perdue de vue.</p>

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>5) Le syndrome de Cornelia de Lange</p>	<p>Le syndrome de Cornelia de Lange est un syndrome malformatif d'expression variable caractérisé par une dysmorphie faciale très reconnaissable accompagnée d'un déficit intellectuel de sévérité variable.</p> <p>Le diagnostic du syndrome de Cornelia de Lange est surtout clinique ; la dysmorphie faciale inclut le synophrys, les cils longs, les narines antéversées, la bouche aux coins tombants avec la lèvre supérieure très fine, et la micrognathie. Ainsi que le reflux gastro-oesophagien et l'anomalie des extrémités ont été rapportés. L'affection évolue toujours vers un retard psychomoteur et des difficultés d'acquisition du langage, et parfois vers des troubles du comportement de la série autistique, Il existe un risque de surdité [94,95].</p> <p>Chez notre patiente, nous avons retenu ce diagnostic d'emblé devant la dysmorphie faciale caractéristique du syndrome de Cornelia de Lange.</p>	<p>Le syndrome de Cornelia de Lange se transmet selon un mode autosomique dominant [94,95].</p> <p>Les parents de notre patiente sont asymptomatiques, ce qui est en faveur d'une néomutation, donc le conseil génétique est rassurant pour les grossesses ultérieures des parents du patient.</p>	<p>Il n'existe pas de traitement curatif mais la prise en charge psychoéducatrice est indispensable, et un suivi régulier a été instauré pour dépister une éventuelle malformation.</p> <p>La patiente a été adressée au service de pédiatrie B pour rechercher un reflux gastro oesophagien.</p> <p>Nous avons demandé une numération de la formule sanguine pour éliminer une thrombopénie.</p> <p>Un suivi régulier a été instauré.</p>
<p>6) Le syndrome de Townes Brocks</p>	<p>Le syndrome de Townes Brocks est une affection génétique de transmission autosomique dominante de pénétrance complète et d'expressivité très variable.</p> <p>Son diagnostic est surtout clinique, en se basant sur 4 principaux signes :</p> <ul style="list-style-type: none"> -malformations anales allant de la simple antéversion anale à une imperforation avec fistule recto-vaginale. -malformations de l'oreille externe (appendices prétragien, helix malformé, sténose de CAE) . -anomalie de l'axe radial (pouce triphalangé, pouce bifide, hexadactylie) -surdité de tout type et toute gravité [96]. <p>Chez notre patient, nous avons retenu le diagnostic devant la présence de ces 4 critères, une étude moléculaire est prévue à la recherche d'une mutation du gène <i>SALL1</i> pour confirmer le diagnostic d'une part et d'autre part pour permettre un diagnostic anténatal</p>	<p>Le syndrome de Townes Brocks est de transmission autosomique dominante, la majorité des cas sont sporadiques [96].</p> <p>Concernant notre cas, les parents sont asymptomatiques ce qui est en faveur d'une néomutation, par conséquent, le risque de récurrence dans la fratrie reste donc faible sauf en cas de mosaïcisme gonadique. Par ailleurs, il y a un risque de transmission de 50% chez la descendance de ce bébé.</p>	<p>Un suivi régulier a été instauré chez ce bébé afin de détecter et de prendre en charge précocement une éventuelle surdité, un retard mental et une insuffisance rénale.</p>

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>7) Le syndrome de microcéphalie familiale autosomique récessive</p>	<p>La microcéphalie familiale est un trouble du développement neurologique d'origine génétique hétérogène rare caractérisé par un périmètre crânien moins de 2 DS à la naissance, sans anomalies notables de l'architecture cérébrale et avec un déficit intellectuel variable [97].</p> <p>Concernant notre cas, L'analyse de l'arbre généalogique ainsi que la dysmorphie faciale (PC -3 DS) ont permis d'évoquer le diagnostic de microcéphalie familiale autosomique récessive.</p>	<p>Le mode de transmission est autosomique récessif, par conséquent, il y a un risque de récurrence de 25% lors des grossesses ultérieures. Le diagnostic prénatal et le test des porteurs sont proposés aux familles où la mutation a été identifiée.</p>	<p>Il n'existe pas de traitement étiologique spécifique. La kinésithérapie et l'orthophonie peuvent être bénéfiques. L'épilepsie est généralement traitée par des anticonvulsivants classiques [97].</p> <p>Chez notre patient, IRM a été demandé, de même il a été adressé chez le pédiatre pour prise en charge.</p>
<p>8) Le syndrome de Klippel Trenaunay</p>	<p>Le syndrome de Klippel Trenaunay est un syndrome congénital vasculaire osseux caractérisé par la présence d'une malformation vasculaire, principalement de type artério-veineuse, dans un membre entraînant la surcroissance de ce membre [98,99].</p> <p>Chez notre cas, les données de l'examen clinique et les examens radiologiques ainsi que la biopsie de la paroi sont en faveur du syndrome de Klippel Trenaunay.</p>	<p>Le syndrome de Klippel Trenaunay est en général sporadique[98,99] , c'est le cas de notre patient puisque les parents sont apparemment indemnes donc le conseil génétique est rassurant [98].</p>	<p>Une prise en charge multidisciplinaire est recommandée incluant le pédiatre, le chirurgien cardiovasculaire, et l'orthoprothésiste.</p> <p>Un suivi régulier a été proposé à notre patient.</p>

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>9) Le syndrome de pycnodystose</p>	<p>La pycnodysostose est une dysplasie osseuse rare appelée aussi ostéochondrodysplasie. C'est une maladie génétique lysosomale caractérisée par une ostéosclérose du squelette, une petite taille et une fragilité osseuse [100,101].</p> <p>La pycnodysostose se caractérise par un retard staturo-pondéral, des membres courts et massifs, des extrémités atrophiques (lyse des troisièmes phalanges distales), une absence de fermeture des fontanelles antérieures, des bosses frontales et un élargissement des sutures crâniennes. Le diagnostic repose sur des arguments cliniques et radiologiques [100].</p> <p>Concernant notre cas, nous avons retenu le diagnostic devant le retard statural, la dysmorphie faciale caractéristique, la non fermeture des fontanelles antérieures et l'aspect des angles, par la suite, un bilan radiologique a été demandé en confortant le diagnostic de pycnodystose.</p>	<p>La transmission de la pycnodysostose est autosomique récessive [100,101], donc, il y a un risque de récurrence de 25% lors des grossesses ultérieures.</p> <p>Le conseil génétique a été effectué pour cette famille, ainsi que le diagnostic prénatal et le test des porteurs sont proposés aux familles à la recherche d'une mutation du gène de la <i>cathepsine K</i> (localisé en 1q21).</p>	<p>La prise en charge est symptomatique et multidisciplinaire [101]. Elle inclut une surveillance orthopédique, et psychoéducative.</p> <p>Notre patiente a été adressée au pédiatre et le chirurgien pédiatre pour prendre en charge.</p>
<p>10) Le syndrome de Seckel</p>	<p>Le syndrome de Seckel appartient aux nanismes ostéodysplasiques avec microcéphalie. Ce syndrome est caractérisé par l'association d'un nanisme proportionné de début prénatal, d'une dysmorphie faciale dite en tête d'oiseau, et d'un retard mental[102].</p> <p>Concernant notre cas, nous avons retenu ce syndrome devant la dysmorphie faciale (nez proéminent, aspect en tête d'oiseau), ainsi que le nanisme prénatal.</p>	<p>Le syndrome de Seckel se transmet selon un mode autosomique récessif, par conséquent, il y a un risque de récurrence de 25% lors des grossesses ultérieures des parents de ce patient [102].</p>	<p>La prise en charge doit être multidisciplinaire, Le traitement est symptomatique [102].</p> <p>Un suivi régulier a été instauré chez notre patient, de même il a bénéficié d'un bilan malformatif.</p>

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>11) Le syndrome d'Escobar</p>	<p>Le syndrome d'Escobar ou le syndrome de ptérygium multiples est une forme d'arthrogrypose congénitale multiple. se caractérise par des ptérygiums multiples, arthrogrypose, scoliose, d'autres caractéristiques variables comprennent mort fœtale intra-utérine, détresse respiratoire congénitale, petit taille, dysmorphie craniofaciale, ptosis, oreilles basses, et cryptorchidie chez les garçons [103].</p> <p>Chez notre cas, nous avons retenu ce syndrome devant la dysmorphie craniofaciale ,les ptérygiums multiples,la scoliose et l'atrophie musculaire ,ce diagnostic a été conforté par les données de l'interrogatoire qui a noté dans les antécédents la diminution des mouvements fœtaux ainsi que l'étude généalogique (Décès d'un seul frère à j5 de vie dans un tableau de DRNN et qui avait des pterygiums au niveau de cuisse et jambe).</p>	<p>Le syndrome d'Escobar se transmet selon un mode autosomique récessif [103], par conséquent, il y a un risque de récurrence de 25% lors des grossesses ultérieures.</p>	<p>La prise en charge est symptomatique et multidisciplinaire. Elle inclut un suivi orthopédique, psychoéducatif, et rééducation psychomotrice.</p> <p>Notre patiente a bénéficié d'un bilan malformatif, de même un suivi régulier a été recommandé.</p>
<p>12) Le syndrome de Nager</p>	<p>Le syndrome de Nager, aussi connu sous le nom de dysostose acro-faciale de Nager est une malformation congénitale caractérisée par une dysostose mandibulo-faciale (hypoplasie malaire, micrognathie, malformations de l'oreille externe) et des anomalies pré-axiales variées des membres[104,105].</p> <p>Le diagnostic du syndrome de Nager repose sur l'examen clinique et radiologique [104].</p> <p>Concernant notre cas, nous avons retenu ce diagnostic devant la dysmorphie faciale et les anomalies des extrémités caractéristiques, ce diagnostic a été conforté par les données de la TDM des rochers.</p>	<p>Le syndrome de Nager est suspecté d'être hétérogène sur le plan génétique avec un mode de transmission autosomique dominant confirmé. Cependant, une transmission autosomique récessive est suspectée[104].</p> <p>Concernant notre cas, une étude moléculaire des gènes étant recommandée, mais le nourrisson est décédé avant de faire le bilan, donc le risque de récurrence dans la fratrie reste variable de 0 à 25%.</p>	<p>Une chirurgie peut être envisagée pour réparer les fentes, traiter la micrognathie sévère et la dysfonction articulaire temporo-mandibulaire. Des aides auditives peuvent être proposées. Le trouble du langage et phonologique doit être prise en charge par une orthophonie spécifique dès son diagnostic [104].</p> <p>Le nourrisson est décédé à j30 de vie.</p>

