

Année 2025

Thèse N°218

Aspects cliniques et génétiques des syndromes microdélétionnels : première série du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/09/2025

PAR

Mr. Amine HAMMOUCHE

Né le 02/06/1999 à ESSAOUIRA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE
MOTS-CLÉS

Syndrome microdélétionnel- FISH (hybridation in situ en fluorescence) – Sonde locus spécifique – Syndrome de William-Beuren – Syndrome de Prader-Willi – Syndrome d'Angelman – Syndrome de la microdélétion 1p36 – Service de Génétique- Centre de recherches cliniques – CHU Mohammed VI de Marrakech.

JURY

Mr.	M.BORROUS	PRÉSIDENT
	Professeur de Pédiatrie	
Mme.	N.ABOUSSAIR	RAPPORTEUSE
	Professeur de Génétique	
Mr.	N.RADA	
	Professeur de Pédiatrie	
Mme.	G.DRAISS	JUGES
	Professeur de Pédiatrie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اللَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ الْحَقُّ الْقَيُومُ

لَا تَأْخُذْهُ سِنَةٌ وَلَا نَوْمٌ

لَهُ مَا فِي السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ

مَنْ ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِنْدَهُ إِلَّا بِإِذْنِهِ

يَعْلَمُ مَا بَيْنَ أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ

وَلَا يَحِيطُونَ بِشَيْءٍ مِنْ عِلْمِهِ إِلَّا بِمَا شَاءَ

وَسِعَ كُرْسِيُّهُ السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضَ

وَلَا يَؤْدُهُ حِفْظُهُمْ وَهُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ

٢٥٦

الحمد لله رب العالمين

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلِمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ

سورة البقرة ٢:٣٢



Serment d'Hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai 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

Doyens Honoriaires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Said ZOUHAIR
Vice doyen de la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen des Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen Chargé de la Pharmacie : Pr. Oualid ZIRAOUI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialités
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie

16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
20	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
28	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
29	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
30	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
31	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
32	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
33	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
34	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
35	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
36	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
37	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
38	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
39	CHERIF IDRISI EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
40	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
41	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
42	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
43	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
44	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
45	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
46	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie
47	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
48	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation

49	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
50	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
51	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
52	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
53	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
54	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
55	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
56	OUALI IDRISI Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
63	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
64	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
65	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
66	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
67	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
68	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
71	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
72	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
73	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
74	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
75	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
76	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
77	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
78	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
79	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
80	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
81	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale

82	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
83	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
84	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
85	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
86	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
87	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
88	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
89	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
90	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
91	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
92	EL IDRISI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
93	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
94	BOURRAHOUAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
95	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
96	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
97	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
98	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
99	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
100	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
101	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
102	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
103	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
104	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
105	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
106	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
107	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
109	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
110	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
111	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
112	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
113	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
114	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie

115	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
116	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
117	OUNAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
118	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
119	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
120	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
121	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
122	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
123	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
124	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
125	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
126	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
127	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
128	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
129	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
130	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
131	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
133	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
134	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
135	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
136	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
137	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
138	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
139	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
140	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
141	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
142	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
143	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
144	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
145	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie-réanimation

146	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
147	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
148	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
149	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
150	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
151	SEBBANI Majda	P.E.S	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène
152	ABDOU Abdessamad	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
153	HAMMOUNE Nabil	P.E.S	Radiologie
154	ESSADI Ismail	P.E.S	Oncologie médicale
155	ALJALIL Abdelfattah	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
156	LAFFINTI Mahmoud Amine	P.E.S	Psychiatrie
157	RHARRASSI Issam	P.E.S	Anatomie-pathologique
158	ASSERRAJI Mohammed	P.E.S	Néphrologie
159	JANAH Hicham	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
160	NASSIM SABAH Taoufik	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
161	ELBAZ Meriem	P.E.S	Pédiatrie
162	SEDDIKI Rachid	P.E.S	Anesthésie-réanimation
163	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
164	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
165	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
166	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
167	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
168	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
169	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
170	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
171	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
172	MAOUJOUUD Omar	Pr Ag	Néphrologie
173	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
174	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
175	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
176	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation

177	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
178	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
179	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
180	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
181	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie mé0dicale
182	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
183	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
184	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
185	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
186	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
187	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
188	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
189	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
190	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
191	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
192	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
193	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
194	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
195	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
196	EL-QADIRY Rabiy	Pr Ag	Pédiatrie
197	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
198	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
199	ELATIQI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
200	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
201	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
202	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
203	HAJHOUJI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
204	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
205	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
206	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
207	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
208	ATMANI Noureddine	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
209	AABBASSI Bouchra	Pr Ag	Pédopsychiatrie

210	DOUIREK Fouzia	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
211	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
212	RHEZALI Manal	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
213	ABALLA Najoua	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
214	MOUGUI Ahmed	Pr Ag	Rhumatologie
215	ZOUITA Btissam	Pr Ag	Radiologie
216	HAZIME Raja	Pr Ag	Immunologie
217	SALLAHI Hicham	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
218	BENCHAFAI Ilias	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
219	EL JADI Hamza	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
220	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ag	Anatomie pathologique
221	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Pr Ag	Chirurgie générale
222	AMINE Abdellah	Pr Ag	Cardiologie
223	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ag	Cardiologie
224	ROUKHSI Redouane	Pr Ag	Radiologie
225	ARROB Adil	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
226	MOULINE Souhail	Pr Ag	Microbiologie-virologie
227	AZIZI Mounia	Pr Ag	Néphrologie
228	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ag	Dermatologie
229	YANISSE Siham	Pr Ag	Pharmacie galénique
230	KHALLIKANE Said	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
231	ZIRAOUI Oualid	Pr Ag	Chimie thérapeutique
232	IDALENE Malika	Pr Ag	Maladies infectieuses
233	LACHHAB Zineb	Pr Ag	Pharmacognosie
234	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ag	Dermatologie
235	AHBALA Tariq	Pr Ag	Chirurgie générale
236	WARDA Karima	MC	Microbiologie
237	ABISSY Meriem	MC	Microbiologie
238	SLIOUI Badr	MC	Radiologie
239	SBAI Asma	MC	Informatique
240	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
241	BELARBI Marouane	MC	Néphrologie
242	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organique

243	LALAOUI Abdessamad	MC	Pédiatrie
244	ESSAFTI Meryem	MC	Anesthésie-réanimation
245	RACHIDI Hind	MC	Anatomie pathologique
246	FIKRI Oussama	MC	Pneumo-phtisiologie
247	EL HAMDAOUI Omar	MC	Toxicologie
248	EL HAJJAMI Ayoub	MC	Radiologie
249	BOUMEDIANE El Mehdi	MC	Traumato-orthopédie
250	RAFI Sana	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
251	JEBRANE Ilham	MC	Pharmacologie
252	LAKHDAR Youssef	MC	Oto-rhino-laryngologie
253	LGHABI Majida	MC	Médecine du Travail
254	AIT LHAJ El Houssaine	MC	Ophtalmologie
255	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	MC	Chirurgie générale
256	EL MOUHAFID Faisal	MC	Chirurgie générale
257	AHMANNA Hussein-choukri	MC	Radiologie
258	AIT M'BAREK Yassine	MC	Neurochirurgie
259	ELMASRIOUI Joumana	MC	Physiologie
260	FOURA Salma	MC	Chirurgie pédiatrique
261	LASRI Najat	MC	Hématologie clinique
262	BOUKTIB Youssef	MC	Radiologie
263	MOUROUTH Hanane	MC	Anesthésie-réanimation
264	BOUZID Fatima zahrae	MC	Génétique
265	MRHAR Soumia	MC	Pédiatrie
266	QUIDDI Wafa	MC	Hématologie
267	BEN HOUMICH Taoufik	MC	Microbiologie-virologie
268	FETOUI Imane	MC	Pédiatrie
269	FATH EL KHIR Yassine	MC	Traumato-orthopédie
270	NASSIRI Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
271	AIT-DRISS Wiam	MC	Maladies infectieuses
272	AIT YAHYA Abdelkarim	MC	Cardiologie
273	DIANI Abdelwahed	MC	Radiologie
274	AIT BELAID Wafae	MC	Chirurgie générale
275	ZTATI Mohamed	MC	Cardiologie

276	HAMOUCHE Nabil	MC	Néphrologie
277	ELMARDOULI Mouhcine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
278	BENNIS Lamiae	MC	Anesthésie-réanimation
279	BENDAOUD Layla	MC	Dermatologie
280	HABBAB Adil	MC	Chirurgie générale
281	CHATAR Achraf	MC	Urologie
282	OUMGHAR Nezha	MC	Biophysique
283	HOUMAID Hanane	MC	Gynécologie-obstétrique
284	YOUSFI Jaouad	MC	Gériatrie
285	NACIR Oussama	MC	Gastro-entérologie
286	BABACHEIKH Safia	MC	Gynécologie-obstétrique
287	ABDOURAFIQ Hasna	MC	Anatomie
288	TAMOUR Hicham	MC	Anatomie
289	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	MC	Gynécologie-obstétrique
290	EL FAHIRI Fatima Zahrae	MC	Psychiatrie
291	BOUKIND Samira	MC	Anatomie
292	LOUKHNATI Mehdi	MC	Hématologie clinique
293	ZAHROU Farid	MC	Neurochirurgie
294	MAAROUFI Fathillah Elkarmi	MC	Chirurgie générale
295	EL MOUSSAOUI Soufiane	MC	Pédiatrie
296	BARKICHE Samir	MC	Radiothérapie
297	ABI EL AALA Khalid	MC	Pédiatrie
298	AFANI Leila	MC	Oncologie médicale
299	EL MOULOUA Ahmed	MC	Chirurgie pédiatrique
300	LAGRINE Mariam	MC	Pédiatrie
301	DAFIR Kenza	MC	Génétique
302	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	MC	Neurologie
303	ABAINOU Lahoussaine	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
304	BENCHANNA Rachid	MC	Pneumo-phtisiologie
305	EL GUAZZAR Ahmed	(Militaire)	Chirurgie générale
306	OULGHOUL Omar	MC	Oto-rhino-laryngologie
307	AMOCH Abdelaziz	MC	Urologie
308	ZAHLAN Safaa	MC	Neurologie

309	EL MAHFOUDI Aziz	MC	Gynécologie-obstétrique
310	CHEHBOUNI Mohamed	MC	Oto-rhino-laryngologie
311	LAIRANI Fatima ezzahra	MC	Gastro-entérologie
312	SAADI Khadija	MC	Pédiatrie
313	TITOU Hicham	MC	Dermatologie
314	EL GHOUUL Naoufal	MC	Traumato-orthopédie
315	BAHI Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
316	RAITEB Mohammed	MC	Maladies infectieuses
317	DREF Maria	MC	Anatomie pathologique
318	ENNACIRI Zainab	MC	Psychiatrie
319	BOUSSAIDANE Mohammed	MC	Traumato-orthopédie
320	JENDOUZI Omar	MC	Urologie
321	MANSOURI Maria	MC	Génétique
322	ERRIFAIY Hayate	MC	Anesthésie-réanimation
323	BOUKOUB Naila	MC	Anesthésie-réanimation
324	OUACHAOU Jamal	MC	Anesthésie-réanimation
325	EL FARGANI Rania	MC	Maladies infectieuses
326	IJIM Mohamed	MC	Pneumo-phtisiologie
327	AKANOUR Adil	MC	Psychiatrie
328	ELHANAFI Fatima Ezzohra	MC	Pédiatrie
329	MERBOUH Manal	MC	Anesthésie-réanimation
330	BOUROUMANE Mohamed Rida	MC	Anatomie
331	IJDDA Sara	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
332	GHARBI Khalid	MC	Gastro-entérologie
333	ATBIB Yassine	MC	Pharmacie clinique
334	MOURAFIQ Omar	MC	Traumato-orthopédie
335	ZAIZI Abderrahim	MC	Traumato-orthopédie
336	HENDY Iliass	MC	Cardiologie
337	HATTAB Mohamed Salah Koussay	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
338	DEBBAGH Fayrouz	MC	Microbiologie-virologie
339	OUASSIL Sara	MC	Radiologie
340	KOUYED Aicha	MC	Pédopsychiatrie

341	DRIOUICH Aicha	MC	Anesthésie-réanimation
342	TOURAIF Mariem	MC	Chirurgie pédiatrique
343	BENNAOUI Yassine	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
344	SABIR Es-said	MC	Chimie bio organique clinique
345	LAATITIOUI Sana	MC	Radiothérapie
346	IBBA Mouhsin	MC	Chirurgie thoracique
347	SAADOUNE Mohamed	MC	Radiothérapie
348	TLEMCANI Younes	MC	Ophtalmologie
349	SOLEH Abdelwahed	MC	Traumato-orthopédie
350	OUALHADJ Hamza	MC	Immunologie
351	BERGHALOUT Mohamed	MC	Psychiatrie
352	EL BARAKA Soumaya	MC	Chimie analytique-bromatologie
353	KARROUMI Saadia	MC	Psychiatrie
354	EL-OUAKHOUMI Amal	MC	Médecine interne
355	AJMANI Fatima	MC	Médecine légale
356	ZOUTEN Othmane	MC	Oncologie médicale
357	MENJEL Imane	MC	Pédiatrie
358	BOUCHKARA Wafae	MC	Gynécologie-obstétrique
359	ASSEM Oualid	MC	Pédiatrie
360	ELHANAFI Asma	MC	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
361	ABDELKHALKI Mohamed Hicham	MC	Gynécologie-obstétrique
362	ELKASSEH Mostapha	MC	Traumato-orthopédie
363	EL OUAZZANI Meryem	MC	Anatomie pathologique
364	HABBAB Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
365	KHAMILIJ Aimad Ahmed	MC	Anesthésie-réanimation
366	EL KHADRAOUI Halima	MC	Histologie-embryologie-cyto-génétique
367	ELKHETTAB Fatimazahra	MC	Anesthésie-réanimation
368	SIDAYNE Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
369	ZAKARIA Yasmina	MC	Neurologie
370	BOUKAIDI Yassine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire

LISTE ARRETEE LE 07/07/2025



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 ...