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>13) Le syndrome de Malpuech</p>	<p>Le syndrome de Malpuech est un syndrome rare associant une dysmorphie faciale (une fente labio-palatine, un hypertélorisme, un ptosis, une hypoplasie malaire et un aplatissement de pointe du nez), des anomalies urogénitales et un retard de croissance [106,107].</p> <p>Concernant notre patiente, la dysmorphie faciale caractéristique nous a permis de retenir le diagnostic de syndrome de Malpuech.</p>	<p>Cette affection semble de transmission autosomique récessive avec un risque de récurrence dans la fratrie de l'ordre de 25%[106], c'est le cas de notre patiente. Néanmoins, ce mode de transmission ne peut être exclusif étant donné le nombre réduit de cas rapportés dans la littérature [106,107].</p> <p>Le gène responsable de cette pathologie n'a pas encore été identifié. Par conséquent le diagnostic anténatal moléculaire est non disponible actuellement. Néanmoins, il est possible par examen échographique[106,107],</p>	<p>La prise en charge est multidisciplinaire. En effet, l'appareillage des troubles de l'audition doit être précoce .de même, un traitement chirurgical de la fente labio-palatine doit être envisagé précocement.</p> <p>La patiente à été adressée au service de chirurgie pédiatrique pour la prise en charge de sa fente labio-palatine.</p> <p>nous avons proposé chez cette famille un suivi échographique régulier lors des grossesses ultérieures.</p>
<p>14) La dysplasie cranio-fronto-nasale</p>	<p>La dysplasie cranio-fronto-nasale est une maladie liée à l'X très rare, caractérisée par une dysplasie frontonasale (hypertélorisme, nez plat et large avec une rainure verticale sur le haut du nez), une craniosynostose coronale avec brachycéphalie et bosse frontale, des ongles striés, un déficit intellectuel et des anomalies du squelette et des tissus mous [108].</p> <p>Pour notre patient, nous avons retenu le diagnostic de dysplasie cranio-fronto-nasale devant la dysmorphie faciale (Hypertélorisme, brachycéphalie, bosse frontale, nez bifide et plat) et le déficit intellectuel, ainsi que les données de la TDM cérébrale qui a objectivé une agénésie du corps calleux.</p>	<p>La dysplasie cranio-fronto-nasale est une maladie liée à l'X .si la mère est conductrice obligatoire le risque de récurrence est de 50% chez les frères, par contre, si il s'agit d'un cas sporadique par néomutation, le conseil génétique sera dans ce cas rassurant pour la fratrie [108].</p> <p>Concernant notre patient, les parents ont refusé de faire l'étude moléculaire parce qu'ils ne veulent pas avoir un autre enfant. Sachant qu'un risque de 50% de récurrence chez les frères de ce patient ne peut pas être exclu.</p>	<p>Le traitement de la cranio-synostose repose sur une intervention chirurgicale en plusieurs temps, une correction des malformations faciales est recommandée.</p> <p>Le patient à été adressé au service de chirurgie maxillo-faciale pour une éventuelle prise en charge.</p>

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>15) Le syndrome d'Apert</p>	<p>Le syndrome d'Apert est une acrocéphalosyndactylie faisant partie des sténoses crânio-faciales en rapport avec une fermeture précoce des sutures crâniennes et des altérations de la face [109,110].</p> <p>Ce syndrome comporte une dysmorphie crânio-faciale, caractérisée par une brachycéphalie associée à des syndactylies osseuses et/ou membranaires des mains et des pieds [110].</p> <p>Pour notre cas, la dysmorphie faciale et l'anomalie des extrémités nous a permis de retenir le syndrome d'Apert d'emblé, ainsi que les données de radiographie standards (syndactylie osseuse bilatérale des mains) qui ont conforté ce diagnostic.</p>	<p>Le syndrome d'Apert est transmis sur un mode autosomique dominant, mais des cas sporadiques par néomutation existent [109,110]. Concernant notre patiente, les parents sont sains donc, il s'agit d'une néomutation et par conséquent le conseil génétique est rassurant pour les grossesses ultérieures sauf en cas mosaïcisme gonadique.</p>	<p>La prise en charge nécessite une collaboration pluridisciplinaire afin d'établir un calendrier thérapeutique qui tiendra compte des différentes anomalies observées. La priorité est de lutter contre l'hypertension intracrânienne [109,110].</p> <p>Notre patiente a été adressée au service de neurochirurgie et de chirurgie pédiatrique et pour la prise en charge de différentes malformations.</p>
<p>16) Le syndrome d'arthrogrypose distale</p>	<p>Le syndrome d'arthrogrypose distale est un syndrome rare caractérisé par des contractures des articulations distales des membres, un visage triangulaire, des fentes palpébrales tombantes, et une petite bouche avec un palais ogival [111].</p> <p>Le diagnostic repose sur des critères cliniques. Pour notre patiente nous avons retenu ce diagnostic devant la dysmorphie faciale caractéristique et les anomalies de l'extrémité.</p>	<p>D'après l'étude généalogique, il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive. Par conséquent, il y a un risque de récurrence de 25% lors des grossesses ultérieures des parents de cette patiente.</p>	<p>Il n'y a pas de traitement spécifique au syndrome d'arthrogrypose distale. Cependant, cette patiente doit bénéficier d'un traitement rapide avec des séances d'ergothérapie et de physiothérapie, des immobilisations sérieuses, et/ou d'une chirurgie si nécessaire.</p>

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>17) Le syndrome de Kabuki</p>	<p>Le syndrome de Kabuki comporte de multiples anomalies congénitales associant dysmorphie faciale caractéristique, anomalies squelettiques, déficit intellectuel léger ou modéré et retard de croissance postnatal.</p> <p>Les critères diagnostiques du syndrome de Kabuki ne sont pas établis. Le diagnostic repose sur 5 signes cardinaux: dysmorphie crânio-faciale, retard de croissance postnatal, anomalies squelettiques, persistance des coussins de type fœtal, déficit intellectuel. L'analyse moléculaire peut confirmer le diagnostic [112].</p> <p>Pour notre cas, nous avons retenu le diagnostic devant la dysmorphie faciale caractéristique.</p>	<p>Le syndrome de Kabuki est d'apparition généralement sporadique mais peut être transmis sur le mode autosomique dominant avec un risque de récurrence de 50%[112]. Concernant notre cas, d'après l'étude généalogique, il s'agit d'un cas sporadique donc le conseil génétique est rassurant pour les grossesses ultérieures des parents du malade.</p>	<p>Le traitement est surtout symptomatique, une surveillance annuelle de l'audition, de la vision et des dents est recommandée. Si les résultats immunologiques sont anormaux ou en cas d'infections récurrentes, une consultation d'immunologie doit être envisagée.</p> <p>Un suivi régulier a été instauré, ainsi qu'un bilan malformatif complet a été demandé.</p>
<p>18) Le syndrome de Fryns – Aftimos</p>	<p>Le syndrome de Fryns – Aftimos est une maladie génétique rare</p> <p>Le tableau clinique de Le syndrome de Fryns – Aftimos inclut une dysmorphie faciale caractéristique avec des anomalies oculaires (colobome de l'iris, microphthalmie, microcornée, ptosis bilatéral, hypertélorisme, épicanthus inverse, racine du nez large et aplatie), des malformations cérébrales (de type agyrie-pachyygyrie), un déficit intellectuel et un retard de croissance après la naissance, le diagnostic est clinique puisque jusqu'à l'heure actuelle aucun gène n'a été identifié pour ce syndrome de Fryns-Aftimos[113].</p> <p>Pour notre patient, nous avons retenu le diagnostic du syndrome de Fryns-Aftimos à l'aide de LDDDB qui nous a orienté à partir des caractéristiques de la dysmorphie faciale.</p>	<p>Le syndrome de Fryns-Aftimos est de transmission autosomique récessive, par conséquent, il a un risque de récurrence de 25% dans la fratrie [113].C'est le cas de notre patient.</p>	<p>La prise en charge doit être multidisciplinaire et inclut un suivi pédiatrique, ophtalmologique, et un soutien psychologique. C'est le cas pour notre patient.</p>

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>19) Le syndrome de Beckwith–Wiedemann</p>	<p>Le syndrome de Beckwith–Wiedemann est un syndrome génétique caractérisé par une croissance excessive, une prédisposition tumorale et des malformations congénitales[114].</p> <p>Il se manifeste par une macrosomie, hémihyperplasie, et macroglossie. D'autres signes sont caractéristiques à type omphalocèle, hernie ombilicale, diastasis des droites, tumeurs embryonnaires, plis auriculaires antérieurs et fistules hélicéennes postérieures, nevus flammeus (ou autres malformations vasculaires), viscéromégalie abdominale, cytomégalie corticosurrénalienne foetale (pathognomonique), malformations rénales et rarement une fente palatine et des malformations cardiaques. Le diagnostic repose en général sur la présence d'au moins 3 signes cliniques caractéristiques, mais une tumeur embryonnaire peut se développer en cas de manifestations "mineures". L'analyse moléculaire positive confirme le diagnostic mais sa négativité ne l'infirmes pas [114].</p> <p>Pour notre cas, nous avons retenu ce diagnostic devant : la macrosomie, la macroglossie, l'indentation de l'oreille, l'omphalocèle, la cardiopathie et l'hypoglycémie à la naissance.</p>	<p>Le syndrome de Beckwith–Wiedemann est souvent sporadique (85% des cas), sachant qu'une transmission familiale est décrite (15%) [114].</p> <p>Concernant notre cas, le conseil génétique n'a pas été fait car le diagnostic moléculaire n'a pas été réalisé par manque de moyens familiaux.</p>	<p>La prise en charge implique des stratégies médicales palliatives, chirurgicales, La surveillance tumorale doit être régulière.</p> <p>Un suivi régulier a été instauré chez notre patiente pour un dépistage précoce des tumeurs (les tumeurs embryonnaires) [114].</p>
<p>20) Le syndrome de Turner</p>	<p>Le syndrome de Turner est une maladie chromosomique liée à l'absence complète ou partielle d'un chromosome X, C'est la seule monosomie viable [115].</p> <p>Le tableau clinique est très hétérogène selon l'aspect cytogénétique et la dysmorphie souvent modérée, voire absente. Dans tous les cas, il existe un retard statural. Une insuffisance ovarienne à début variable est fréquente en fonction de l'anomalie chromosomique [115].</p> <p>Pour notre cas, nous avons suspecté le syndrome de Turner devant la dysmorphie et le retard statural, par la suite nous avons effectué un caryotype standard et qui a confirmé le diagnostic (absence totale du chromosome X).</p>	<p>Le conseil génétique est rassurant pour la fratrie puisque qu'il s'agit d'une anomalie de nombre.</p>	<p>Le traitement par l'hormone de croissance à un âge précoce a permis d'améliorer le pronostic final du retard statural, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce. Ainsi que l'administration des oestrogéniques à l'âge de 12 ans a permis d'induire la puberté [129]. à l'âge adulte, la présence d'une stérilité peut avoir un effet négatif sur la qualité de vie, un soutien psychologique est recommandé dans ce cas [115].</p> <p>Notre patiente a été adressée chez le pédiatre pour prise en charge globale. de même un bilan malformatif a été demandé.</p>

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>21) La trisomie 13 libre et homogène</p>	<p>La trisomie 13 également nommée le syndrome de Patau est une anomalie chromosomique due à la présence d'un chromosome 13 supplémentaire[116,117].</p> <p>La trisomie 13 est caractérisée par l'association des malformations cérébrales (holoporencephalie), de dysmorphie faciale, d'anomalies oculaires, de polydactylie postaxiale, de malformations viscérales et d'un retard psychomoteur très sévère[116,117].</p> <p>Concernant l'observation 21, nous avons suspecté la trisomie 13 devant la dysmorphie typique, et pour confirmer ce diagnostic nous avons effectué un caryotype standard qui a mis en évidence une trisomie 13 libre et homogène.</p>	<p>Le conseil génétique est rassurant en cas de trisomie libre homogène ou en mosaïque en tenant compte de l'âge de la mère [116,117].</p> <p>Concernant le cas de l'observation 2, la mère est âgée de 38 ans, par conséquent, par conséquent le diagnostic prénatal est proposé chez le couple de ce nouveau né lors des grossesses ultérieures.</p>	<p>La trisomie 13 est très sévère ; la moitié des enfants décèdent le premier mois et 90% avant 1 an de complications cardiaques, rénales ou neurologiques. Le nouveau né de l'observation 21 est décédé à j 45 de vie avant de faire les bilans polymalformatifs.</p> <p>Une survie prolongée (parfois jusqu'à l'âge adulte) est toutefois possible, en particulier en cas de mosaïcisme, de trisomie partielle et s'il n'y a pas de malformation cérébrale majeure [117].</p>
<p>22) La trisomie 13 par translocation réciproque déséquilibrée</p>	<p>Concernant l'observation 22, la patiente n'avait pas un tableau caractéristique, nous avons réalisé un caryotype standard devant la dysmorphie, le retard psychomoteur et qui a été en faveur d'une trisomie 13 par translocation réciproque déséquilibrée t(13 ;18).</p>	<p>Si la trisomie est due à une translocation e, il faut réaliser le caryotype des parents[116,117], c'est le cas de l'observation 22, le caryotype des parents a été réaliser qui a noté une translocation (13 ;18) équilibré chez le père, donc, il y'a un risque de récurrence dans la fratrie par malségrégation méiotique de la translocation parentale et par conséquent il faut conseiller un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures.</p>	<p>La patiente de l'observation 22 a bénéficié d'un bilan malformatif, ainsi qu'un suivi a été instauré, et nous avons l'adressé chez le pédiatre pour prise en charge.</p>

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>23) La trisomie 18 libre et homogène</p>	<p>La trisomie 18 est une anomalie chromosomique due à la présence d'un chromosome 18 supplémentaire. La trisomie 18 est caractérisée par un retard de croissance, une dolichocéphalie, un visage caractéristique, des anomalies des membres et des malformations viscérales[118], Notre patient avait une dysmorphie faciale qui nous a permis d'évoquer la trisomie 18, par la suite, nous avons demandé un caryotype standard qui a mis en évidence une trisomie 18 libre et homogène.</p>	<p>La trisomie 18 libre homogène est accidentelle, avec un risque de récurrence faible en tenant compte de l'âge maternel [118]. Concernant notre cas la mère est âgée de 24 ans, par conséquent le conseil est rassurant pour les grossesses ultérieures, sachant que ce risque augmente avec l'âge de la mère.</p>	<p>La prise en charge médicale est limitée aux soins de support et de confort. Le pronostic de la trisomie 18 est très sévère : 90% des enfants décèdent avant 1 an de complications cardiaques, rénales, neurologiques ou de surinfection[118]. Ce nouveau né est décédé à j7 de vie avant de faire les bilans malformatifs.</p>
<p>24) Le syndrome de cri de chat</p>	<p>La maladie du cri du chat ou syndrome de la monosomie 5p est une pathologie chromosomique rare, le signe le plus caractéristique est le cri plaintif ressemblant au miaulement d'un chat à la naissance [119,120,121]. Le diagnostic est essentiellement clinique, notamment à la naissance, le cri ou miaulement spécifique, la dysmorphie avec en particulier la microcéphalie, puis le retard psychomoteur et le retard mental. L'hypotonie est constante. Le phénotype peut comprendre également des malformations: cardiaques, cérébrales, rénales, ou oculaires, et aussi des troubles de la coordination et du langage[119,120]. chez notre cas, il avait une dysmorphie faciale caractéristique, par la suite, nous avons refait l'anamnèse avec la famille et qui a noté un cri ressemble au miaulement d'un chat, ainsi que le visage arrondi à la naissance, et pour confirmer ce diagnostic nous avons demandé un caryotype standard.</p>	<p>La découverte d'une monosomie 5p impose la réalisation d'un caryotype des parents. Nous avons fait le caryotype des parents qui était normal ce qui nous a permis de rassurer le couple pour les grossesses ultérieures.</p>	<p>La prise en charge doit inclure un suivi régulier chez le pédiatre, l'orthophoniste, le psychomotricien, et le psychologue. Pour notre patient, un bilan malformatif a été demandé, ainsi qu'un suivi régulier à raison d'une fois par an a été instauré.</p>

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>25) La délétion (18)(q22)</p>	<p>La délétion 18q2 ou syndrome 18q- est une anomalie chromosomique en rapport avec une délétion du bras long d'un chromosome 18, elle se caractérise par une hypotonie à la naissance (constante et intense), un RCIU, une dysmorphie faciale caractéristique(bouche en carpe, des oreilles mal ourlées), un retard staturopondéral, et un retard mental[128].</p> <p>Notre patient a été adressé pour un retard mental, échec scolaire et un syndrome dysmorphique (fentes palpébrales antimangloides, narines antéversés, bouche en carpe, les oreilles mal ourlées et bas implantés, clindactylie des orteils), et qui avait comme antécédent un retard de croissance intra-utérin et hypotonie à la naissance.</p> <p>Devant le retard mental et le syndrome dysmorphique, nous avons demandé un caryotype standard, qui avait objectivé une délétion terminale de la bande 2 de la région 2 du bras long du chromosome 18.</p>	<p>Le caryotype des parents est normal, C'est une anomalie de novo, par conséquent, le conseil génétique est rassurant pour les grossesses ultérieures des parents de ce patient.</p>	<p>La prise en charge doit être multidisciplinaire incluant une consultation chez un pédiatre, orthodontiste, psychomotricien, orthophoniste, et psychologue.</p> <p>Notre patient a bénéficié d'un bilan malformatif, de même il a été adressé au service de pédiatrie pour prise en charge.</p>