Tout d'abord à Allah,

اللَّهُمَّ لِكَ الْحَمْدُ حَمْدًا كَثِيرًا طَيْرًا مَوْارِكًا فِيهِ حَمْدٌ حَلْقَكَ وَرَضْيٌ نَفْسَكَ
وَزَنَةٌ عَرْشَكَ وَمَدَادٌ حَلْمَاتَكَ اللَّهُمَّ لِكَ الْحَمْدُ وَلَكَ الشُّكْرُ حَتَّى تَرْضَى وَلَكَ
الْحَمْدُ وَلَكَ الشُّكْرُ عَنْ الرَّضْيِ وَلَكَ الْحَمْدُ وَلَكَ الشُّكْرُ دَائِمًا وَأَبَدًا عَلَى

بِسْمِكَ

*Au bon Dieu tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé
dans le bon chemin, je vous dois ce que je suis devenu louanges
et remerciements pour votre clémence et miséricorde « Qu'il
nous couvre de sa bénédiction ». AMEN !*

Bien que cette thèse porte mon nom, ce travail n'est pas le mien. Il est le fruit de maintes idées plantées au fil des années par les nombreuses personnes que j'ai eu la chance de côtoyer. L'inspiration scientifique et humaine, que j'ai trouvé parmi mes proches, est ce qui m'a poussé et permis de persévérer jusqu'à ce doctorat.

*Maman, Papa, Achraf, Fatima Ezzahra, famille et amis,
je ne suis rien sans vous.*

Ce travail est le vôtre, vous en êtes les principaux auteurs.

À mes chers parents

À toute ma vie.

J'ai beau chercher les mots, aucun ne parvient réellement à traduire ce lien unique qui nous unit. Ce n'est pas seulement cet amour instinctif entre une mère et ses enfants ; c'est bien plus que cela. C'est une force silencieuse et immuable, un attachement viscéral qui dépasse la raison, qui transcende les blessures, les épreuves et même le temps. C'est ce fil invisible qui, malgré tout, nous a toujours tenus ensemble, et qui continuera de le faire, bien au-delà de cette vie.

Maman, tu as laissé ton propre bien-être s'effacer dans l'ombre de tes responsabilités. Tu as accepté de supporter mille traumatismes et de sacrifier tes rêves pour les nôtres. Tu t'es oubliée, toi, pour que jamais nous ne manquions de rien, pour que moi, mon frère et ma sœur puissions marcher dans la vie la tête haute, confiants, épanouis et portés par les valeurs que tu as semées en nous. Tu as construit autour de nous un cocon de courage et d'amour, même lorsque le monde t'était hostile.

Tu ne nous as jamais laissé douter de ce que nous pouvions devenir. Et pourtant, je ne suis pas certain que tu aies pleinement conscience de la vérité : la personne à laquelle j'ai toujours voulu le plus ressembler, c'est toi.

À travers ce travail, je rends hommage à ta force, à tes sacrifices silencieux et à l'amour inconditionnel qui a guidé chacun de tes gestes. Cette réussite est la tienne, autant que la mienne. Je t'aime, maman.

À mon Papa.

Je tiens à te remercier du plus profond de mon cœur pour tout ce que tu as accompli pour nous, bien au-delà de ce que les mots pourraient exprimer. Ton amour s'est toujours manifesté dans l'effort, le dévouement et le don de toi-même, sans jamais rien attendre en retour.

Tout au long de notre parcours scolaire, tu as été plus qu'un père : tu as été notre guide, notre enseignant, notre pilier. Tu passais des heures à nous préparer nos cours, à corriger nos devoirs, à reprendre avec patience chaque notion que nous avions du mal à comprendre. Tes soirées passées à faire des exercices à nos côtés, à nous encourager, à croire en nous même quand nous doutions, resteront à jamais gravées dans notre mémoire.

Tu as consenti d'innombrables sacrifices, souvent dans le silence et l'ombre, pour que nous ayons les moyens de rêver grand et de nous épanouir. Par ton exemple d'effort majestueux, de discipline et d'amour inconditionnel, tu as semé en nous le goût de l'excellence et la force de persévérer.

Ta présence rassurante et ta foi en nous ont été notre ancre dans les tempêtes et notre élan dans les moments de doute.

Cette thèse est le fruit de ton engagement autant que du mien. Je te la dédie avec une gratitude infinie, une affection profonde et le désir sincère que tu sois fier de ce que ton amour et tes sacrifices ont permis d'accomplir.

À mon ancien jumeau.

Même si je ne te l'ai que rarement avoué et que cela m'amuse à moitié de l'écrire ici, mon enfance a sans doute été bien plus belle grâce à toi.

Tu étais ce « presque jumeau » qui partageait tout : les jeux, les snacks, les sucreries, les disputes bruyantes et les réconciliations silencieuses. Les gens nous demandaient souvent si nous étions jumeaux, et dans le fond, je crois qu'ils n'avaient pas tout à fait tort.

Nous avons été rivaux acharnés et complices inséparables, souvent ennemis dans notre petite maison, toujours alliés dans nos aventures. Je revois encore ces matchs de PES devant la maison, tes protestations indignées quand je « truquais » les capacités des joueurs pour gagner, nos batailles pour savoir qui aurait la plus grande moitié du goûter... Tant de petits souvenirs qui, aujourd'hui, forment le cœur de ma mémoire d'enfance.

Avec les années, l'écart s'est estompé, les chamailleries se sont faites plus rares, et nous sommes devenus — il faut bien l'admettre — un peu plus mûrs, un peu plus « sautés et sautées » comme on aime le dire.

Merci d'avoir été ce frère singulier, agaçant et merveilleux à la fois. Je t'aime, et je suis fier de ce que nous sommes devenus.

À notre petite Reine.

À toi, notre petite sœur, notre perle précieuse, celle qui a rallumé la lumière dans notre foyer et réchauffé chaque recoin de notre maison.

Depuis notre enfance, nous rêvions d'avoir une sœur, et Allah nous a comblés de ce plus beau des cadeaux. Nous nous souvenons encore du jour béni où tu es venue au monde : tout a changé ce jour-là. Nos vies, nos regards, nos priorités... tout s'est doucement centré autour de toi.

Tu as fait naître en nous une joie nouvelle, un émerveillement que nous n'avions jamais connu auparavant. Même nos souvenirs d'enfance semblent plus doux depuis que tu y as pris place. Et oui, je te taquinais souvent quand tu étais petite, et tu t'énervais aussitôt, ce qui rendait ces instants encore plus mémorables et attendrissants.

Aujourd'hui, je veux te dire ceci : sois forte, va de l'avant, et rends fiers nos parents qui t'aiment profondément. Tu es notre étoile, notre joie, et cette thèse est dédiée aussi à toi, celle qui a fait briller nos vies.

À celle qui donne un sens à ma vie.

Notre rencontre, que le destin a si joliment orchestrée, a marqué le début d'une histoire que le temps n'a cessé d'embellir. Quatre années déjà se sont écoulées, et pourtant, il me semble te connaître depuis toujours. Les heures à tes côtés s'effacent comme des minutes tant ta présence rend le monde plus doux.

Tu as été là dans le bonheur comme dans l'adversité, toujours à mes côtés, attentive et bienveillante, suivant chaque étape de mon parcours avec une fidélité et une tendresse qui m'ont profondément touché. Tu as cru en moi lorsque je doutais, tu as célébré mes victoires et apaisé mes chutes.

Cette thèse porte la trace silencieuse de ton amour, de ton soutien et de ta patience. Elle est aussi le fruit de tout ce que nous avons traversé ensemble : nos rires, nos escapades, nos rêves partagés, ces instants suspendus qui ont façonné notre lien.

Tu es un don précieux du ciel, et c'est le cœur rempli de gratitude que je te dédie ces pages, avec l'espoir que cette réussite ne soit que la première d'une longue série de victoires que nous partagerons incha'Allah, main dans la main, en construisant notre avenir.

À la mémoire de mon grand-père maternel.

Tous les mots du monde ne sauraient décrire l'empreinte indélébile que tu as laissée dans nos vies. Compllice de nos jeux, témoin de nos colles et même parfois de ses éclats d'énerverement, le destin a choisi de passer le reste de tes jours à nos côtés, à la maison, pour nous émerveiller de ses récits, de ses souvenirs du protectorat français et de ses années de labeur. Homme de bien, actif, dynamique et animé d'une énergie rare malgré le poids des années, tu as profondément marqué notre enfance et forgé nos mémoires. Je te dédie ce travail, en hommage à ton amour, à ta présence et à ton héritage. Tu nous a quittés alors que je n'étais qu'au seuil de mon parcours, et aujourd'hui que je le termine. Que ton âme repose en paix Ba Jeddī. Allah irahmek.

À la mémoire de ma grand-mère maternelle.

Je n'ai pu te connaître qu'à travers les larmes discrètes de ma maman et les récits empreints d'amour de ceux qui t'ont tant chérie.

Tu as quitté ce monde bien trop tôt, laissant derrière toi une maman encore enfant et des frères que tu as élevés avec courage et tendresse, comme tu aurais veillé sur moi.

Tu as tout donné pour eux, comme tu aurais tout fait pour moi.

Je te dédie aujourd'hui le fruit de ce long parcours, en hommage à ta force et à ton amour qui continuent de vivre à travers nous.

Puisse Dieu Tout-Puissant t'accorder Sa clémence, Sa miséricorde, et t'accueillir dans Son éternel paradis.

Ce travail est dédié à ton âme, qu'Il la comble de lumière et de paix.

À la mémoire de la sœur de ma grand-mère maternelle.

Toi que ma mère appelaît « mama » et qui, de ton côté,
la considérais comme ta propre fille,
tu as su remplir ce rôle avec une tendresse infinie et un
amour inconditionnel.

Pour nous aussi, tu fus une présence douce et
bienveillante : tes visites emplies de chaleur, tes sourires
et les friandises que tu nous apportais, à moi et à mon
frère, ont marqué nos cœurs à jamais.

Tu nous as quittés, mais ton souvenir demeure vivant
dans nos mémoires et dans notre histoire familiale.
Cette thèse est dédiée à ton âme, avec tout notre amour
et notre gratitude.

Que Dieu t'accorde Sa miséricorde et t'accueille dans le
plus haut des paradis.

À la mémoire de mes grands-parents paternels.

A toi, grand-père que nous n'avons pas eu la chance de
connaître et ma grand-mère qui nous a récemment
quittés. Que vos âmes reposent en paix et soient comblées
de lumière et de miséricorde.

À mes oncles maternels, piliers silencieux et précieux de mon histoire.

À toi, *Abdelhakim*, grand homme au cœur immense, qui a toujours fait bien plus que ce qu'on attendait de lui. Chaque visite de ta part était comme une lueur dans notre quotidien, un souffle de chaleur et d'encouragement. J'ai eu la chance inestimable de partager une partie de ma vie à tes côtés, et cette période a profondément marqué mon parcours. Grâce à toi, j'ai appris bien des choses de la vie, et tu demeures pour moi un véritable exemple.

À toi, *Mostafa*, dont la proximité avec nous est un trésor. Tes visites, presque quotidiennes, ont bercé notre enfance et laissé en nous une empreinte faite de douceur, de bienveillance et de tendresse. Ta présence constante a été pour nous un fil d'or reliant les jours entre eux.

Et à toi, *Abdelillah*, dont la sévérité n'a jamais caché le fond noble et lumineux du cœur. Derrière cette rigueur, j'ai toujours perçu la sincérité, l'amour et le souci du bien que tu portes en toi. Je t'adresse toute ma gratitude et mon respect.

À notre seul et unique cousin maternel, Mouad.

Compagnon précieux de notre enfance, toi que nous avons toujours considéré comme notre troisième frère.

Tu as su briser l'ennui qui parfois pesait sur nos journées, apportant avec toi cette joie vive et spontanée.

Nous attendions tes visites avec une impatience heureuse, car ta présence transformait chaque moment en souvenir inoubliable. Cette thèse t'est dédiée, en hommage à cette fraternité du cœur que le temps n'a jamais altérée.

À mon oncle paternel Hassan.

En témoignage de ma profonde gratitude pour ton précieux soutien et tes efforts constants à mes côtés durant mes années de lycée.

À Anas.

Rencontré au début de mon parcours et resté auprès de moi jusqu'à aujourd'hui, avec une fidélité et une servabilité exemplaires. Merci pour ton amitié sincère et indéfectible.

À ma binôme.

À ma précieuse binôme, avec qui j'ai partagé joies, épreuves et apprentissages, et dont la complicité a illuminé chaque instant de notre parcours au service. Merci pour tout.

À tous mes ami(e)s et collègues de groupe de la FMPM :
Ayoub, Chadi, Loay, Mouad, Kenza et tous les autres...

À tous les moments que nous avons partagés ensemble, y compris nos fous rires et disputes. Sachez que malgré tout, vous avez laissé en moi une marque indélébile. Je vous souhaite une heureuse et longue vie. Parce que vous êtes, en effet, la crème de la crème !

À mes deux VRAIS amis de toujours Alaa et Hiba.

Compagnons fidèles depuis les bancs du collège et du lycée, dont l'amitié sincère et indéfectible a traversé les années et les épreuves à mes côtés.

Aux patients et patientes que j'ai rencontré durant mon parcours.

Bien malgré vous, vous étiez mon monteur pendant toutes ces années, la raison pour laquelle je me levais chaque matin avec la soif d'apprendre. Vous m'avez changé et fait découvrir l'humanité, l'amertume de la vie mais également sa beauté. Chacun de vous a laissé en moi une trace ancrée dans mon cœur à jamais. Ce travail est pour vous, mais surtout grâce à vous.

À tous mes amis, mes connaissances et toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin à devenir la personne que je suis aujourd'hui.

Merci !

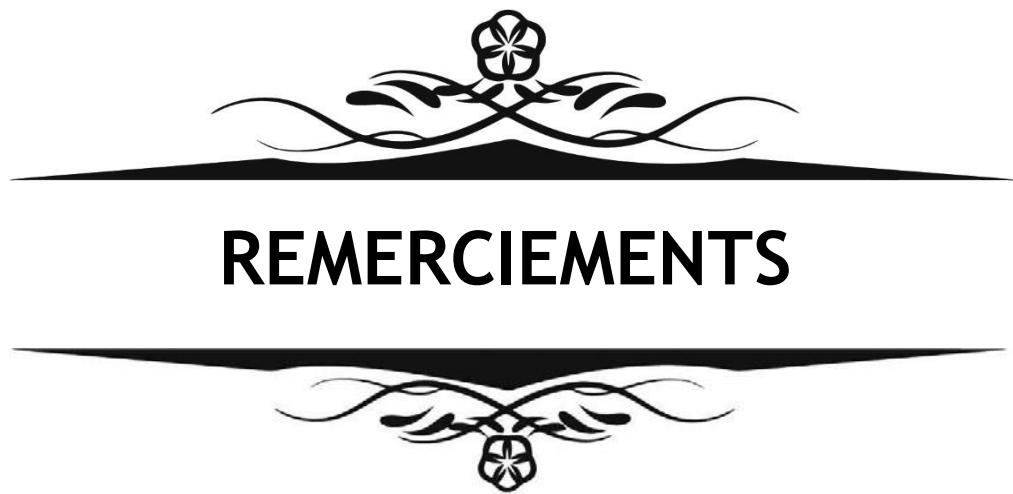
À tous mes maîtres et enseignants qui m'ont transmis leur savoir.