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>26) La translocation complexe t(1 ;2 ;3 ;9 ;13)(q44 ;q32 .1 ;p? ;q21-22 ;q32)</p>	<p>Une translocation complexe est une aberration portant sur trois chromosomes ou plus. Elle est caractérisée par trois cassures ou plus sur des chromosomes différents[122].</p> <p>Notre patiente avait un retard psychomoteur, et un syndrome dysmorphique inclut la face, les extrémités, devant ce tableau clinique un caryotype constitutionnel a été indiqué et qui a mis en évidence une anomalie de structure type translocation complexe impliquant les chromosomes 1, 2, 3, 9 et 13. Par la suite le caryotype des parents a été réalisé pour savoir si c'est une anomalie héritée ou accidentelle. Le caryotype des parents s'est révélé sans anomalies. Donc il s'agit d'une translocation complexe déséquilibrée de novo.</p> <p>Une complémentation par étude cytogénétique moléculaire notamment par FISH sur métaphases par sonde peinture chromosomique des chromosomes impliqués est programmée afin de mieux analyser l'anomalie.</p>	<p>C'est une translocation complexe déséquilibrée de novo. par conséquent le conseil génétique est rassurant pour les grossesses ultérieures des parents de cette patiente.</p>	<p>La prise en charge doit se faire dans un cadre multidisciplinaire associant pédiatre, orthodontiste, psychomotricien, orthophoniste, psychologue.</p> <p>Un suivi régulier a été instauré chez cette patiente, de même un bilan malformatif a été demandé.</p>
<p>27) La délétion (2)(pter→q36)</p>	<p>La délétion 2q36, ou ostéodystrophie héréditaire d'Albright type III, est une anomalie chromosomique en rapport avec une délétion de la bande chromosomique 2q36 et qui se manifeste par trois signes cliniques majeurs : un retard du développement, des malformations squelettiques et une dysmorphie faciale[127].</p> <p>Notre patiente avait un retard staturo-pondéral, un retard psychomoteur, et un syndrome dysmorphique (figure 27b : front un peu saillant, lobule droit hypoplasique, narines antéversés, microstomie, lèvres fines, philtrum long et marqué, rétrognathisme, palais ogival, petites mains avec plis palmaire transverse unique), de même, elle a été opérée pour sténose hypertrophique de pylore à l'âge de 2 mois. Devant le retard psychomoteur et le syndrome dysmorphique, nous avons demandé un caryotype standard, qui était en faveur d'une délétion terminale du bras long d'un chromosome 2, le point de cassure est au niveau du 2q36.</p>	<p>Le caryotype des parents est normal, C'est une anomalie de novo et le conseil génétique est rassurant pour les grossesses ultérieures des parents de cette patiente.</p>	<p>Prise en charge doit se faire dans un cadre multidisciplinaire.</p> <p>Un suivi régulier a été instauré chez cette patiente, de même un bilan malformatif a été demandé.</p>

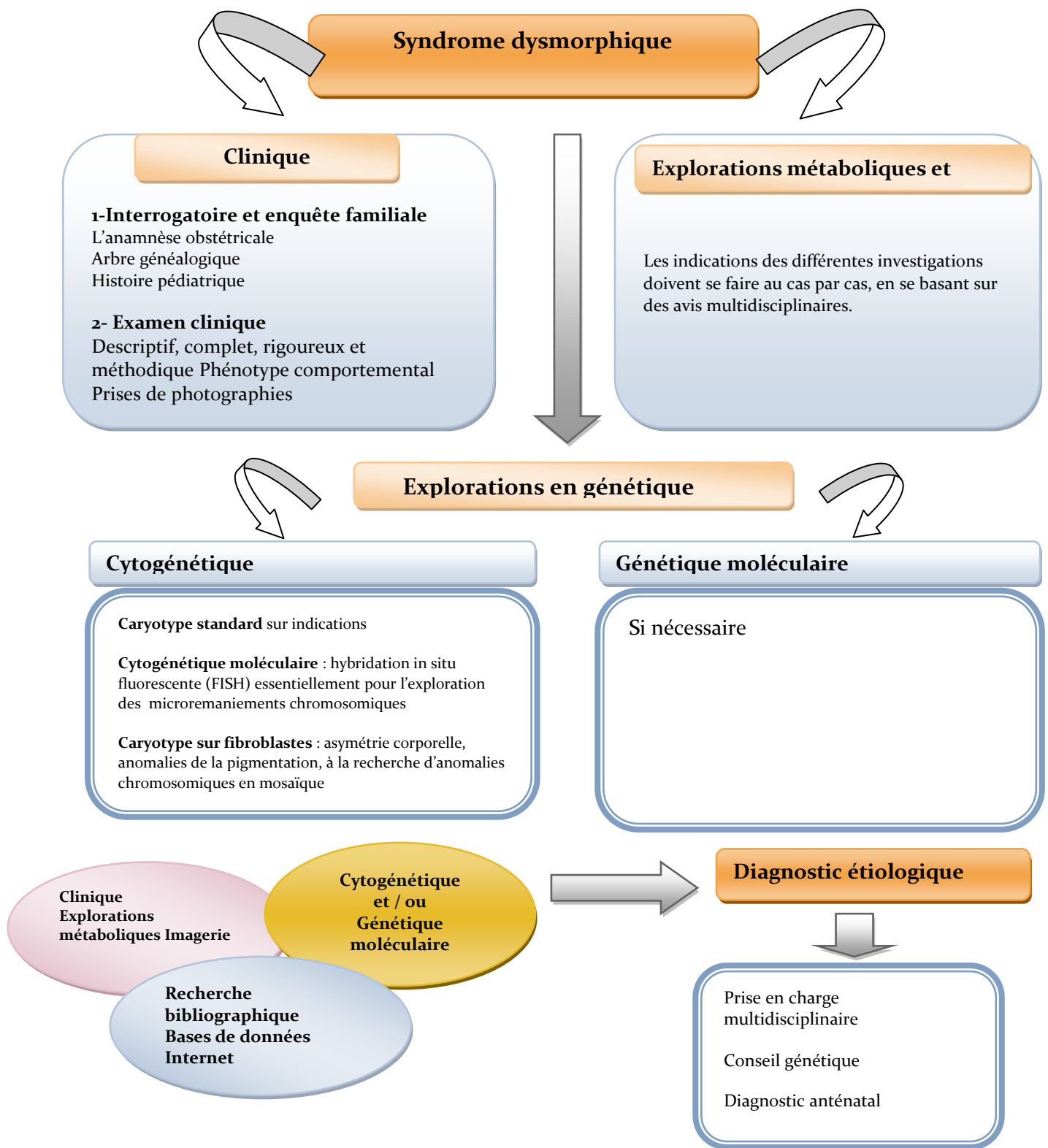
Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

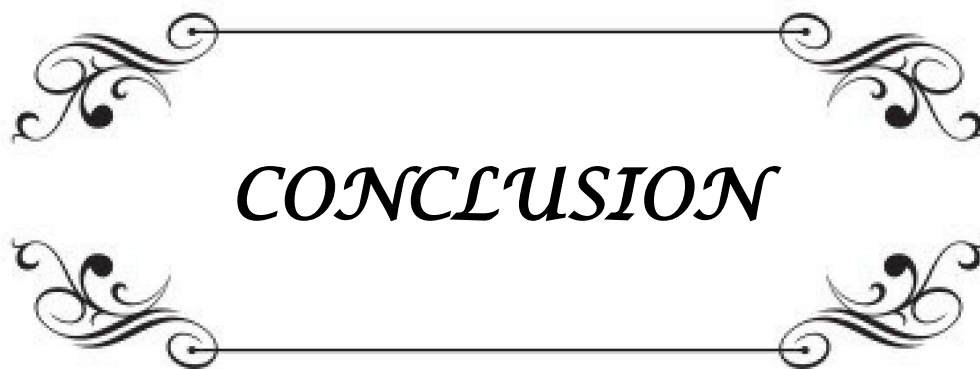
Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
<p>28) Le syndrome de Prader Willi</p>	<p>Le syndrome de Prader-Willi est une pathologie de l'empreinte parentale, qui se caractérise par un dysfonctionnement hypothalamohypophysaire secondaire à l'absence ou perte de la fonction de la région 15q11-q13 d'origine paternelle[124].</p> <p>Le syndrome de Prader willi se caractérise par une hypotonie majeure pendant la période néonatale et les deux premières années de vie. De l'enfance à l'âge adulte, les problèmes principaux sont l'apparition d'une hyperphagie avec le risque d'obésité morbide, retard pubertaire, des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement, voire des troubles psychiatriques majeurs[123,124].</p> <p>Notre patient présente une dysmorphie faciale, hypotonie à la naissance, obésité secondaire, retard psychomoteur et un phénotype comportemental caractéristique (accès de colère) faisant évoquer le syndrome de Prader-Willi, pour le confirmer, nous avons réalisé une méthylation PCR du locus SNRPN qu'a noté l'absence de contribution paternelle en position 15q11-q13 ce résultat confirme le diagnostic de syndrome Prader willi.</p>	<p>Afin d'évaluer le risque de récurrence il est important de terminer le mécanisme impliqué (délétion, disomie maternelle ou anomalie du centre de l'empreinte)[123].</p> <p>Les parents de ce patient ne veulent pas avoir d'autres enfants, par conséquent, le FISH (recherche de la délétion) et les marqueurs microsatellites (recherche de la DUP) pour préciser le mécanisme du syndrome de Prader-Willi n'ont pu effectuer.</p>	<p>Il est nécessaire de mettre en place une prise en charge globale et multidisciplinaire. Elle inclut une prise en charge nutritionnelle et endocrinienne (traitement hormonal pour le retard statural et pubertaire) et comportementale [123,124].</p> <p>Cet enfant a été adressé au diététicien, le psychomotricien et le neuropédiatre pour prise en charge, de même un bilan malformatif a été demandé.</p>