À tout le personnel de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

À tout le personnel médical et paramédical du CHU Mohammed VI de Marrakech.

À tous les médecins de partout dans le monde qui veillent au bien-être de l'humanité

À tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur...



REMERCIEMENTS

À notre honorable maître et président de thèse
Monsieur Le Professeur Mounir BORROUS
Professeur de Pédiatrie
Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous vous adressons nos plus sincères remerciements pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse, un geste qui représente pour nous un grand honneur. Votre enseignement exigeant et éclairant a accompagné notre parcours avec rigueur et générosité, et a largement contribué à nourrir notre réflexion.

Votre engagement constant en faveur de la transmission du savoir et votre bienveillance à l'égard des jeunes chercheurs forcent l'admiration. Nous vous sommes profondément reconnaissants pour l'attention que vous avez portée à notre travail.

Veuillez agréer, Cher Maître, l'expression de notre haute considération et de notre profond respect.

À notre maître et rapporteur de thèse Madame la
Professeure Nisrine ABOUSSAIR
Professeur de Génétique
Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Je vous suis profondément reconnaissant d'avoir accepté de m'accompagner et de me guider tout au long de l'élaboration de ce travail. Aucun mot ne saurait traduire l'ampleur de ma reconnaissance et de ma gratitude. Votre encadrement m'a permis de comprendre pleinement l'exigence de rigueur et de précision que requiert toute démarche scientifique. Vous avez généreusement consacré de votre temps pour partager vos connaissances et répondre, avec une remarquable patience et une bienveillance constante, à mes nombreuses interrogations. Pour cela, je vous resterai indéfectiblement redevable.

Veuillez recevoir, chère Maître, l'expression de ma plus haute considération et de ma sincère gratitude.

À notre maître et juge de thèse Monsieur le
Professeur Noureddin RADA
Professeur de Pédiatrie
Au CHU Mohammed VI de Marrakech

C'est pour moi un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger au sein de ce jury honorifique. Je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité. Vos qualités professionnelles et humaines suscitent toute mon estime.

Veuillez trouver, dans ce travail, l'expression de ma profonde gratitude et de ma reconnaissance la plus sincère.

À notre maître et juge de thèse Madame la
Professeure Ghizlane DRAISS
Professeure de Pédiatrie
Au CHU Mohammed VI de Marrakech

*Je vous remercie vivement, Professeure, d'avoir accepté
avec chaleur de nous honorer de votre présence au sein
de ce jury.*

*Vous incarnez des qualités remarquables ; votre
modestie exemplaire, ainsi que vos compétences
professionnelles et humaines, représentent un modèle à
suivre dans l'exercice de notre profession.*

*Veuillez trouver, à travers ce travail, l'expression de ma
gratitude sincère, de ma très haute considération et de
mon profond respect.*



Liste des abréviations

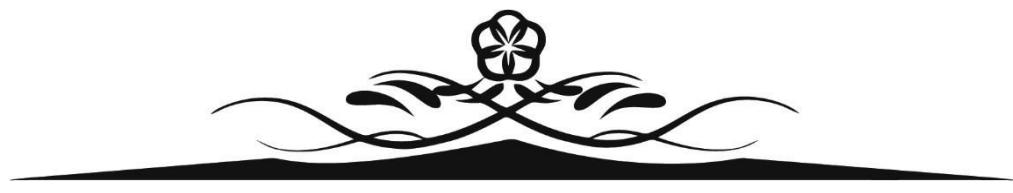
Liste des abréviations

AA	: Acide aminé
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADNm	: Acide désoxyribonucléique messager
ARN	: Acide ribonucléique
ARNm	: Acide ribonucléique messager
BFB	: Fusion–rupture–pont
cfDNA	: ADN libre circulant
CGH	: Hybridation génomique comparative
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CIA	: Communication inter auriculaire
CIV	: Communication inter ventriculaire
CNOPS	: Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale
CNSS	: Caisse Nationale de Sécurité Sociale
CPK	: Créatine phosphokinase
CRP	: Protéine C-réactive
cm	: Centimètre
CNV	: Variations du nombre de copies
GH	: Hormone de croissance
Del	: Délétion
Dr	: Docteur
DS	: Déivation Standard
ECG	: Electrocardiogramme

ETT	: Echocardiographie cardiaque transthoracique
FISH	: Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence
FSH	: Follicle stimulating hormone
GH	: Hormone de croissance
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
HVG	: Hypertrophie ventriculaire gauche
IGF	: Insulin-like growth factor
IMC	: Indice de masse corporelle
IMG	: Interruption médicale de grossesse
IVG	: Interruption volontaire de grossesse
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
ISCN	: International system for human cytogenetic nomenclature
Kb	: Kilobase
Kg	: Kilogram
LCR	: low copy repeats
LH	: Hormone lutéinisante
Mb	: Mégabase
miRNA	: Micro Acide
MLPA	: Amplification multiplex de sonde nucléique dépendant des ligatures
NAHR	: Recombinaisons homologues non alléliques
ncRNA	: ARN non codant
NEM	: Myoclonies non épileptiques
NFS	: Numération de la formule sanguine
NHEJ	: Jonction d'extrémités non homologues
NGS	: Séquençage nouvelle génération

OG	: Oreillette Gauche
OGE	: Organes génitaux externe
OGM	: Cartographie optique du génome
OMA	: Otite moyenne aigue
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
PA	: Arcs pharyngiens
PAA	: Artères des arcs pharyngiens
PCR	: Réaction en chaîne par polymérase
PGD	: Diagnostic préimplantatoire
PIA	: Plans individualisés d'apprentissage
QI	: Quotient intellectuel
qPCR	: PCR quantitative en temps réel
RAMED	: Régime d'assistance médicale
RA	: Acide rétinoïque
RSP	: retard staturo-pondéral
RPM	: Retard des acquisitions psychomotrices (RPM)
RM	: Retard mental
SA	: Syndrome d'Angelman
SMS	: Syndrome de Smith-Magenis
SNP	: Polymorphisme nucléotidique
SPW	: Syndrome de Prader-Willi
SWB	: Syndrome de Williams-Beuren
T4	: Tétraiodothyronine
TDM	: Tomodensitométrie
THS	: Traitement hormonal substitutif

TPO	: Thyroperoxydase
TSA	: Trouble du spectre autistique
TSH	: Hormone thyréostimulante
UPD	: Disomie uniparentale
VG	: Ventricule gauche
V-SKI	: Virus du sarcome aviaire
WGA	: Amplification du génome entier



PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	4
RÉSULTATS	7
I. Types et fréquences des syndromes microdélétionnels dans notre série	8
II. Données démographiques	8
1. L'âge	8
2. La répartition selon le sexe	9
3. Origine géographique	10
4. Régime de couverture médicale	11
5. Structures référentes	11
6. Secteur de prise en charge	12
III. Données cliniques	13
1. Motif de consultation	13
2. Les principaux signes cliniques	14
IV. Données généalogiques	17
1. Cas similaires	17
2. Consanguinité	19
V. Résultats de l'étude cytogénétique moléculaire	20
1. Techniques utilisées	20
2. Résultats	20
VI. Conseil génétique	22
VII. Suivi	22
VIII. Tableaux récapitulatifs	22
DISCUSSION BIBLIOGRAPHIQUE	33
I. Généralités	34
1. Définition	34
2. Historique	34
3. Épidémiologie	36
II. Bases moléculaires des syndromes microdélétionnels	37
III. Corrélations génotype-phénotype	39
1. Syndrome 22q11.2 (DiGeorge/VCFS)	39
2. Syndrome 7q11.23 (Williams-Beuren)	41
3. Syndromes de Prader-Willi et d'Angelman :	42
4. Syndrome de la microdélétion 1p36	45
5. Syndrome de la microdélétion 16p11.2	46
6. syndrome de Smith-Magenis (17p11.2)	47
7. Syndrome de la microdélétion 1q21.1	49
IV. Principaux syndromes microdélétionnels	50
1. Syndrome de DiGeorge (22q11.2)	50
2. Syndrome de Williams-Beuren (7q11.23)	54
3. Syndromes de Prader-Willi et d'Angelman (15q11-q13)	60
4. Syndrome de Smith-Magenis (17p11.2)	68
5. Autres syndromes émergents	72
V. Diagnostic génétique	79

1. Techniques de cytogénétique conventionnelle : caryotype prométaphasique	79
2. Techniques de cytogénétique moléculaire : FISH et CGH-array	80
3. Techniques de génétique moléculaire : MLPA, séquençage nouvelle génération (NGS)	82
4. Limites et avantages comparés (tableau XI)	84
VI. Conseil génétique :	85
VII. Diagnostic prénatal et préimplantatoire	88
1. le diagnostic prénatal	88
2. Le diagnostic préimplantatoire	89
VIII. Prise en charge médicale	91
IX. Perspectives de recherche et innovations	92
DISCUSSION DES RESULTATS	94
ANALYSE COMPARATIVE ET SYNTHÈSE	95
I. Types et fréquence des syndromes microdélétionnels	95
II. Données démographiques	95
1. Âge moyen au diagnostic	96
2. Sex-ratio	97
3. La fréquence selon l'origine géographique	98
4. La fréquence selon le régime de la couverture sanitaire :	99
5. La fréquence selon les structures référentes	99
6. La fréquence selon le secteur de prise en charge	100
III. Données cliniques	100
1. Motif de consultation :	100
2. Les signes cliniques principaux	101
IV. Données généalogiques	104
1. Cas similaires (tableau XIV)	104
2. Consanguinité	105
V. Accès au diagnostic moléculaire	106
VI. Conseil génétique	106
VII. Suivi	108
VIII. Spécificités marocaines à souligner	109
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	111
RÉSUMÉ	114
ANNEXES	120
BIBLIOGRAPHIE	130



Les syndromes microdélétionnels sont des anomalies génétiques rares, résultant de délétions chromosomiques de petite taille, généralement inférieures à 5 mégabases (Mb), qui affectent des régions spécifiques contenant des gènes essentiels au développement normal. Ces anomalies, souvent non détectables par caryotype conventionnel en raison de leur petite taille, ont pu être mises en évidence grâce aux progrès des techniques de cytogénétique moléculaire, notamment l'hybridation *in situ* fluorescente (FISH) et l'hybridation génomique comparative sur puce (CGH-array), qui permettent une détection plus précise des microdélétions et une meilleure corrélation génotype–phénotype [1], [2].

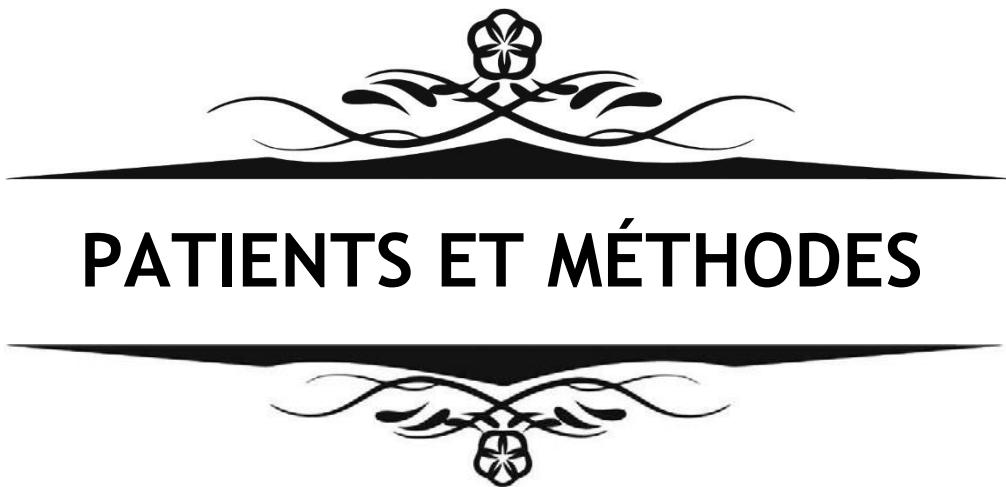
Les manifestations cliniques des syndromes microdélétionnels varient largement et incluent souvent un retard de développement, des anomalies congénitales, des troubles cognitifs et comportementaux, ainsi que des signes dysmorphiques caractéristiques. En raison de leur présentation clinique complexe et hétérogène, le diagnostic reste un défi majeur. Une reconnaissance clinique précoce, associée à une confirmation génétique, est essentielle pour établir l'étiologie de ces syndromes, orienter la prise en charge des patients, et fournir un conseil génétique adéquat à la famille [3], [4].

D'un point de vue épidémiologique, les syndromes microdélétionnels affectent environ 1 naissance sur 1 000 à 5 000 dans les populations générales [5], [6]. Le syndrome de Williams–Beuren, par exemple, est observé dans environ 1 sur 7 500 à 20 000 naissances vivantes [7]. Le syndrome de Prader–Willi affecte environ 1 sur 15 000 naissances, tandis que le syndrome d'Angelman a une prévalence estimée à 1 sur 15 000 à 20 000 naissances [8], [9]. Les microdélétions 1p36, bien que rares, sont également associées à un large éventail de symptômes cliniques et affectent environ 1 sur 5 000 à 10 000 naissances [10].

Au Maroc, quelques études hospitalières ont permis de rapporter des cas cliniques ou de petites séries de patients atteints de ces syndromes. À titre d'exemple, une série de 11 cas de syndrome de Williams–Beuren a été rapportée au CHU Mohammed VI de Marrakech [11], de même qu'un premier cas marocain de syndrome de délétion 1p36 confirmé par FISH [12].

Toutefois, aucune étude multicentrique à grande échelle n'a encore permis d'évaluer la prévalence de ces syndromes dans la population marocaine.

L'objectif de cette étude est de rapporter l'expérience du service de Génétique dans le diagnostic clinique et génétique des syndromes microdélétionnels. En outre, elle met en lumière l'importance de l'examen dysmorphologique et des outils diagnostiques génétiques pour la détection précoce de ces syndromes, et souligne également la nécessité d'un conseil génétique adapté pour les familles [13].



PATIENTS ET MÉTHODES

I. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est de rapporter l'expérience du service de génétique en matière du diagnostic cytogénétique des syndromes microdélétionnels.