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Diagnostic retenu	Définition et diagnostic	Conseil génétique Diagnostic anténatal	prise en charge et évolution
29) Le syndrome de Williams et Beuren	<p>Le syndrome de Williams est une maladie chromosomique monosomique liée à une microdéletion du chromosome 7. Il se caractérise par une anomalie du développement qui associe malformation cardiaque (sténose aortique supra- valvulaire le plus souvent) dans 75% des cas, retard psychomoteur, dysmorphie du visage évocatrice et profil cognitif et comportemental spécifique [125].</p> <p>Pour notre patient, nous avons évoqué le syndrome de Williams devant la dysmorphie faciale caractéristique (visage d'elfe), le retard psychomoteur, le phénotype comportemental (enfant très sociable), ainsi que la présence de malformation cardiaque, par la suite, nous avons réalisé une étude cytogénétique moléculaire (FISH) et qui a montré la présence une microdéletion chromosomique située dans la région q11.23 d'un des chromosomes 7 en confirmant ce syndrome.</p>	<p>Le syndrome de Williams survenant la plupart du temps de façon sporadique [125].</p> <p>Les parents de ce patient sont indemnes, donc le conseil génétique est rassurant pour les grossesses ultérieures de ce couple.</p>	<p>Les malformations cardiaques nécessitent une surveillance régulière ainsi qu'une prise en charge spécifique. Notre patient a bénéficié d'un bilan malformatif, et nous avons l'adressé au neuropédiatre, et le pédiatre pour prise en charge, de même une scolarisation spécifique est recommandée chez ce patient.</p>
30) Le syndrome de Treacher collins	<p>Le syndrome de Treacher collins ou syndrome de Franceschetti klein est une anomalie génétique du développement crânio-facial caractérisée par une dysplasie oto-mandibulaire bilatérale. Sur le plan clinique, ce syndrome inclut une dysmorphie crânio-faciale caractéristique associée à une surdité et une malformation du conduit auditif externe.</p> <p>Le diagnostic clinique repose sur des critères cliniques (dysmorphie et surdité de transmission) . Par ailleurs, la confirmation se fait par l'étude moléculaire du gène <i>TCOF1</i> [126] .</p> <p>Chez notre patient, nous avons évoqué le syndrome de Treacher collins devant la dysmorphie faciale et la surdité de transmission, et pour le confirmer nous avons réalisé une étude moléculaire du gène <i>TCOF1</i> (le gène le plus fréquemment impliqué) qui a objectivé la présence de la mutation p.Arg660x à l'état hétérozygote chez le patient et sa mère.</p>	<p>Ce syndrome est de transmission autosomique dominante avec une pénétrance de 90% et une expression très variable de la symptomatologie, le risque de récurrence pour les grossesses ultérieures et le risque de transmission de la mutation à la descendance d'un individu atteint est de 50%, sachant qu'il existe des cas sporadique dont le conseil génétique est rassurant [126]</p> <p>Pour notre cas, il s'agit d'un cas familial avec un risque de récurrence de 50% pour les grossesses ultérieures et aussi un risque de transmission de maladie à la descendance de 50%. Le diagnostic anténatal est recommandé chez cette famille, mais malheureusement la famille est perdue de vue, on n'a même pas pu leur rendre le résultat de l'étude moléculaire.</p>	<p>Le traitement est exclusivement symptomatique, inclut l'appareillage précoce des trouble de l'audition, de même la chirurgie plastique peut s'avérer utile [126].</p> <p>Pour ce patient, la famille est perdue de vue et non joignable.</p>

VIII. Arbre décisionnel : [85]



A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "CONCLUSION" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

CONCLUSION

La dysmorphologie est une spécialité visuelle qui nécessite une grande expérience pour avancer une hypothèse diagnostique. Face à un enfant dysmorphique, le premier souci est de préciser l'étiologie chromosomique, génique ou multifactorielle. La détermination du diagnostic étiologique permet d'instaurer une prise en charge adaptée et de prodiguer un conseil génétique adéquat. De même un diagnostic anténatal peut être proposé aux couples qui le souhaitent.

Cette série de cas concernant 30 patients présentant un syndrome dysmorphique a permis de conclure que:

- Le rôle du généticien est capital pour l'aide au diagnostic clinique, particulièrement pour les syndromes dysmorphiques dont le diagnostic étiologique est retenu à l'étape clinique.
- L'apport de l'examen dysmorphique pour orienter les explorations cytogénétiques et moléculaires à fin de retenir un diagnostic étiologique, prodiguer un conseil génétique, ainsi que la réalisation d'un diagnostic prénatal.
- l'approche de l'enfant dysmorphique qui se veut essentiellement multidisciplinaire, prend en compte une approche médicale pluridisciplinaire, psychologique, et sociale.

Il serait beaucoup plus intéressant de compléter ce travail par une étude épidémiologique pour recenser tous les syndromes dysmorphiques adressés au service de génétique et pour estimer le pourcentage des patients ayant un diagnostic étiologique confirmé à l'aide de la plateforme actuelle.

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "ANNEXES" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

ANNEXES

Fiche d'exploitation :

CHU Mohammed VI de Marrakech

Service de Génétique

Intitulé de la thèse : Approche de l'enfant dysmorphique

Date :

A. Identité :

- N dossier adressé par : secteur privé
secteur public
- Sexe phénotypique : F M
- Origine :
- Adresse :
- Age :
- résidence :
- téléphone :
- niveau socio-économique : bas moyen élevé

B. Motif de consultation :

C. Antécédents :

- Consanguinité : non oui
- Âge des parents la mère ... le père ...
- Pathologie maternelle :
 - HTA non oui
 - Diabète non oui
 - Epilepsie non oui
 - autre :.....
- Cas similaire dans la famille : non oui
- ATCD de fausses-couches spontanées : non oui
- Histoire de la grossesse :
 - Suivi de grossesse : non suivi bien suivi
 - Exposition aux produits chimiques non oui
 - Mode de fécondation : naturelle FIV
 - Exposition aux radiations non oui
 - Infection pdt la grossesse : non oui
 - Examens prénataux normaux anormaux
 - Prises de toxiques : non oui
 - Accouchement : VB sans incident avec incident
 - Césarienne pour ...
 - prise médicamenteuse : non oui
- Période néonatale : Poids : ... Taille : ... PC : ...
 - Hypotonie non oui
- Notion d'infections à répétition : non oui

D. L'examen clinique :

➤ **Examen général :**

- * Poids : ... taille : ... PC : ...
- * Dvpt psychomoteur : normal retardé
- * Comportement phénotypique normal anormal
- * Retard mental : non oui
- * Troubles du sommeil non oui
- * Déficit d'attention : non oui
- * Niveau intellectuel ...

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

➤ Examen de la région cranio-faciale :

•Le crâne : symétrique asymétrique normocranie macrocranie microcranie
Brachycéphalie dolichocéphalie trigonacéphalie scaphocéphalie
.fontanelles ouvertes fermées autre ...

•Les cheveux :

normaux hypertrichose hypotrichose alopecie autre ...

•Examen de la face :

▪ Généralité de visage :

allongée large étroite Ovale ronde triangulaire autre ...

▪ Etage supérieur :

le front : normal fuyant bombé autre ...

▪ Etage moyen :

La région oculaire :

Les sourcils : normaux hauts bas épais synophrys

Ecartement entre les yeux : normal hypertélorisme hypotélorisme

Les fentes palpébrales : transversales

obliques en bas et en dehors obliques en haut et en dehors

Blepharophimosis épicanthus telecanthus autre ...

Les paupières : ptosis proptosis autre ...

Iris : normal colobome hétérochromie irienne autre...

Sclère : normal bleuâtre télangiectasie autre...

Globe : normal microphthalmie anophtalmie autre...

buphtalmie mégalocornie autre...

Les oreilles : implantation : normale basse haute

Taille : normale macrotie microtie

Orientation : normale postérieur antérieur

Condylome préauriculaire fistule préauriculaire autre ...

Le nez :

Racine de nez: normale hypertrophie ensellure nasale autre...

Columelle : normale fine épaisse déviée autre...

Les narines : normales antéversées hypoplasiques autre...

La pointe : normale bifide autre ...

Philtrum : normal long court

effacé retroussé autre ...

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

▪ **étage inférieur :**

La bouche : l'extérieur normale macrostomie microstomie
fente labiale médiane fente labiale latérale
l'intérieur fente palatine Hyperplasie gingivale langue bifide
Anomalie d'implantation dentaire autre ...

Le menton : rétrognathie, prognathie

➤ **Examen de Thorax et cou :**

Cou : normal pterygium colli fistule autre ...

Thorax : large étroit pectus excavatum pectus carinatum autre ...

➤ **Examen des extrémités :**

Les mains :

Anomalie de nombre : normal hexadactylie oligodactylie autre ...

Anomalie de forme : normal camptodactylie clinodactylie syndactylie autre ...

Les pieds :

Anomalie de nombre normal hexadactylie oligodactylie autre

Anomalie de forme : normal camptodactylie clinodactylie syndactylie autre ...

➤ **Examen des organes génitaux et l'anus :**

Normal micropénis virilisation autre...

➤ **Autres signes cliniques :**

.....
E. Malformations associés : non oui type...

F. Arbre généalogique :

G. Explorations :

➤ **Explorations en génétique médicale :**

• **Cytogénétique**

Caryotype standard : non oui normal anormal résultat

Cytogénétique moléculaire: non oui normal anormal résultat ...

• **Génétique moléculaire :** non oui normal anormal résultat ...

➤ **Explorations métaboliques:** non oui normal anormal résultat ...

➤ **Explorations radiologiques:** non oui normal anormal résultat ...

Radiologie standard non oui normal anormal résultat ...

Echographie non oui normal anormal résultat ...

TDM non oui normal anormal résultat...

IRM non oui normal anormal résultat ...

H. le diagnostic retenu

.....
I. La base de diagnostic :

Approche de l'enfant dysmorphique (à propos de 30 cas)

Clinique chromosomique moléculaire

J. **Conseil génétique :**

.....

K. **Prise en charge :**

.....



RESUMES

RESUME

La dysmorphologie est l'étude du développement humain anormal avec un intérêt particulier pour les syndromes rares s'accompagnant de malformations ou d'anomalies morphologiques. La pathologie malformative est un problème de santé publique qui concerne 3% des naissances, et un tiers des hospitalisations en pédiatrie. L'objectif de notre étude est de présenter la démarche diagnostique en dysmorphologie, préciser l'intérêt de la consultation de génétique pour le diagnostic des maladies génétiques, l'élaboration d'un conseil génétique adéquat ainsi que la proposition d'un diagnostic anténatal. Il s'agissait d'une série descriptive rétrospective de 30 cas étalée sur 2 ans (février 2013 – février 2015) et qui s'est intéressée aux patients adressés pour un syndrome dysmorphique ayant un diagnostic étiologique confirmé, colligés lors de la consultation de génétique au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech. L'analyse des données de cette série a noté que la majorité des diagnostics étiologiques (19 cas) sont retenus d'emblé cliniquement sans recours aux examens complémentaires, à l'inverse, pour les autres diagnostics étiologiques (11 cas) le recours à des examens de nature génique était indispensable pour confirmer leur diagnostic étiologique : soit par la cytogénétique conventionnelle (ou le caryotype) (8 cas), soit par la cytogénétique moléculaire (ou FISH) (1 cas), soit par la biologie moléculaire (ou PCR) (2 cas), ce qui nous a permis d'élaborer un conseil génétique adéquat ainsi qu'une prise en charge multidisciplinaire spécifique à chaque patient.

En somme, notre travail met l'accent sur l'intérêt de l'examen dysmorphologique et la consultation de génétique dans le diagnostic étiologique des maladies dysmorphiques ainsi que l'élaboration d'un conseil génétique en permettant par la suite une prise en charge multidisciplinaire spécifique et globale.

ABSTRACT

The dysmorphology is the study of abnormal human development with particular interest for rare syndromes accompanied by malformations or morphological abnormalities. The malformation disease is a public health problem for 3% of all births, and a third of pediatric hospital admissions. The objective of our study is to present the diagnostic process in dysmorphology, specify the interest of genetic counseling for the diagnosis of genetic diseases, develop an adequate genetic counseling and the proposal of a prenatal diagnosis. It was a retrospective descriptive serie of 30 cases spread over 2 years (February 2013 – February 2015) and became interested in patients referred for dysmorphic syndrome with a confirmed etiologic diagnosis, recruited from genetic counseling to University Hospital Mohammed VI in Marrakech. In this serie. we found that the majority of etiologic diagnoses (19 cases) are chosen without recourse to additional examinations, in contrast to other etiologic diagnoses (11 cases) the use of genetics examinations was needed to confirm their etiologic diagnosis: either by conventional cytogenetic (or caryotype) (8 cases) or by molecular cytogenetic (or FISH) (1 case) or by molecular biological (or PCR) (2 cases). This allowed us to develop an appropriate genetic counseling as well as taking specific multidisciplinary care to each patient.

In sum, our work focuses on the interests of dysmorphology examination and genetic counseling in the etiologic diagnosis of dysmorphic diseases and the development of genetic counseling allowing subsequently a specific and comprehensive multidisciplinary approach.

ملخص

الديسموغفولجيا هي دراسة التكوين البشري الغير عادي مع إعطاء أهمية خاصة للمتلازمات النادرة المصحوبة بتشوهات أو عيوب خلقية . إذ تعتبر الأمراض التشوهية مشكلة من مشاكل الصحة العمومية حيث تخص 3 ٪ من نسبة الولادات وثلاث حالات الاستشفاء بمصالح طب الأطفال . الهدف من دراستنا هو تقديم منهجية التشخيص في علم الديسموغفولجيا، تحديد أهمية الاستشارة الوراثية في تشخيص الأمراض الوراثية في تقديم النصيحة الوراثية المناسبة، واقتراح التشخيص ما قبل الولادة. هذه الدراسة الوصفية الإستعدادية عبارة عن مجموعة حالات مكونة من 30 حالة مرضية في مدة سنتين (فبراير 2013 إلى فبراير 2015) ولقد أجريت هذه الدراسة على المرضى الذين يعانون من متلازمات تشوهية مع تشخيص سببي مؤكد للمتلازمة. هؤلاء المرضى تم معاينتهم خلال الاستشارة الوراثية بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش. تحليل البيانات أظهر النتائج التالية : أن معظم التشخيصات المرضية (19 حالة) تم التوصل إليها بالفحص السريري دون اللجوء إلى فحوصات إضافية، على خلاف التشخيصات الأخرى (11 حالة) كان من الضروري اللجوء إلى فحوصات مكملة (فحص المادة الوراثية) من أجل تأكيد التشخيص السببي للمتلازمات التشوهية: إما عن طريق علم الوراثة الخلوية التقليدية (أو الخريطة الصبغية) (8 حالات)، أو علم الوراثة الخلوية الجزيئية FISH (حالة واحدة)، أو علم البيولوجيا الجزيئية (حالتين). هذا التشخيص السببي المؤكد للمتلازمات التشوهية سمح لنا بإعطاء نصيحة وراثية مناسبة، وكذلك إقتراح رعاية محددة متعددة التخصصات لكل مريض.

هذه الدراسة تسلط الضوء هذا على أهمية الفحص ديسموغفولوجي والاستشارة الوراثية في التشخيص السببي للأمراض التشوهية وتقديم النصيحة الوراثية المناسبة مما يسمح لنا بعد ذلك باقتراح رعاية خاصة متعدد التخصصات.



BIBLIOGRAPHIE

1. V.Cornier-Daire.

Approche clinique de l'enfant dysmorphique Arch PÉdiatr 2001 ; 8 Suppl 2 : 382-4.

2. D.Lacombe.

Dysmorphologie et gènes du développement Médecine/Sciences 1996 ; 12 : 825-30

3. T. Shojaei D. Lacombe, S. Lyonnet, j. Amiel], N. Philip .

Approche clinique de l'enfant dysmorphique J Pédiatrie Puériculture 1999 ; 12 : 75-80 © ELsevier, Paris

4. D.Lacombe ,N.Philip .

Syndromes dysmorphiques

5. William J. Larsen .

Embryologie Humaine (Third Edition) 2003

6. *Cours d'embryologie en ligne à l'usage des étudiants et étudiantes en médecine.*

Développé par les Universités de Fribourg, Lausanne et Berne (Suisse) sous l'égide du Campus Virtuel Suisse. Disponible sur <http://www.embryology.ch/francais/kchromaber/abweichende02.html>

7. Smith DW.

An approach to clinical dysmorphology J Pediatr 1966 ; 88 : 99

8. P. Dechelotte, A.L. Delezoïde .

Pathologie du développement – Malformations congénitales (chapitre 5) C@mpus d'Anatomie Pathologie 2005.

9. N. Philip E. Quarello G. Gorincour, S. Sigaudy .

Approche de la dysmorphologie foetale in utero Gynécologie Obstétrique & Fertilité 38 (2010) 677-685.

10. S.F.Smithson ,R.M.Winter

Diagnosis in dysmorphology Clues from the skin British Journal of Dermatology 2004; 151: 953-960]

11. H M Kingston

Dysmorphology and teratogenesis ABC of Clinical Genetics .BrMedJ 1989;298:1239-40 1989

12. A.Queißer–Luft, J.Spranger

Congenital Malformations Dtsch Arztebl 2006;103(38) : A 2464–71.