Les objectifs spécifiques sont :

Comparer les résultats cytogénétiques de notre étude avec ceux de la littérature.

Déterminer les principaux aspects épidémiologiques et cliniques dans notre étude.

Établir une corrélation entre les données cliniques et cytogénétiques.

II. Type de l'étude

Notre travail a été réalisé au service de génétique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech. Il s'agit d'une série de cas, descriptive, rétrospective, étalée sur une période de 12 ans (janvier 2013–janvier 2025) et incluant les patients présentant un syndrome microdélétionnel.

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 public ou libéral de la région du sud marocain. Néanmoins, certains patients ont été adressés par les services d'endocrinologie, de cardiologie ou de pédopsychiatrie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

III. Critères d'inclusion

Pour cette étude, nous avons retenu les dossiers des patients ayant un syndrome microdélétionnel confirmé par une technique de cytogénétique moléculaire (FISH ou une CGH-Array).

IV. Critères d'exclusion :

Tous les dossiers de patients avec suspicion de syndrome microdélétionnel pour lesquels une analyse par hybridation in situ en fluorescence (FISH) n'a pas été réalisée (soit patients perdus de vue ou ne possédant pas de couverture médicale).

V. Recueil des données :

L'exploitation des dossiers des patients au niveau des archives du service de génétique du CHU Mohamed VI, a permis de recueillir les données de l'anamnèse, de l'examen clinique, du bilan génétique, biologique et radiologique.

La fiche d'exploitation éditée comprend les informations jugées essentielles pour répondre aux objectifs préalablement discutées (voir Annexes).

La totalité des patients ont bénéficié :

- D'une anamnèse convenablement détaillée.
- De l'établissement d'un arbre généalogique.
- D'un examen dysmorphologique.
- D'une étude cytogénétique moléculaire constitutionnelle post-natale (FISH métaphasique et interphasique, CGH-Array) à partir d'un échantillon de sang veineux périphérique (voir Annexes). Le logiciel Isis a été utilisé pour la capture des images de FISH. De même, les recommandations de la dernière version d'ISCN ont été respectées pour la rédaction des résultats cytogénétiques.
- D'un bilan malformatif dépendamment du tableau clinique.
- D'un conseil génétique adapté.

L'analyse statistique a consisté en calcul des fréquences absolues et relatives pour les variables qualitatives, et des paramètres de positionnement et de dispersion pour les variables quantitatives (moyenne, écart-type). L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel Microsoft Excel et les résultats sont présentés sous forme de chiffres et de pourcentages.

VI. Considérations éthiques

L'anonymat et la confidentialité des informations des patients ont été respectés lors du recueil des données. Une charte de confidentialité a été réalisée à ce sujet (voir annexes).



I. Types et fréquences des syndromes microdélétionnels dans notre série :

Dans notre étude, nous avons analysé 24 dossiers de patients adressés pour une suspicion de syndrome microdélétionnel. Les techniques de cytogénétique moléculaires ont permis de mettre en évidence une microdélétion chez 19 patients parmi les 24 étudiés. Le syndrome de Williams-Beuren est le plus fréquent, représentant 68,41 % des cas confirmés, soit 13 patients.

Le syndrome de Prader-Willi occupe la deuxième place avec 10,53 % des cas (2 patients), suivi du syndrome d'Angelman détecté dans 10,53 % des cas (2 patients).

Le syndrome de la microdélétion 1p36 a été identifié chez 2 patients (10,53 %) (Tableau I).

Tableau I : La fréquence des syndromes microdélétionnels dans notre série.

Syndrome	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Williams-Beuren	13	68,41
Prader-Willi	2	10,53
Angelman	2	10,53
Microdélétion 1p36	2	10,53

II. Données démographiques :

1. L'âge :

L'âge moyen au moment du diagnostic dans notre série était de 6,9 ans, avec une variabilité importante allant de 1 an à 29 ans. La majorité des diagnostics ont été posés dans la tranche d'âge de 6 à 10 ans (42,1 %), suivie des patients âgés de moins de 5 ans (31,6 %), puis de ceux compris entre 11 et 15 ans (15,8 %). Les cas diagnostiqués plus tardivement, au-delà de 15 ans, représentaient 10,5 % des patients (tableau II).

Tableau II : La fréquence selon l'âge au diagnostic.

Tranche d'âge (ans)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
< 5	6	31,6
6 - 10	8	42,1
11 - 15	3	15,8
> 15	2	10,5

2. La répartition selon le sexe :

Dans notre cohorte de 19 patients confirmés, la répartition selon le sexe montre une prédominance féminine avec 13 filles (68.42 %) contre 6 garçons (31.58 %), soit un sex-ratio de 0,46 (H/F).

En analysant la répartition par sexe selon les syndromes identifiés, il ressort que le syndrome de Williams–Beuren concernait majoritairement des filles, avec 69,24 % des cas (9 filles contre 4 garçons). Le syndrome de Prader–Willi a été diagnostiqué uniquement chez des garçons (100 %). Le syndrome d'Angelman a été observé chez 2 filles (100 %). Enfin, les deux cas de syndrome de la microdélétion 1p36 ont été diagnostiqués exclusivement chez des patientes de sexe féminin (100 %) (Tableau III).

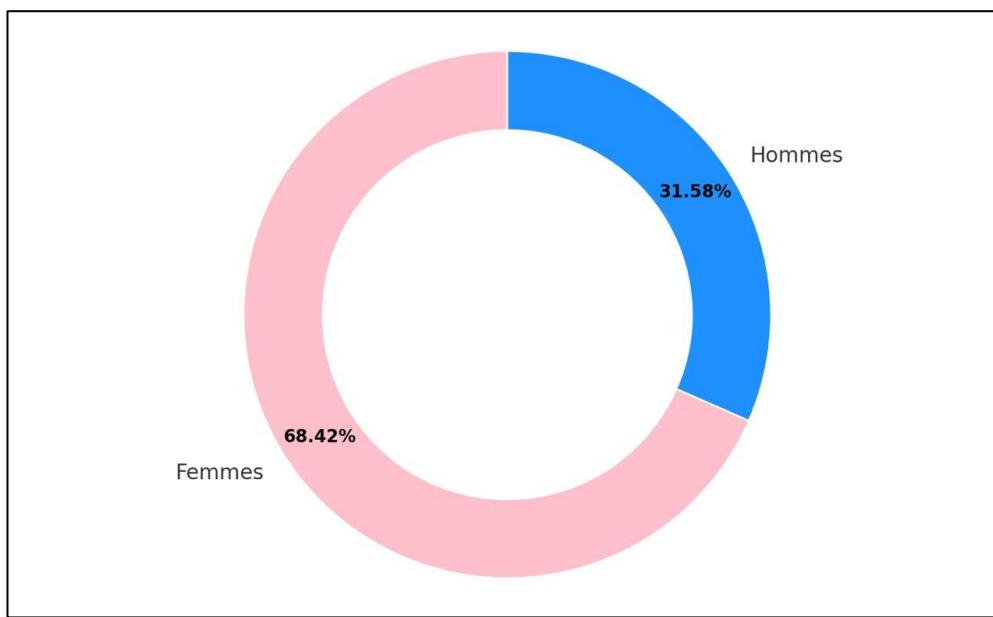


Figure 1 : La répartition globale selon le sexe

Tableau III : La répartition du sexe des patients selon le syndrome.

Syndrome	Filles (Nb)	Garçons (Nb)	Total (Nb)	Pourcentage de filles (%)	Pourcentage de garçons (%)
Total	13	6	19	68,42	31,58
Williams-Beuren	9	4	13	69,24	30,76
Prader-Willi	0	2	2	0	100
Angelman	2	0	2	100	0
Microdélétion 1p36	2	0	2	100	0

3. Origine géographique :

La majorité des patients inclus dans cette étude est issue de zones urbaines, représentant 75 % de l'effectif. Une concentration notable des cas a été observée dans la région Marrakech-Safi, en particulier dans la ville de Marrakech et ses alentours (figure 2).

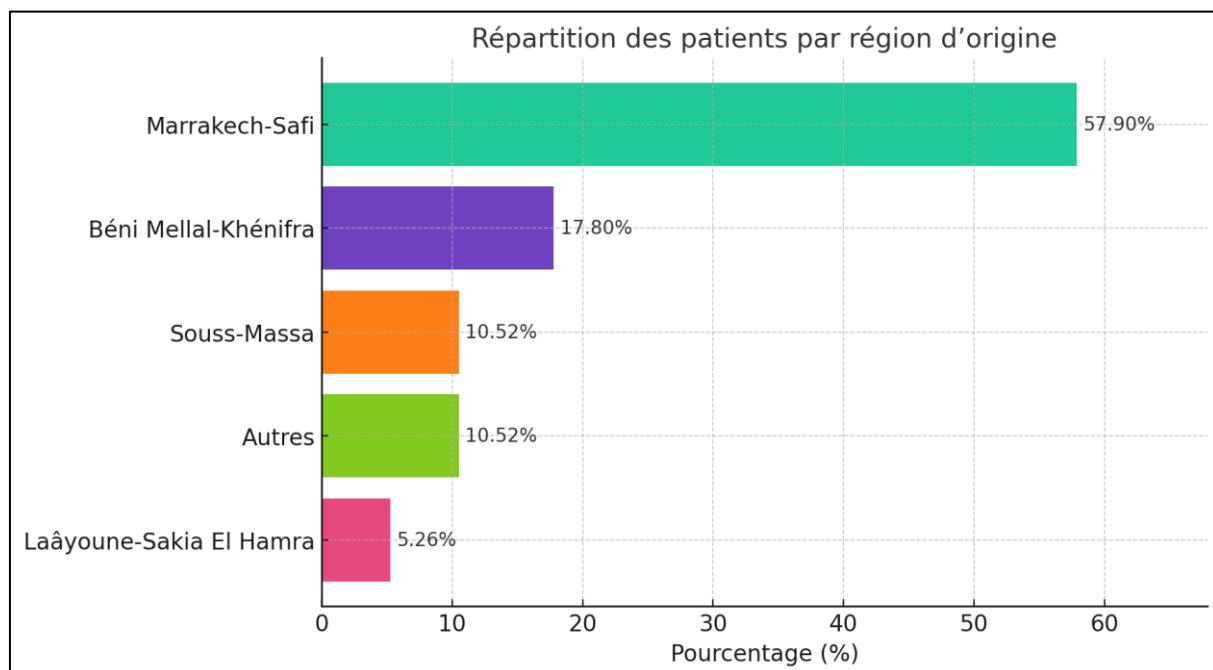


Figure 2 : La répartition des patients selon leurs régions de résidence.

4. Régime de couverture médicale :

L'analyse des données relatives à la couverture médicale montre que 47,39 % des patients inclus dans l'étude bénéficiaient du Régime d'Assistance Médicale (RAMED). Les affiliés à la Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale (CNOPS) représentaient 21,05 %, tandis que ceux relevant de la Caisse Nationale de Sécurité Sociale (CNSS) constituaient 15,78 %. Par ailleurs, 10,52 % des patients disposaient d'une assurance médicale privée. Enfin, 5,26 % ne bénéficiaient d'aucune forme de couverture sanitaire au moment du diagnostic (figure 3).

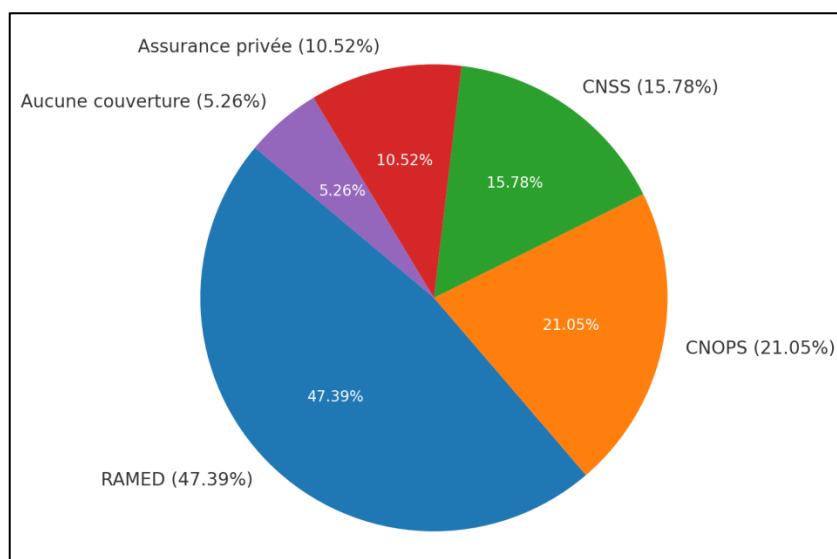


Figure 3 : La fréquence selon le régime de couverture médicale :

5. Structures référentes :

L'analyse des spécialités médicales ayant adressé les patients de notre cohorte vers la consultation de génétique du CHU Mohammed VI révèle une prédominance des chirurgiens pédiatres, qui représentent 36,84 % des référents. Les pédiatres arrivent en seconde position avec 31,57 % des cas. Les cardiologues ont adressé 10,52 % des patients. Enfin, 21,05 % des patients ont été référés par d'autres spécialités, telles que la pédopsychiatrie ou l'endocrinologie.

6. Secteur de prise en charge :

La majorité des patients de notre cohorte ont été adressé par des médecins du secteur public hospitalier, soit 73,68 % des cas, tandis que 21,06 % des patients de notre cohorte ont été adressés par des médecins du secteur privé. Par ailleurs, 5,26 % des patients de notre série ont été adressés par des structures associatives ou d'autres circuits non conventionnels (figure 4).

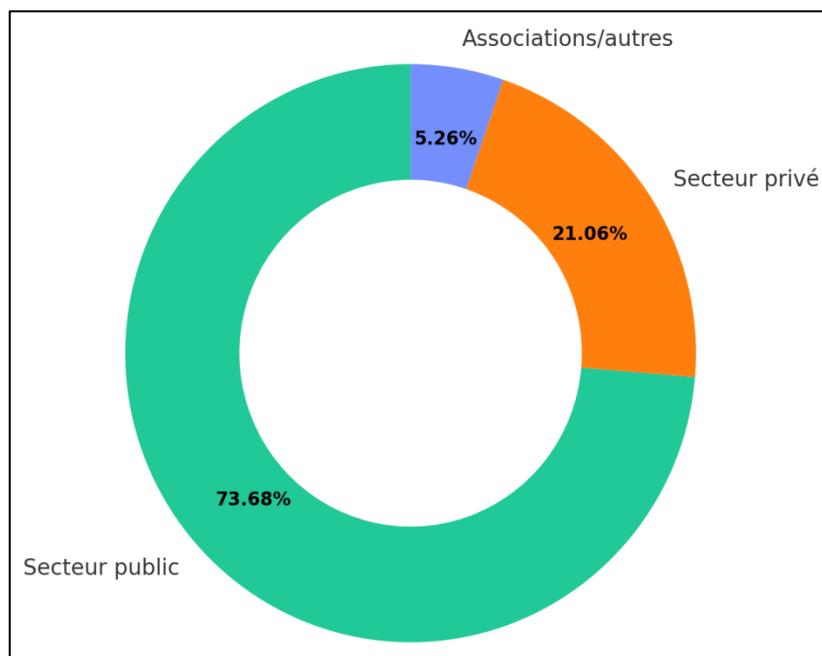


Figure 4 : La répartition des structures de prise en charge des patients.

III. Données cliniques :

1. Motif de consultation (Figure 5) :

Le principal motif de consultation dans notre cohorte est la présence d'un syndrome dysmorphique, chez 7 cas atteints par le syndrome de Williams-Beuren et 2 cas du syndrome de Prader-Willi. Le retard des acquisitions psychomotrices (RPM) constitue également un motif fréquent. Il a été noté chez 5 patients atteints du syndrome de Williams-Beuren, ainsi que chez 1 patiente porteuse de la microdélétion 1p36. Le retard mental (RM) a été observé comme motif de consultation chez 2 patients atteints du syndrome de Williams-Beuren et 1 patiente porteuse du syndrome d'Angelman. L'épilepsie a été notée comme motif de consultation chez les 2 patientes atteintes du syndrome d'Angelman et 1 patiente avec microdélétion 1p36. Enfin l'atteinte cardiaque a été le motif de consultation chez un cas atteint du syndrome de William-Beuren.

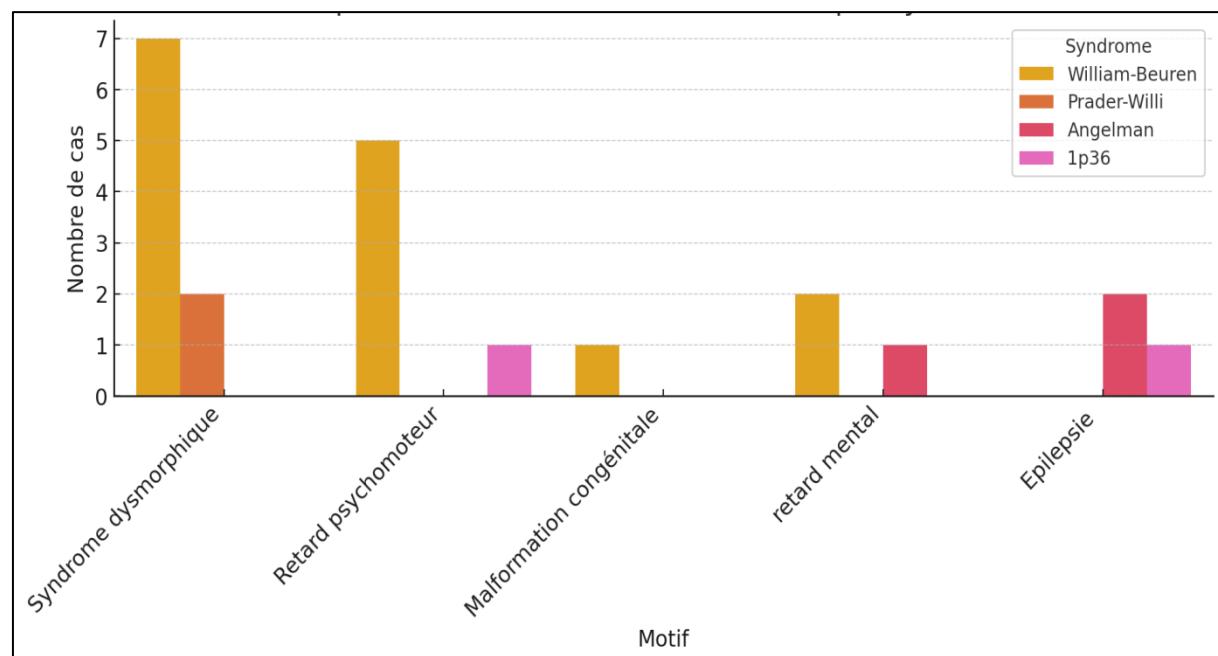


Figure 5 : La répartition des motifs de consultation selon le syndrome.

2. Les principaux signes cliniques (Tableau V) :

a. Le syndrome dysmorphique (Tableau V):

Une dysmorphie faciale a été mise en évidence chez la totalité des patients de notre cohorte. Les traits morphologiques observés étaient, dans la majorité des cas, fortement évocateurs du syndrome en cause.

Ainsi, les patients atteints du syndrome de Williams-Beuren présentent une dysmorphie caractéristique dite en « visage d'elfe », marquée par des joues tombantes, une bouche large, des lèvres épaisses et une lèvre inférieure éversée.

Les deux cas de syndrome de Prader-Willi présentent un visage arrondi, une rétraction bitemporale, des yeux en amande, une bouche en chapeau de gendarme et une expression faciale peu animée.

Enfin, les patients atteints du syndrome d'Angelman présentent une macrostomie et un diastème médian (écart entre les deux incisives).

b. Retard des acquisitions psychomotrices (Tableau V):

L'évaluation du développement psychomoteur des patients a mis en évidence un retard significatif de la marche, acquise en moyenne entre 18 mois et 2 ans, avec plusieurs cas où l'acquisition a été encore plus tardive.

Un retard langage a été constaté chez 13 patients sur 19, soit 68,42 % (une expression verbale absente ou très limitée au moment du diagnostic).

c. Retard mental (Tableau V):

Un retard mental de degré modéré à sévère a été objectivé chez 14 patients, soit 73,7 % des cas confirmés. Cette atteinte cognitive est particulièrement marquée chez les patients atteints du syndrome d'Angelman et de la microdélétion 1p36.

d. Malformations associées (Tableau IV):

L'examen clinique des patients a mis en évidence un ensemble de malformations organiques, parfois multiples. Les cardiopathies congénitales représentaient la malformation la plus fréquemment observée, identifiées chez 9 patients atteints du syndrome de Williams-Beuren et un seul patient atteint du syndrome de Prader-Willi. Des anomalies des extrémités

(clinodactylie, camptodactylie, pieds plats, genu valgum, orteil surnuméraire) ont été rapportées dans 9 cas dont 4 atteints du syndrome de William-Beuren, les deux patient atteints du syndrome de Prader-Willi, les deux patientes présentant le syndrome de la microdélétion 1p36 et une seule patiente présentant le syndrome d'Angelman. La cryptorchidie, unilatérale ou bilatérale, a été constatée chez un garçon présentant le syndrome de William-Beuren. Un patient atteint du syndrome de Prader-Willi avait un micropénis.

D'autres anomalies plus rares ont été relevées de manière sporadique, notamment chez 3 patients atteint du syndrome de William-Beuren dont une hernie ombilicale, une malformation anorectale, une cyphose dorsale (tableau IV).

Tableau IV : La répartition des malformations associées selon le syndrome retenu.

Syndrome microdélétionnel	Malformations retrouvées	Nombre de cas
Syndrome de Williams-Beuren	Cardiopathie congénitale	9
	Anomalies des extrémités (clinodactylie, genu valgum, pieds plats, etc.)	4
	Cryptorchidie	1
	Hernie ombilicale	1
	Cyphose dorsale	1
	Malformation anorectale	1
Syndrome de la microdélétion 1p36	Anomalies des extrémités	2
Syndrome d'Angelman	Anomalies des extrémités	1
Syndrome de Prader-Willi	Anomalies des OGE (Micropénis)	1
	Anomalies des extrémités	2
	Cardiopathie congénitale	1

e. **Hypotonie :**

L'hypotonie a été retrouvée dès la petite enfance chez les deux patients atteints par le syndrome de Prader-Willi.

f. Épilepsie :

L'épilepsie a été rapportée chez trois patientes dont 2 atteintes par le syndrome d'Angelman et une patiente présentant la microdélétion 1p36.

g. Phénotype comportemental :

Sur le plan comportemental, certains traits caractéristiques ont été relevés au sein de notre cohorte. Une sociabilité marquée (Jovialité et interactivité) a été notée chez tous les enfants atteints du syndrome de Williams-Beuren.

Chez les patients porteurs du syndrome de Prader-Willi, une hyperphagie compulsive associée à des accès de colère en lien avec les restrictions alimentaires a été observée.

Les patients atteints du syndrome d'Angelman présentaient une attitude joyeuse et rieuse, souvent accompagnée d'une excitabilité motrice.

Enfin, un retard de communication et des difficultés d'interaction sociale ont été rapportés chez une patiente atteinte de la microdélétion 1p36.

h. Obésité secondaire :

Une obésité secondaire a été retrouvée chez les deux patients atteints du syndrome de Prader-Willi installée à partir de l'âge de 4 ans. De même une obésité a été constatée chez une patiente atteinte de la microdélétion 1p36.

IV. Données généalogiques :

Des arbres généalogiques ont pu être établis pour la totalité des patients de notre série.

1. Cas similaires :

L'analyse des données généalogiques de tous les patients de notre cohorte n'a pas mis en évidence des cas similaires dans la famille.

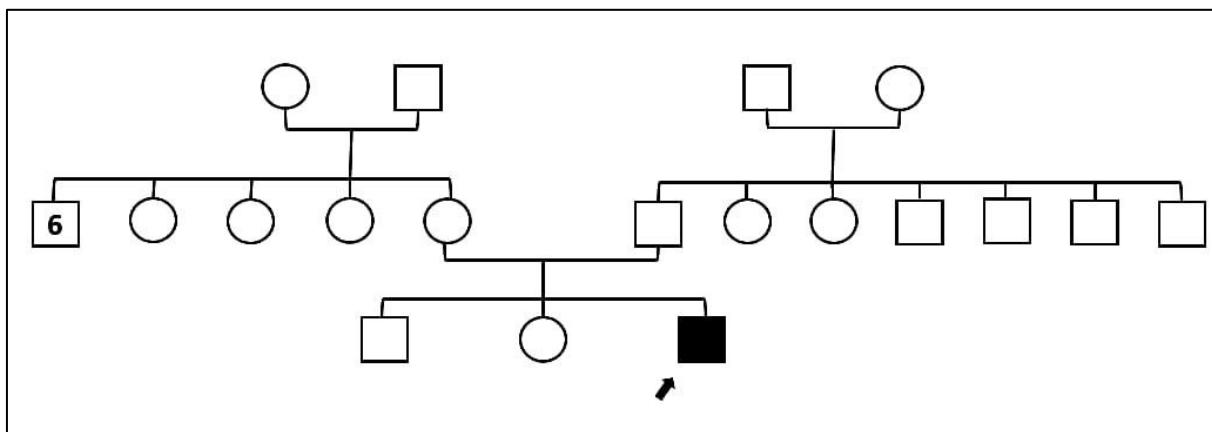


Figure 6 : Arbre généalogique du cas 1 (Syndrome de Prader-Willi).

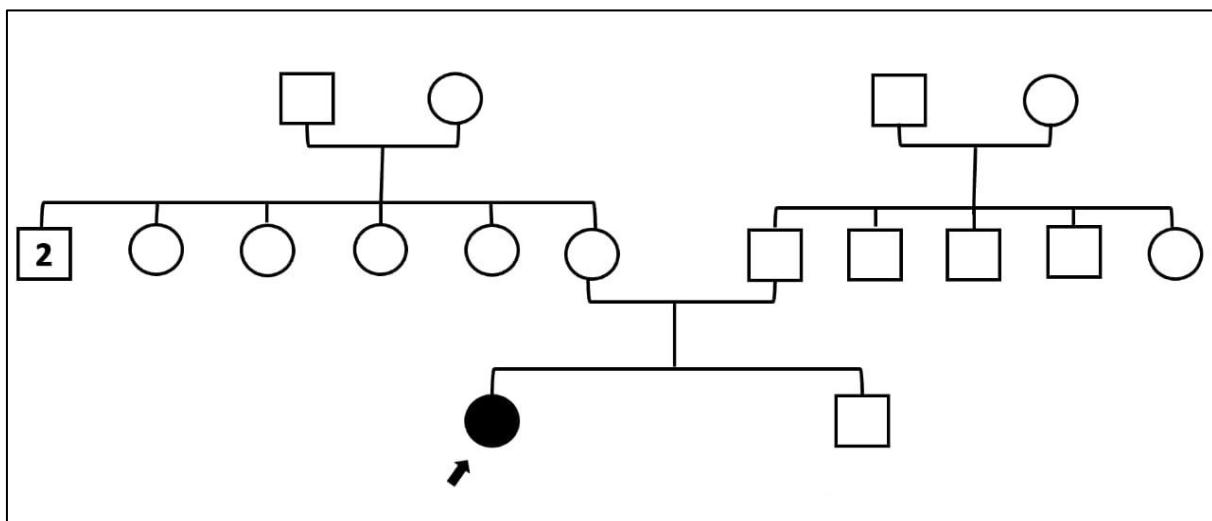


Figure 7 : Arbre généalogique du cas 3 (Syndrome d'Angelman).