13. Marie–Odile Rethoré

*Les maladies humaines par aberrations chromosomiques, autosomiques
Bull. Acad. Natle Chir. Dent., 2001, 45–3*

14. D.C.Carnegie .

*Developmental stages in human embryos Institution of Washington. O'Rahilly and Müller F.
1987*

15. KL.Moore

*The Developing Human: Clinically Oriented Embryology Philadelphia, USA: W.B Saunders
Company, 1973 61(196) .*

16. Alasdair G.W.

*Hunter Medical genetics: The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs CMAJ
2002; 167:367–372*

17. JE.Dimmick ,DK.Kalousek

Developmental pathology of embryo and fetus Philadelphia. JB: Lippincott 1992; Chap. 5132

18. S .Ayme, H. Mendizabal

*Généralités sur les malformations congénitales In:Ayme S, ed. Le réseau de tératovigilance
des Bouches du Rhône : dix ans de surveillance (1984–1994). Marseille, France: Le conseil
général des Bouches du Rhône, 1997; 9–22.*

19. M. Seller

*Genetic causes of congenital anomalies and their interaction with environmental Factors In:
Eurocat, ed. Eurocat Special Report The environmental causes of congenitales anomalies: a
review of the literature. Dublin: Eurocat, 2004; 7–29.*

20. RL.Brent, DA. Beckman.

Environmental teratogens Bull N Y Acad Med 1990;66:123–163.

21. RL. Brent

Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors Pediatrics 2004;113:957.

22. B .Khoshnood, MH.Bouvier-Colle, H .Leridon,B.Blondel

Impact of advanced maternal age on fecundity and women's and children's health J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008;37:733-747.

23. GM .Savva, Walker K, Morris JK.

The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome) Prenat Diagn 2010;30:57-64.

24. Bayeux-Dunglas M, Caron V, Le Bâcle C.

Risques biologiques. In: d'expert A, ed. Grossesse et travail Quels sont les risques pour l'enfant à naître ? Paris:INRS, 2010; 325-389.

25. Lyall EG, Blott M, de Ruiter A, Hawkins D, Mercy D, Mitchla Z, Newell ML, O'Shea S, Smith JR, Sunderland J, Webb R, Taylor GP.

J; HIV Med. 2001 Oct;2(4):314-34

26. Zatsepin I, Verger P, Robert-Gnansia E, et al.

Down syndrome time-clustering in January 1987 in Belarus: link with the Chernobyl accident? Reprod Toxicol 2007; 24:289-295.

27. Giavini E.

Testing for teratogenicity: the current situation in Europe: EUROCAT,2007.

28. Robert E.

Environmental causes of congenital anomalies : maternal epilepsy and antiepileptics In: Eurocat, ed. Eurocat Special Report The environmental causes of congenitales anomalies : a review of the literature. Dublin: Eurocat,2004; 98-104.

29. .Dravet C, Julian C, Legras C, et al.

Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: a French prospective cohort study Neurology 1992; 42:75-82.

30. Wyszynski DF, Beaty TH.

Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts Teratology 1996; 53:309-317.

31. Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al.

Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations .N Engl J Med 2010;362:2185–2193.

32. Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, Kiemeneij LA, de Gier RP, Roeleveld N.

Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol?Hum Reprod 2006;21:666–669.

33. Garne E.

*Environmental causes of congenital anomalies : maternal diabetes.
In: Eurocat, ed. Eurocat Special Report The environmental causes of congenital anomalies: a review of the literature. Dublin: Eurocat, 2004; 94–97.*

34. Loffredo CA.

Epidemiology of cardiovascular malformations: prevalence and risk factors Am J Med Genet 2000; 97:319–325.

35. Dolk H.

Epidemiological evidence regarding environmental causes of congenital anomalies: international issues.In: Eurocat, ed. Eurocat Special Report The environmental causes of congenital anomalies: a review of the literature. Dublin: Eurocat, 2004; 30–48.

36. Caton AR, Bell EM, Druschel CM, et al.

Anti-hypertensive medication use during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations Hypertension 2009;54:63–70.

37. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA.

Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects:current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics Circulation 2007;115:2995–3014.

38. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al.

Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors N Engl J Med 2006;354:2443–2451.

39. Scialli AR, Lione A.

ACE inhibitors and major congenital malformations N Engl J Med 2006; 355:1280; author reply 1281.

40. Sealey JE, Itskovitz-Eldor J.

ACE inhibitors and major congenital malformations N Engl J Med 2006; 355:1280-1281; author reply 1281.

41. Little J. Smoking.

In: Eurocat, ed. Eurocat Special Report The environmental causes of congenital anomalies: a review of the literature. Dublin: Eurocat.

42. Romitti PA, Lidral AC, Munger RG, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC.

Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts Teratology 1999;59:39-50.

43. Lorente C, Cordier S, Goujard J, et al.

Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group Am J Public Health 2000;90:415-419.2002; 83-88.

44. Kallen K.

Maternal smoking and orofacial clefts Cleft Palate Craniofac J 1997;34:11-16.

45. Little J, Cardy A, Arslan MT, Gilmour M, Mossey PA.

Smoking and orofacial clefts: a United Kingdom-based case-control study Cleft Palate Craniofac J 2004;41:381-386.

46. Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH, Skakkebaek NE, Toppari J, Main KM.

Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study PLoS One 2008;3:e3051.

47. Kallen K.

Maternal smoking and urinary organ malformations Int J Epidemiol 1997;26:571-574.

48. Jensen MS, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP, Olsen J.

Cryptorchidism according to maternal gestational smoking. Epidemiology 2007;18:220-225.

49. Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA.

Maternal alcohol use in relation to selected birth defects Am J Epidemiol 1991;134:691-698.

50. Romitti PA, Lidral AC, Munger RG, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC.
Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. Teratology 1999;59:39-50.
51. Chan A, McCaul KA, Cundy PJ, Haan EA, Byron-Scott R.
Perinatal risk factors for developmental dysplasia of the hip Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997;76:F94- 100.
52. Hinderaker T, Daltveit AK, Irgens LM, Uden A, Reikeras O.
The impact of intrauterine factors on neonatal hip instability. An analysis of 1,059,479 children in Norway Acta Orthop Scand 1994; 65:239-242.
53. Loane M, Dolk H, Morris JK.
Maternal age-specific risk of non-chromosomal Anomalies BJOG 2009; 116:1111-1119.
54. Clark JD, Mossey PA, Sharp L, Little J.
Socioeconomic status and orofacial clefts in Scotland, 1989 to 1998 Cleft Palate Craniofac J 2003;40:481-485.
55. Varela MM, Nohr EA, Llopis-Gonzalez A, Andersen AM, Olsen J.
Sociooccupational status and congenital anomalies Eur J Public Health 2009;19:161-167.
56. Carmichael SL, Nelson V, Shaw GM, Wasserman CR.
Socio-economic status and risk of conotruncal heart defects and orofacial clefts Paediatr Perinat Epidemiol 2003;17:264-271.
57. Grewal J, Carmichael SL, Song J, Shaw GM.
Neural tube defects: an analysis of neighbourhood- and individual-level socio-economic characteristics Paediatr Perinat Epidemiol 2009; 23:116-124.
58. Neville A, Calzolari E.
Maternal obesity and risk of congenital anomalies. In: Eurocat, ed. Eurocat Special Report The environmental causes of congenital anomalies: a review of the literature. Dublin: Eurocat, 2004.

59. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J.

Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis JAMA 2009;301:636– 650.

60. Little J. Nutrition.

In: Eurocat, ed. Eurocat Special Report The environmental causes of congenital anomalies: a review of the literature. Dublin: Eurocat, 2002; 51–82.

61. Czeizel AE, Dudas I.

Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation N Engl J Med 1992; 327:1832–1835.

62. Puri RD, Verma IC.

Dysmorphology diagnosis. Indian J Pediatr 2004;71:535–539.

63. Aase JM.

Dysmorphology diagnosis for the pediatric partitioner. Pediatr clin North Am 1992; 39: 135–156.

64. N. Philip

Principes de dysmorphologie (examen de l'enfant dysmorphique) GUIMERA Jordan L2 Génétique Médicale 2073.

65. Goldenberg A., Saugier-Weber P.

Retards mentaux d'origine génétique. EMC (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-219-C-80, 2006.

66. Marc Jean-Pierre, Philippe Jonveaux, Didier Lacombe, Nathalie Leporrier

Génétique Médicale : Formelle, chromosomique, moléculaire, clinique. Par le collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. Coordonné par Stanislas Lyonnet, Claude Mauraine. Masson, Paris, 2004.

67. Stevenson RE .

Human Malformations and Related Anomalies. Volume II, Edited. Oxford University Press, 1993.

68. Cohen MM Jr.

Child with Multiple Birth Defects. New York; Oxford University Press, 1997].