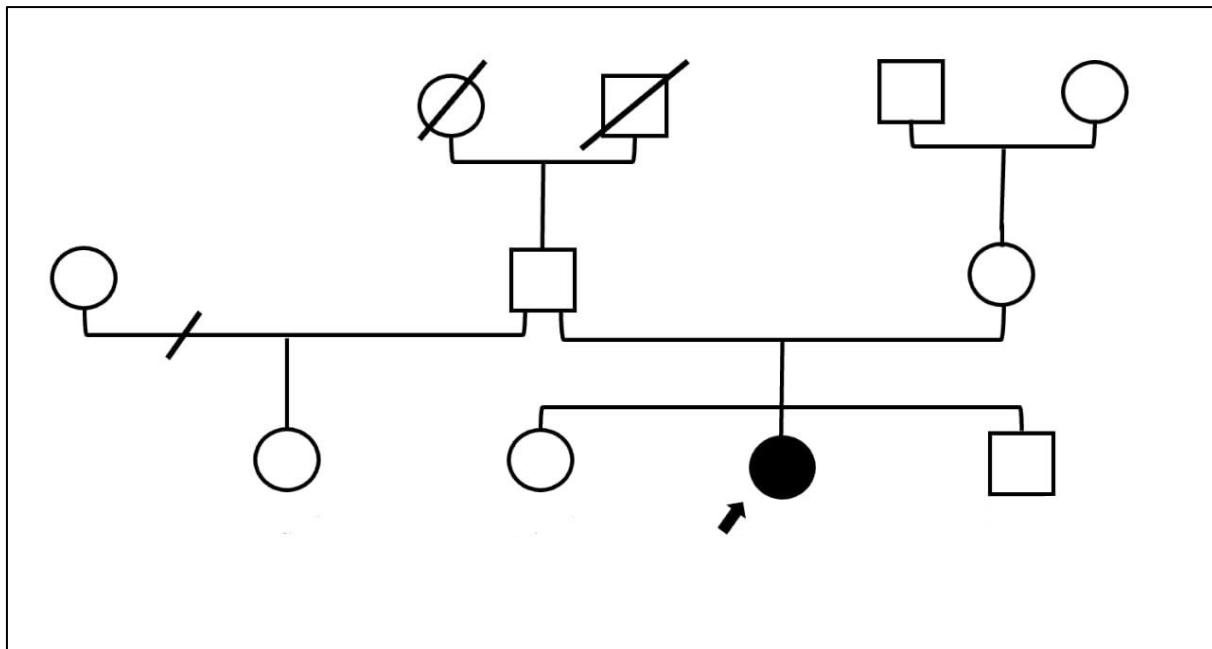


Figure 8 : Arbre généalogique du cas 6 (Syndrome de la microdélétion 1p36).

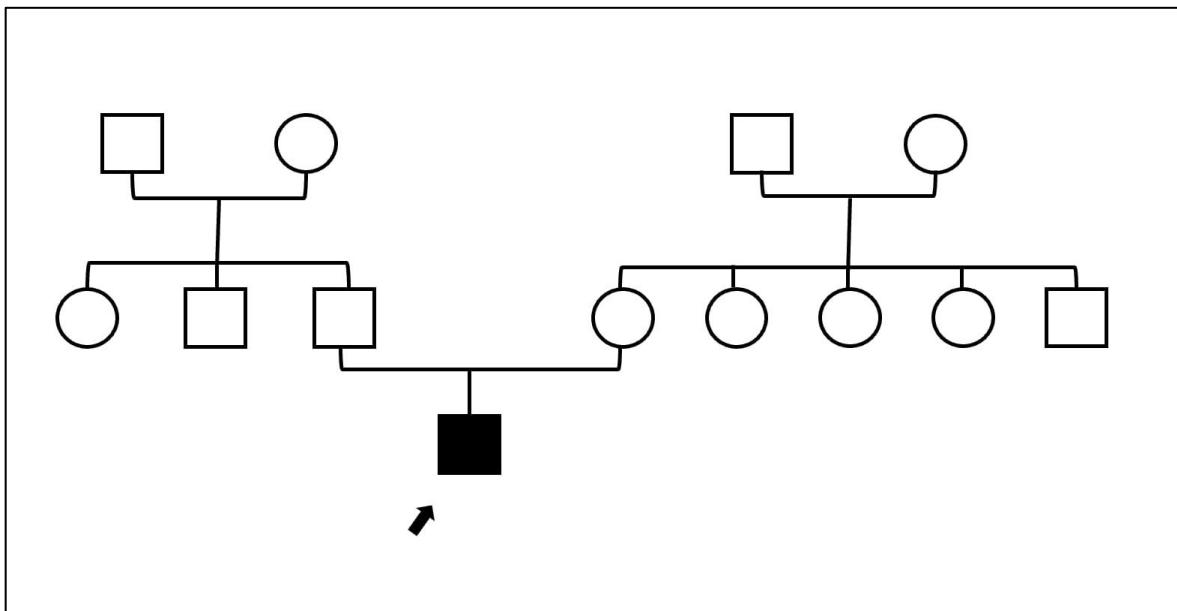


Figure 9 : Arbre généalogique du cas 11 (Syndrome de William-Beuren).

2. Consanguinité :

Un mariage entre apparentés a été retrouvé dans trois cas, représentant 15,78 % des cas.

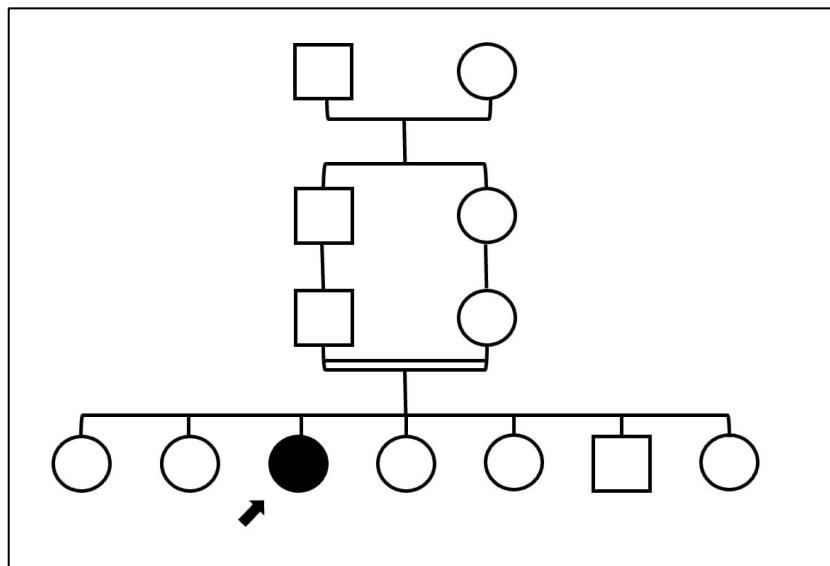


Figure 10 : Arbre généalogique du cas 14 (Syndrome de William-Beuren).

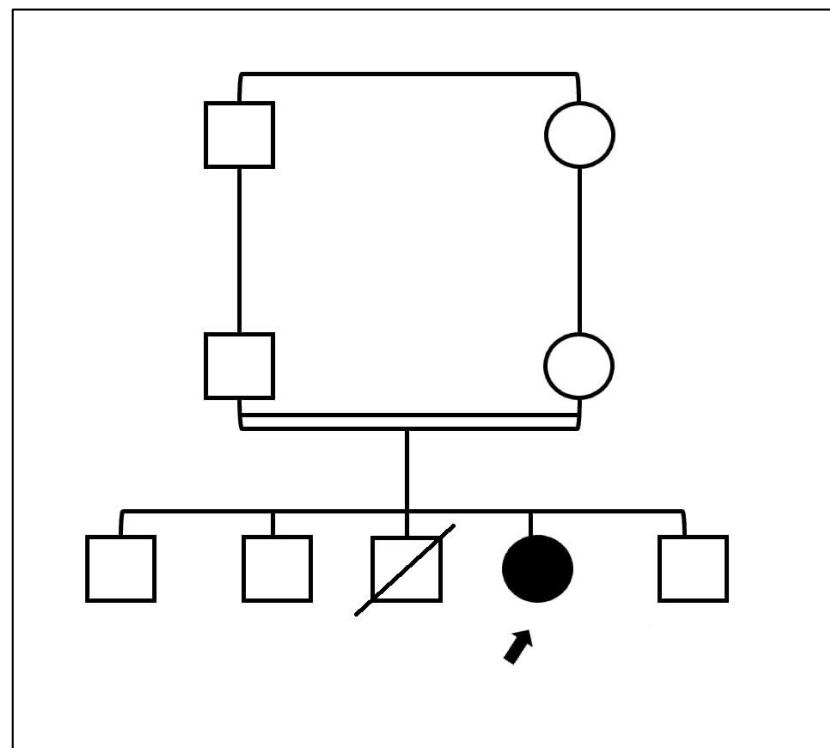


Figure 11 : Arbre généalogique du cas 17 (Syndrome de William-Beuren).

V. Résultats de l'étude cytogénétique moléculaire :

1. Techniques utilisées (Figures 12, 13, 14 et 15):

Dans notre série, 2 techniques de cytogénétique moléculaire ont été réalisées afin de confirmer le diagnostic des syndromes microdélétionnels. L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) avec utilisation des sondes locus spécifique à chaque syndrome a été réalisée au sein du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech chez 18 patients (94,73 % des cas), en utilisant différents type de sondes locus spécifique selon le syndrome suspecté (voir annexes). Enfin, une analyse par l'hybridation cytogénétique comparative sur puce (CGH-Array), a été effectuée chez 1 patiente (5,26%) dans un laboratoire étranger.

2. Résultats (Figures 12, 13, 14 et 15):

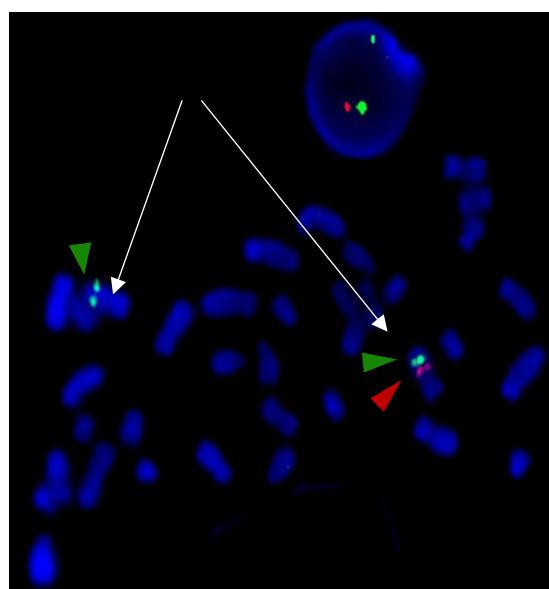


Figure 12 : FISH métaphasique et interphasique montrant la délétion du gène ELN en 7q11.23 chez un patient atteint du syndrome de Williams-Beuren (Iconographie du service de Génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech).

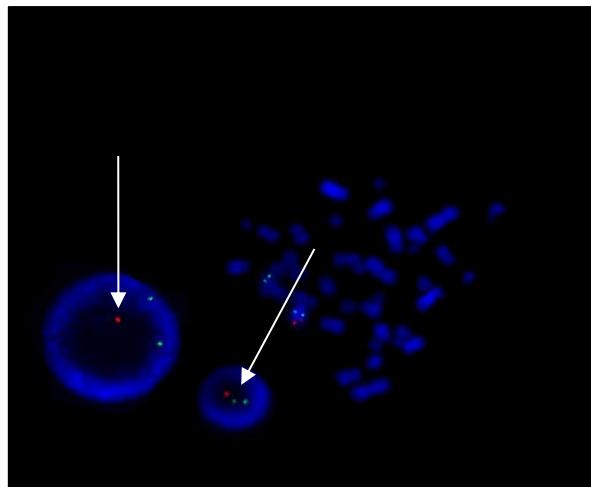


Figure 13 : FISH métaphasique et interphasique montrant la délétion du gène UBE3A en 15q11 maternel chez un patient atteint du syndrome d'Angelman (Iconographie du service de Génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech).

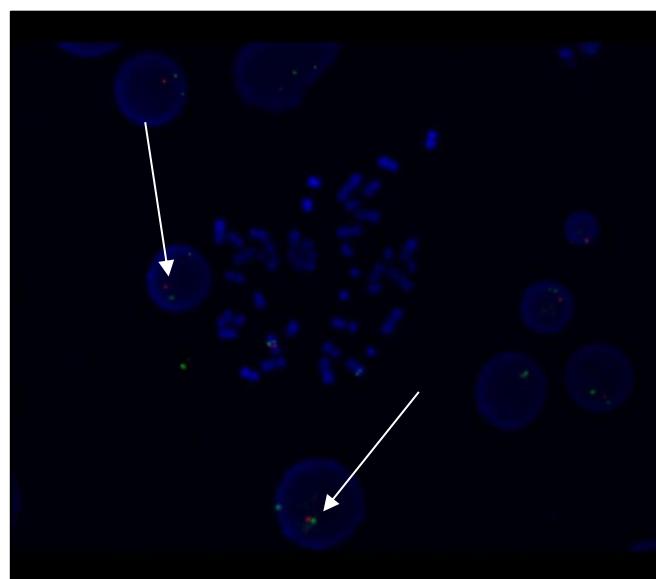


Figure 14 : FISH métaphasique et interphasique montrant la délétion du gène UBE3A en 15q11 paternel chez un patient atteint du syndrome de Prader-Willi (Iconographie du service de Génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech).

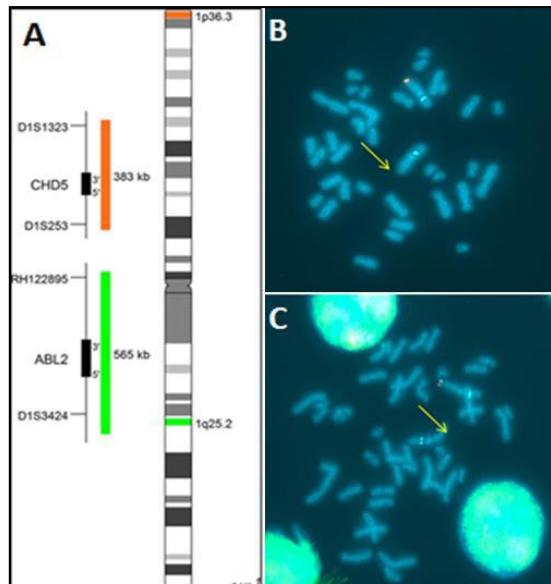


Figure 15 : FISH métaphasique montrant une microdélétion terminale du chromosome 1 (1p36) chez un patient atteint du syndrome de la microdélétion 1p36 (Iconographie du service de Génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech).

VI. Conseil génétique :

L'ensemble des patients référés au service de génétique du CHU Mohamed VI de Marrakech ont bénéficié d'un conseil génétique adéquat.

VII. Suivi :

L'ensemble des patients inclus dans notre cohorte ont bénéficié d'un suivi rigoureux au sein des services référents notamment la chirurgie pédiatrique, la pédiatrie, la pédopsychiatrie, l'endocrinologie et la chirurgie cardiovasculaire..

VIII. Tableaux récapitulatifs :

Tableau V : étude clinique.

N° de cas	Motif de consultation	Sexe	Age de consultation	Examen dysmorphologique	Le reste de l'examen somatique	Développement psychomoteur Phénotype comportemental	Diagnostic évoqué
Cas 1	Syndrome dysmorphique	M	7ans	<ul style="list-style-type: none"> - Dysmorphie cranio-faciale : visage rond, yeux en amande, bouche en chapeau de gendarme rétraction bitemporale. - Examen des extrémités : petites mains et petits pieds. 	<ul style="list-style-type: none"> - OGE : Micropénis - obésité 	-	Syndrome de Prader-Willi
Cas 2	Syndrome dysmorphique	M	4 ans	<ul style="list-style-type: none"> - Dysmorphie cranio-faciale : visage rond, yeux en amande, bouche en chapeau de gendarme. - Examen des extrémités : petites mains et petits pieds. 	- obésité	-	Syndrome de Prader-Willi
Cas 3	Epilepsie	F	5 ans	<ul style="list-style-type: none"> - Dysmorphie faciale : microcéphalie, diastème médian, macrostomie et synophrys. 	-	-	Syndrome d'Angelman
Cas 4	Retard mental et épilepsie	F	6 ans	<ul style="list-style-type: none"> - Dysmorphie faciale : Microcéphalie, macrostomie et diastème médian. - Examen des extrémités : Pieds plats. 	-	-	Syndrome d'Angelman

N° de cas	Motif de consultation	Sexe	Age de consultation	Examen dysmorphologique	Le reste de l'examen somatique	Développement psychomoteur Phénotype comportemental	Diagnostic évoqué
Cas 5	Retard de communication et attitude scoliotique	F	5 ans	<ul style="list-style-type: none"> – Dysmorphie crano-faciale : Sourcils horizontaux, énophthalmie et regard inquiet. – Examen des extrémités : Pieds plats et genu Valgus. 	–	–	Syndrome de la microdélétion 1p36
Cas 6	RSP et épilepsie	F	10 ans	<ul style="list-style-type: none"> – Dysmorphie faciale : sourcils horizontaux, énophthalmie et regard inquiet. – Examen des extrémités : Pieds valgus bilatéral. 	Retard staturo-pondérale à -2 DS.	–	Syndrome de la microdélétion 1p36
Cas 7	Syndrome dysmorphique	F	2 ans	<ul style="list-style-type: none"> – Dysmorphie crano-faciale : Comblement péri-orbitaire, hypertélorisme, épicanthus bilatéral, joues tombantes, philtrum long, lèvre inférieure inversée et PC = 42 cm (-2 DS) 	RSP à -2 DS Malformation anorectale	Très sociable, joviale	Syndrome de Williams-Beuren
Cas 8	RPM	F	2 ans	<ul style="list-style-type: none"> – Dysmorphie crano-faciale : un petit visage, épicanthus, comblement péri-orbitaire, nez triangulaire, narines antéversées, joues pleines tombantes, lèvre épaisse et lèvre inférieure éversée. – Examen des extrémités : pieds plats. 		Développement psychomoteur : marche à 2 ans et parole limitée à quelques syllabes	Syndrome de Williams-Beuren

– N° de cas	– Motif de consultation	– Sexe	– Age de consultation	– Examen dysmorphologique	– Le reste de l'examen somatique	– Développement psychomoteur	– Diagnostic évoqué
– Cas 9	– Syndrome dysmorphique et cardiopathie congénitale	– F	– 1 an	– Dysmorphie faciale : Comblement péri-orbitaire, joues tombantes, visage bouffi, lèvres épaisses, éversion de la lèvre inférieure.	– – –	– –	– Syndrome de Williams-Beuren
– Cas 10	– RPM	– F	– 12 ans	– Dysmorphie crano-faciale : visage d'elf, joues tombantes, comblement péri-orbitaire, lèvre inférieure éversée. –	– RS à -2DS – RP à -3 DS	– Très social	– Syndrome de Williams-Beuren
– Cas 11	– Retard du langage et RPM	– M	– 4 ans	– – Dysmorphie crano-faciale : œdème péri-orbitaire, joues tombantes, lèvre inférieure éversée.	– Examen abdominal : hernie ombilicale. – Examen des OGE: cryptorchidie bilatéral.	– –	– Syndrome de Williams-Beuren
– Cas 12	– Syndrome dysmorphique	– M	– 7 ans	– Dysmorphie crano-faciale : visage allongé, nez court retroussé, joues tombantes, oreilles larges normo-implantées, lèvres épaisses, lèvre inférieure éversée et philtrum long. – – Examen des extrémités : bradymétacarpie des quatrièmes et cinquièmes doigts gauches.	– Cyphose dorsale – RS à -1 DS	– Très social	– Syndrome de Williams-Beuren

– N° de cas	– Motif de consultation	– Sexe	– Age de consultation	– Examen dysmorphologique	– Le reste de l'examen somatique	– Développement psychomoteur	– Diagnostic évoqué
– Cas 13	– Cardiopathie congénitale	– F	– 3 ans	– Dysmorphie crano-faciale : visage long, joues tombantes, pointe nasale légèrement dirigée en haut, menton triangulaire. –	– RSP à -2 DS	– – – –	– Syndrome de Williams-Beuren
– Cas 14	– Syndrome dysmorphique	– F	– 29 ans	– Dysmorphie crano-faciale : sourcils fins, lèvres charnues, prognathisme. –	– – –	– – – –	– Syndrome de Williams-Beuren
– Cas 15	– Syndrome dysmorphique et RPM	– F	– 01 an	– Dysmorphie crano-faciale : visage d'elf, œdème péri-orbitaire, narines antéversées, joues pleines, lèvres épaisses, rétrognathisme. – Examen cervical : cou court. – Examen des extrémités : deuxième orteil surélevé. –	– RP à -2 DS – RS à -3 DS	– – – – – –	– Syndrome de Williams-Beuren
– Cas 16	– Retard mental	– M	– 6 ans	– Dysmorphie crano-faciale : visage d'elf, épicanthus, œdème péri-orbitaire, joues tombantes, philtrum long et lèvre inférieure éversée. – Examen des extrémités : légère clinodactylie du cinquième doigt.	– – – –	– – – –	– Syndrome de Williams-Beuren

N° de cas	Motif de consultation	Sexe	Age de consultation	Examen dysmorphologique	Le reste de l'examen somatique	Développement psychomoteur Phénotype comportemental	Diagnostic évoqué
Cas 17	Syndrome dysmorphique et RSP	F	9 ans	<ul style="list-style-type: none"> - Dysmorphie cranio-faciale : visage d'elf, joues tombantes, lèvres épaisses, philtrum long, rétrognathisme. - Examen des extrémités : clinodactylie du cinquième orteil bilatérale. 	RP à -3 DS RS à -4 DS	-	Syndrome de Williams-Beuren
Cas 18	RSP et RM	F	6 ans	<ul style="list-style-type: none"> - Dysmorphie cranio-faciale : un petit visage, comblement péri-orbitaire, narines antéversées, joues tombantes, lèvre inférieure éversée, philtrum court, léger rétrognathisme, petit menton. 	-	-	Syndrome de Williams-Beuren
Cas 19	Syndrome dysmorphique et RPM	M	4 ans	Dysmorphie cranio-faciale : front bombé fuyant, sourcils rares, œdème péri-orbitaire, racine du nez aplatie avec une extrémité bulbeuse, joues tombantes, lèvres épaisses, lèvre inférieure large et éversée, philtrum long, oreilles mal ourlées.	RP à -3 DS RS à -4 DS	-	Syndrome de Williams-Beuren

Tableau VI : Etude paraclinique.

N°	Explorations radiologiques	Bilans biologiques	Examens génétiques			Autre	Diagnostic retenu
			Caryotype standard	Cytogénétique moléculaire (FISH et CGH-Array)	Génétique moléculaire (PCR)		
Cas 1	- Échographie cardiaque : CIA opérée. - Échographie abdominale : Normale.	-	-	FISH : présence de microdélétion en faveur du syndrome de Prader-Willi	-	-	Syndrome de Prader-Willi
Cas 2	- Échographie cardiaque : Normale. - Échographie abdominale : Normale.	-	-	FISH : présence de microdélétion en faveur du syndrome de Prader-Willi	-	-	Syndrome de Prader-Willi
Cas 3	- TDM cérébrale : normale	-	-	FISH : présence de microdélétion 15q11 à l'état hétérozygote sur toutes les métaphases analysées.	-	-	Syndrome d'Anglemann
Cas 4	-IRM : normale	-	-	FISH : présence de microdélétion 15q11 à l'état hétérozygote sur toutes les métaphases analysées.	-	-	Syndrome d'Anglemann

N°	Explorations radiologiques	Bilans biologiques	Examens génétiques			Autre	Diagnostic retenu
			Caryotype standard	Cytogénétique moléculaire (FISH)	Génétique moléculaire (PCR)		
Cas 5	<ul style="list-style-type: none"> - Radiographie du bassin de face : Normale - Échographie cardiaque : normale 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS : normale - CPK : normaux - CRP : normale - TSH : normale - TGF1 : normale 		<p>FISH : absence de microdélétion en faveur du syndrome de Prader-Willi et d'Agelmann</p> <p>CGH Array : syndrome de la microdélétion 1p36</p>	-	-	Syndrome de délétion 1p36
Cas 6	<ul style="list-style-type: none"> - Échographie cardiaque : normale - Échographie Transfontanellaire : normale 	Bilan thyroïdien : normal (sous traitement)	-	FISH : présence de la microdélétion 1p36	-	-	Syndrome de délétion 1p36
Cas 7	<ul style="list-style-type: none"> - Échographie cardiaque : CIA - radiographie du thorax : normale. 	-	-	FISH : présence de la microdélétion en position 7q11.23	-	-	Syndrome de Williams-Beuren
Cas 8	- Échographie cardiaque : communication inter-ventriculaire haute.	Calcémie : 113 mg/dL	-	FISH : présence de la microdélétion en position 7q11.23	-	-	Syndrome de Williams-Beuren

N°	Explorations radiologiques	Bilans biologiques	Examens génétiques			Autre	Diagnostic retenu
			Caryotype standard	Cytogénétique moléculaire (FISH)	Génétique moléculaire (PCR)		
Cas 9	-Échographie cardiaque : sténose pulmonaire moyennement serrée.	-	-	FISH : présence de la microdélétion en position 7q11.23	-	-	Syndrome de Williams-Beuren
Cas 10	-Échographie cardiaque : sténose supra-aortique opérée.	- Calcémie : normale	-	FISH : présence de la microdélétion en position 7q11.23	-	-	Syndrome de Williams-Beuren
Cas 11	-Échographie cardiaque : normale. -Échographie abdomino-pelvienne : normale. -Échographie testiculaire : ectopie testiculaire inguinale bilatérale.	- Calcémie : normale	-	FISH : présence de la microdélétion en position 7q11.23	-	-	Syndrome de Williams-Beuren
Cas 12	-Échographie cardiaque : normale.	- Calcémie : normale	-	FISH : présence de la microdélétion en position 7q11.23	-	-	Syndrome de Williams-Beuren

N°	Explorations radiologiques	Bilans biologiques	Examens génétiques			Autre	Diagnostic retenu
			Caryotype standard	Cytogénétique moléculaire (FISH)	Génétique moléculaire (PCR)		
Cas 13	-Échographie cardiaque : communication inter-auriculaire.	-	-	FISH : présence de la microdélétion en position 7q11.23	-	-	Syndrome de Williams-Beuren
Cas 14	-Échographie cardiaque : sténose aortique supra-valvulaire et dextrocardie acquise.	- Calcémie : normale	-	FISH : présence de la microdélétion en position 7q11.23	-	-	Syndrome de Williams-Beuren
Cas 15	-Échographie cardiaque : communication inter-ventriculaire péri-membraneuse sans HTAP.	- NFS : hyperleucocytose à prédominance PNN. - TSH : normale -T4 : normale	-	FISH : présence de la microdélétion en position 7q11.23	-	-	Syndrome de Williams-Beuren
Cas 16	-Échographie cardiaque : normale	-NFS : normale. -TSH : normale. -Calcémie : 101 mg/l (normale)	Normal	FISH : présence de la microdélétion en position 7q11.23	-	-	Syndrome de Williams-Beuren

N°	Explorations radiologiques	Bilans biologiques	Examens génétiques			Autre	Diagnostic retenu
			Caryotype standard	Cytogénétique moléculaire (FISH)	Génétique moléculaire (PCR)		
Cas 17	-Échographie cardiaque : communication inter-auriculaire (fermeture après 4 ans).	-Calcémie : 98 mg/l (normale)	Normal	FISH : présence de la microdélétion en position 7q11.23	-	-	Syndrome de Williams-Beuren
Cas 18	-Échographie cardiaque : régurgitation mitrale grade 2 associée à une insuffisance aortique grade 1, foramen ovale perméable associé. - Échographie abdominale : normale. - ETF : normale. -radiographie de la main gauche : l'âge osseux est celui d'une fille de 5 ans.	-NFS : normale. -Urée/Créatinine : normaux. -Calcémie : 107 mg/l (augmentée) -anticorps anti-transglutaminase (IgA) : négatifs.	-	FISH : présence de la microdélétion en position 7q11.23	-	-	Syndrome de Williams-Beuren
Cas 19	-Échographie cardiaque : communication inter-auriculaire, ostium secundum de 4,4 mm avec shunt G-D.	-	-	FISH : présence de la microdélétion en position 7q11.23	-	-	Syndrome de Williams-Beuren



DISCUSSION BIBLIOGRAPHIQUE



I. Généralités :

1. Définition :

Les syndromes microdélétionnels désignent un ensemble de pathologies génétiques résultant de la perte interstitielle de segments chromosomiques de petite taille, généralement inférieure à 5 mégabases (Mb), mais suffisamment étendus pour englober plusieurs gènes contigus essentiels au développement normal [14], [15], [16]. Ces délétions, souvent non détectables par caryotypage conventionnel, affectent l'équilibre du génome et peuvent engendrer des tableaux cliniques complexes associant dysmorphie, retard des acquisitions, déficience intellectuelle, malformations congénitales, et troubles du comportement [14], [16].

La genèse de ces anomalies repose fréquemment sur des recombinaisons homologues non alléliques (NAHR), survenant lors de la méiose et impliquant des séquences répétées à l'origine de remaniements chromosomiques de novo [14], [17]. La richesse et la complexité du contenu génomique des régions impliquées expliquent la grande variabilité phénotypique observée entre les individus porteurs d'une même microdélétion [16].

L'émergence de la cytogénétique moléculaire a profondément modifié les modalités diagnostiques de ces syndromes. Des techniques telles que l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), l'hybridation génomique comparative sur puce (CGH-Array) et l'amplification multiplex de sonde nucléique dépendant des ligatures (MLPA) offrent désormais une résolution nettement supérieure à celle du caryotype, permettant la détection de pertes submicroscopiques non visibles en métaphase [16], [18], [19].