69. Britta J. Eickholt¹, Sarah L. Mackenzie¹, Anthony Graham¹, Frank S. Walsh² and Patrick Doherty¹. *Evidence for collapsin-1 functioning in the control of neural crest migration in both trunk and hindbrain regions*; Printed in Great Britain © The Company of Biologists Limited 1999
70. Taybi H. *Handbook of Syndromes/Metabolic Disorders, Radiologic and Clinical Manifestations. Chicago; Elsevier Science Health Sc Div, 1998.*
71. M. Kassis, F. Galacteros, C. Ferec, M. *Delpech Place du conseil génétique en médecine fœtale EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Elsevier SAS, 2005.*
72. Briard M.-L. **Conseil génétique.** *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-019-A-10, 2007.*
73. Viviane Cina. *Genetic counselling : theoretical aspects and prenatal practice Revue Médicale Suisse - www.revmed.ch - 9 avril 2008.*
74. C. Coutton, V. Satre, F. Amblard et F. Devillard. *Diagnostic prénatal des maladies génétiques. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale .Université Médicale Virtuelle Francophone.*
75. KD Lichtenbelt, BDM Diemel, MPH Koster, GTR Manten, J Siljee, G.H. Schuring-Blom, GCML Page-Christiaens. *Detection of fetal chromosomal anomalies: does Nuchal Translucency measurement have an added value in the era of Non-Invasive Prenatal Testing?*
76. Ferguson-Smith M A. *Prenatal chromosome analysis and its impact. British Med. Bull 1983; 39:355-364.*
77. Tests génétiques en anténatal [http___www.ipubli.inserm](http://www.ipubli.inserm)
78. Sinclair A. *Genetics 101: detecting mutations in human genes. CMAJ 2002;167(3):275-9.*

79. Hunter AGW.

The brain. In: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, editors. Human malformations and related anomalies. Vol 2. New York: Oxford University Press; 1993.p. 38

80. Alif N, Hess K, Straczek J, Sebbar S, Belahsen Y, Mouane N, Abkari A et al.

Mucopolysaccharidose de type I au Maroc : manifestations cliniques et profil génétique. Arch Ped 2000; 7:597-604.

81. Briard ML, Morichon-delvallez N.

Anomalies chromosomiques ; EMC (Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie 2006; 4-002-T-30.

82. Patricia AJ, Hassold TJ

The origin of numerical chromosome abnormalities. In Advances in Genetics, Vol. 33, ed. JC Hall, JC Dunlap, pp. 101-33.

83. Weber WW

Survival and the sex ratio in trisomy 17-18. Amer. J. Hum. Genet (1967);19:369-377.

84. Eaton AP, Kontras SB, Sommer A,

Wehe RALong-term survival in trisomy 18, Birth Defects. Orig. Art 1975; Ser., XI-5:327-328.

85. N.Aboussair, M.Ouladsaiad , R.Fizazi , M.Sbihi , A.Aboussaad, M.Bouskraoui

L'approche de l'enfant dysmorphique en consultation de génétique: A propos de 21. Aase JM. Diagnostic dysmorphology. Plenum Medical Book Company ,New York and London, 1990

86. Andrew P, Read, Dian Donnai,

Génétique médicale: De la biologie à la pratique, De boeck université , 1^{ère} Edition 2009.

87. HV Firth, JA Hurst,

Oxford Desk Reference : Clinical Genetics, Oxford university press, july 2005

88. Lin AE, O'Brien B, Demmer LA, Almeda KK

Prenatal features of Costello syndrome: ultrasonographic findings and atrial tachycardia Prenat Diagn. 2009;29(7):682-90. PubMed

89. M. Tajir, P. Fergelot, G.Lancelot

Syndrome de Costello: à propos d'une observation Case report Pan African Medical Journal.

90. Le syndrome de Noonan

*Encyclopédie Orphanet Grand Public disponible sur le site
www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Noonan-FRfrPub206v01.pdf | Juillet 2006*

91. F.casstinetti,R.Raynaud,T.brue

syndrome de Noonan et hormone de croissance Annales d'endocrinologie 69(2008) S2-S5science direct

92. M.patton,k.

laurence Three new cases of oculodentodigital (ODD)syndrome: development of the facial phenotypeJournal of Medical Genetics, 1985, 22, 386-389

93. K. W Kjaer, Al.

Novel connexin 43 (GJA1) mutations causes oculo-dento-digital dysplasia with curly hair. Am. J. Med. Genet. 127A: 152-157, 2004.

94. E.V. Badoe

classical Cornelia de lange syndrome Ghana Medical Journal Volume 40, Number 4 December 2006

95. D.Cupta,S.Coyal

Cornelia de lange syndrome ISSN 0970-4388 J India Soc Pedo Prev Dent March 2005

96. S.Marlin

syndrome de Townes Brokes Encyclopédie Orphanet, décembre 2004

97. A.Verloes

Orpha2512Mars 2013

98. R. Mattassi

Orpha23

99. A G. Ciss,C .Aïdara, S A. Beye

le syndrome de Klippel-trenaunay: a propos d'un cas Mali Medical 2009 tome XXIV N°2

100. M. LE MERRER.

ORPHA763. Décembre 2008

101. **K.Bléno, A.Tréguer , G.Valette , S.Boisramé–Gastrin**
la pycnodysostose : à propos d'un cas clinique 60ème Congrès de la SFCO, 03008 (2013)
EDP Sciences 2013
102. **D. Cormier , L. Faivre – Olivier .**
Syndrome de Seckel. ORPHA 808 Avril 2005
103. **K.Hoffmann, S. Juliane Muller, S.**
Stricker Escobar Syndrome Is a Prenatal Myasthenia Caused by Disruption of the Acetylcholine Receptor Fetal α Subunit The American Journal of Human Genetics Volume 79 August 2006
104. **Dr François BERNIER**
Orpha245 Février 2013
105. **D.lacombe**
acrofacial dysostosis 1, Nager type orphanet Encyclopedia May 2003
106. **MIM ID 248340**
107. **Kerstjens–Frederikse, W. S. ans al .**
Malpuech syndrome: three patients and a review. Am. J. Med. Genet. 134A: 450–453, 2005.
108. **Pr Jean–Pierre FRYNS Pr Annick VOGELS**
Orpha1520 Mars 2006
109. **Dr Elisabeth LAJEUNIE, Dr Martine LE MERRER**
Orpha 87 novembre 2005
110. **C.Doutetien ,A.Laleye,S.Tchabi**
le syndrome d'Apert à propos d'une observation Elsevier Masson 2003
111. **Pr Michaël BAMSHAD Dr Reha TOYDEMIR**
Orpha1147 Mars 2009
112. **Dr Margaret ADAM**
Orphanet 2012
113. **Fryns, J.–P., Aftimos, S. New MR/MCA**
syndrome with distinct facial appearance and general habitus, broad and webbed neck, hypoplastic inverted nipples, epilepsy, and pachygyria of the frontal lobes. (Letter) J. Med. Genet. 37: 460–462, 2000. (PubMed) .

114. Pr Chéryl SHUMAN Pr Rosanna WEKSBERG
Orpha116 Décembre 2011
115. Dr Sylvie CABROL
Orpha881 Avril 2007
116. A. Verloes.
Orpha 3378, Mai 2008
117. Patau Syndrome. Encyclopedia of Genetics, 2003, Page 1420 H Firth.
118. Pr Alain VERLOES
Orpha3380 Mai 2008
119. Andrew P. Read, Dian Donnai,
Génétique médicale, De Boeck université, 1^{ère} édition 2009.
120. K.Ouldim, I.Samri, L.Bouguenouch
Le syndrome de Cri du Chat : A propos d'une observation Pan African Medical Journal Journal. 2012; 11:4
121. P.Cerruti Mainardi
Cri du Chat syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2006 Sep 5;1:33
122. PS.Burgoyne , SM.ahadevaiah, UA.Mittwoch
Reciprocal autosomal translocation
123. Le syndrome de Prader-Willi
*Encyclopédie Orphanet disponible sur le site
www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/PraderWilli-FRfrPub139v01.pdf | Avril 2008*
124. D.Gwenaëlle,D.Graziella,P.Michel, Anne postel-vinay
Orpha739 juin 2007
125. Le syndrome de Williams
*Encyclopédie Orphanet Maladies disponible sur le site
www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Williams-FRfrPub145.pdf*

126. Le syndrome de Treacher–Collins

Encyclopédie Orphanet disponible sur le site

www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Treacher–Collins–FRfrPub293.pdf

127. M. Doco-fenzy

orpha1001 aout 2008

128. J.Grouchy

Atlas des anomalies chromosomiques P :316–320

129. J.CHAUSSAIN,C.LESAGE

*TRAITEMENT DU SYNDROME DE TURNER VOLUME 1, NUMERO 1, MAI – JUIN 1999
JOHN LIBBEY EUROTEXT 2016 .*

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بإذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بإذلاً رعايتي للطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أتاير على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخال لكل زميل

في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانياتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

مقاربة الطفل المشوه (بخصوص 30 حالة)

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 14 / 06 / 2016
من طرف

السيدة سميرة اليماني

المزداد في 22 نونبر 1988 ب خريبكة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

ملازمة التشوه – الفحص الديسموفولوجي – ما يجب اتباعه – الخريطة الصبغية
الدراسة الجزيئية

اللجنة

الرئيس

السيد م. صبيحي

أستاذ في طب الأطفال

المشرف

السيدة ن. أبو ساير

أستاذة مبرزة في الطب الوراثي

السيد م. بو الروس

أستاذ مبرز في طب الأطفال

السيد ن. راضي

أستاذ مبرز في طب الأطفال

السيد ا. أغوتان

أستاذ مبرز في جراحة الأطفال

الحكام