2. Historique :

L'identification des syndromes microdélétionnels a été rendue possible grâce aux progrès considérables accomplis dans le domaine de la cytogénétique au cours des années 1970 et 1980. L'introduction des techniques de haute résolution chromosomique a constitué une avancée déterminante, permettant une analyse plus fine de la structure des chromosomes. Cette évolution repose sur des innovations méthodologiques telles que la synchronisation

cellulaire, imaginée par Yunis en 1976 [20], qui a permis d'obtenir un grand nombre de cellules bloquées en prométaphase, stade au cours duquel les chromosomes présentent un degré d'étalement maximal et une résolution des bandes nettement supérieure à celle observée en métaphase classique.

L'étude de chromosomes prométaphasiques ainsi obtenus, jusqu'à 2000 bandes pouvant être individualisées, a facilité la mise en évidence d'anomalies chromosomiques de très petite taille, jusque-là inaccessibles au caryotype standard. Cette technique, perfectionnée par Jean de Grouchy [21], a permis de révéler des délétions submicroscopiques à l'origine de syndromes cliniques jusque-là non élucidés et désormais regroupés sous le terme de « syndromes microdélétionnels ».

Ces syndromes, initialement qualifiés de « remaniements cryptiques », se caractérisent par la perte d'un segment chromosomique, englobant plusieurs gènes contigus. La notion même de « syndrome microdélétionnel » a ainsi émergé pour désigner un ensemble de tableaux cliniques hétérogènes unis par une cause cytogénétique commune, souvent inaccessible aux techniques classiques. Ces entités nosologiques ont été progressivement reconnues grâce à l'introduction de la cytogénétique moléculaire, notamment les techniques de FISH et plus récemment la CGH Array, qui ont ouvert la voie à une exploration fine du génome (tableau VII).

Tableau VII : les syndromes microdélétionnels [16], [22]

Années soixante : syndromologie Description clinique	Années quatre-vingts : haute résolution chromosomique Microdélétion
1956 : Syndrome de Prader-Willi	15q11-q12
1960 : Syndrome de Miller-Dieker	17p13.3
1963 : Syndrome de Rubinstein-Taybi	16p13.3
1963 : Syndrome de WAGR (tumeur de Wilms, Aniridie, anomalies Génito-urinaires, Retard mental)	11p13
1965 : Syndrome d'Angelman	15q11-q12
1965 : Syndrome de DiGeorge	22q11.2
1969 : Syndrome de Langer-Giedion	8q23.3-q24.13
1969 : Syndrome d'Alagille	20p11.23-p12.1

3. Epidémiologie :

Les syndromes microdélétionnels sont relativement rares, mais leur incidence cumulée est significative en raison de la diversité des syndromes inclus dans cette catégorie. Leur prévalence varie considérablement selon le syndrome spécifique. Par exemple, le syndrome de Di-George (22q11.2) est l'un des plus fréquents, avec une incidence estimée à environ 1 sur 4 000 naissances. Le syndrome de Williams-Beuren (7q11.23) a une prévalence d'environ 1 sur 7 500 à 1 sur 20 000 naissances [15], [23]. Les syndromes de Prader-Willi et d'Angelman, résultant de délétions sur le chromosome 15q11 – q13, ont chacun une prévalence d'environ 1 sur 10 000 à 1 sur 15 000 naissances [8], [24], [25]. Par ailleurs, le syndrome de la microdélétion 1p36, considéré comme l'un des syndromes de délétion terminale les plus courants, a une prévalence estimée entre 1 sur 5 000 et 1 sur 10 000 naissances [26], [27]. Le syndrome de Smith-Magenis, lié à une microdélétion de la région 17p11.2, est quant à lui plus rare, avec une fréquence approximative de 1 sur 15 000 à 1 sur 25 000 naissances [28], [29]. La répartition géographique et ethnique des syndromes microdélétionnels ne montre pas de disparités significatives, bien que des études épidémiologiques détaillées puissent révéler des

variations locales dues à des facteurs génétiques ou environnementaux spécifiques. La détection accrue grâce aux avancées en cytogénétique moléculaire a également conduit à une meilleure compréhension de leur prévalence réelle, suggérant que ces syndromes pourraient être sous-diagnostiqués dans certaines populations [15].

II. Bases moléculaires des syndromes microdélétionnels :

Les microdélétions chromosomiques sont des pertes de segments d'ADN relativement petits, mais significatifs sur les chromosomes, car elles couvrent plusieurs gènes. Le phénotype anormal que présentent les patients résulte d'un dosage inapproprié de certains gènes dans la région critique [30], [31]. Les syndromes microdélétionnels peuvent impliquer des gènes soumis ou impliqués dans l'empreinte parentale, entraînant ainsi diverses conséquences médicales et développementales. Ces délétions sont classées en deux catégories principales, selon leur localisation sur les chromosomes :

- 1. Microdélétions interstitielles** : ces délétions se produisent à l'intérieur des chromosomes, entre les régions télomériques. Elles sont généralement identifiées lorsque des segments d'ADN sont perdus d'une zone non terminale d'un chromosome. Ce type de microdélétion peut affecter plusieurs gènes et est souvent responsable de syndromes génétiques complexes dus à la perte simultanée de multiples gènes fonctionnels [32], [33].
- 2. Microdélétions subtélomériques** : Ces délétions affectent les extrémités des chromosomes, connues sous le nom de régions télomériques. Ces zones sont cruciales, car elles contiennent des gènes importants qui, lorsqu'ils sont déletés, peuvent conduire à des anomalies développementales sévères, notamment des retards de développement et des déficiences intellectuelles. La nature critique de ces régions est due à leur rôle dans la protection des chromosomes contre la dégradation et dans la régulation de la réplication cellulaire [32], [34].

L'origine de ces syndromes repose sur divers mécanismes de réarrangement chromosomique. Le plus fréquent est la recombinaison homologue non allélique (NAHR, *non allelic homologous recombination*), un processus survenant au cours de la méiose entre des séquences homologues mal alignées, notamment dans les régions contenant des duplications segmentaires [14], [17]. Ces séquences, appelées low copy repeats (LCR), sont des régions génomiques composées de longues répétitions de séquences à homologie partielle. Elles rendent certains loci chromosomiques particulièrement vulnérables aux erreurs de recombinaison, favorisant ainsi la survenue de délétions récurrentes [35]. La présence de ces LCR constitue une signature structurale de nombreuses régions critiques impliquées dans les syndromes microdélétionnels.

En dehors de la NAHR, d'autres mécanismes moléculaires peuvent également être impliqués dans la genèse des microdélétions. Les réarrangements non homologues, résultant de cassures double-brin suivies d'une réparation par jonction d'extrémités non homologues (*non-homologous end joining*, NHEJ), peuvent conduire à des délétions imprécises [32], [33]. Des erreurs de réplication, telles que les glissements de brin (*replication slippage*) ou la fusion-rupture-pont (*breakage fusion bridge*), ont également été évoquées dans certaines microdélétions terminales comme celle de 1p36, renforçant l'hypothèse d'un mécanisme complexe de réparation incomplète dans les régions subtélomériques [36], [37].

Enfin, la structure même du génome humain, par la présence de séquences répétées, d'éléments mobiles (Alu, LINE) et de zones d'homologie partielle, crée un terrain propice à ces réarrangements instables [38]. Ces caractéristiques architecturales expliquent la récurrence de certaines délétions spécifiques, observées dans plusieurs syndromes microdélétionnels bien documentés.

III. Corrélations génotype-phénotype :

Les syndromes microdélétionnels offrent un modèle privilégié pour comprendre comment la perte d'une séquence donnée se traduit en traits cliniques précis. L'interprétation de ces corrélations repose sur deux piliers : l'architecture des low copy repeats (LCR) qui détermine les limites des délétions et l'effet dosage des gènes critiques qu'elles contiennent [35]. Chaque syndrome illustre ainsi une relation particulière entre la taille, la position de la délétion et la sévérité du phénotype.

1. Syndrome 22q11.2 (DiGeorge/VCFS) :

Le syndrome de délétion 22q11.2, aussi connu sous les appellations de syndrome de DiGeorge ou vélocardiofacial, présente une hétérogénéité phénotypique remarquable, malgré une relative uniformité génotypique. Environ 90 % des patients présentent une délétion de 3 Mb incluant plus de 40 gènes, tandis que les autres présentent une forme plus restreinte de 1,5 Mb impliquant environ 30 gènes [39]. La variabilité phénotypique, notamment dans les anomalies cardiaques conotroncales, la dysmorphie craniofaciale, l'hypoplasie thymique et parathyroïdienne, suggère fortement l'implication de modulateurs géniques ou environnementaux [40]. Parmi les gènes délétés, *TBX1* occupe une position centrale dans la physiopathologie du syndrome. L'ensemble des données issues de modèles murins démontre que l'expression de *Tbx1* est cruciale pour le développement normal de l'appareil pharyngien, dont dérivent le cœur, le thymus, les parathyroïdes et les structures craniofaciales [39]. Les souris hétérozygotes *Tbx1* +/- présentent des anomalies modérées des arcs aortiques, tandis que les modèles homozygotes *Tbx1* -/- manifestent des malformations sévères et diffuses, mimant les formes complètes du syndrome chez l'humain [39]. La sévérité des manifestations cliniques semble directement liée au dosage génique de *TBX1*, avec un effet seuil observé dans les études transcriptomiques. Ainsi, une réduction ou un excès de l'expression *Tbx1* induit des malformations cardiaques et faciales similaires, illustrant le rôle critique de la régulation

spatio-temporelle de ce gène (figure 16) [39]. En outre, les interactions entre *TBX1* et d'autres éléments du locus 22q11.2, tels que *CRKL*, ou avec des modulateurs épigénétiques comme *CHD7* ou *MOZ*, renforcent la complexité du déterminisme phénotypique [39], [40]. Des facteurs extrinsèques tels que le taux d'acide rétinoïque (RA) durant l'embryogenèse influencent également l'expression de *Tbx1*. Une hyper- ou hypovitaminose A modifie la transcription de *Tbx1* et impacte la migration des cellules de la crête neurale cardiaque, perturbant la septation conotroncale et l'architecture vasculaire [40]. Ces données renforcent l'hypothèse selon laquelle les variations d'expression de *TBX1*, modulées par des interactions géniques et environnementales, constituent la base des corrélations génotype-phénotype observées dans le syndrome 22q11.2.

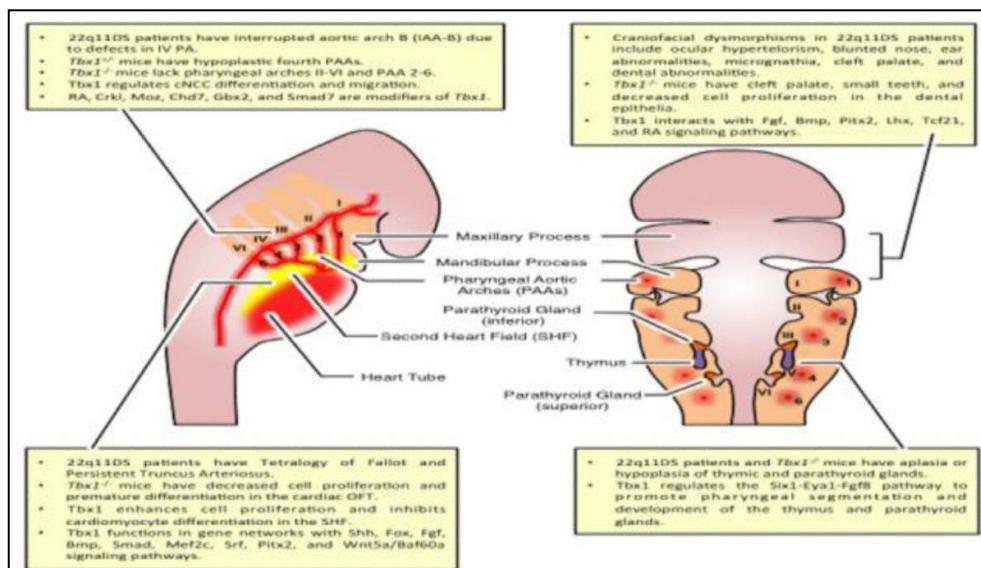


Figure 16 :Manifestations cliniques du syndrome de microdélétion 22q11.2 et fonctions correspondantes du gène *Tbx1* durant l'organogenèse [39].

Vues latérale (panneau gauche) et frontale (panneau droit) d'un embryon humain. Les chiffres romains (I-VI) désignent les arcs pharyngiens (PA), tandis que les chiffres arabes (1-5) correspondent aux artères des arcs pharyngiens (PAA) [39]

2. Syndrome 7q11.23 (Williams-Beuren) :

Le syndrome de Williams-Beuren (SWB) est causé par une microdélétion récurrente d'environ 1,5 Mb sur le locus 7q11.23, impliquant une vingtaine de gènes. Les corrélations entre les altérations géniques spécifiques et les manifestations cliniques ont fait l'objet de nombreuses recherches. Des données récentes indiquent que la perte ou la duplication de ce locus induit des altérations symétriques et dose-dépendantes du profil de méthylation de l'ADN, ce qui influence l'expression génique à l'échelle du génome. Par exemple, les patients porteurs de la duplication (Dup7) présentent des niveaux de méthylation significativement réduits, tandis que ceux atteints du SWB présentent une hyperméthylation sur les mêmes régions, ce qui soutient un effet dose-dépendant des gènes impliqués (figure 17) [41]. Ces variations épigénétiques concernent des gènes-clés du neurodéveloppement et sont particulièrement enrichies en sites de fixation du facteur de liaison CTCF, suggérant une implication des mécanismes de régulation chromatinienne dans le phénotype complexe du syndrome [41]. Le profil cognitif typique du SWB, marqué par des troubles visuospatiaux sévères et une hypersociabilité, semble associé à la perte des gènes GTF2I et GTF2IRD1, tous deux impliqués dans la régulation transcriptionnelle via leur interaction avec les histones désacétylases (HDACs), complexes Polycomb et LSD1[42]. Ces facteurs contribuent à la structuration du réseau cérébral social et au développement cognitif. Par ailleurs, BAZ1B, un autre gène déleté, a un rôle critique dans la formation de l'hétérochromatine et la régulation transcriptionnelle neuronale, et sa perte est liée aux anomalies faciales caractéristiques et aux traits de sociabilité du syndrome [43]. Ces observations suggèrent que les caractéristiques cliniques du SWB ne résultent pas seulement d'une simple haploinsuffisance génique, mais d'un dérèglement épigénétique systémique modulé par la perte coordonnée de plusieurs gènes agissant sur la structure chromatinienne et l'expression neuronale [41].

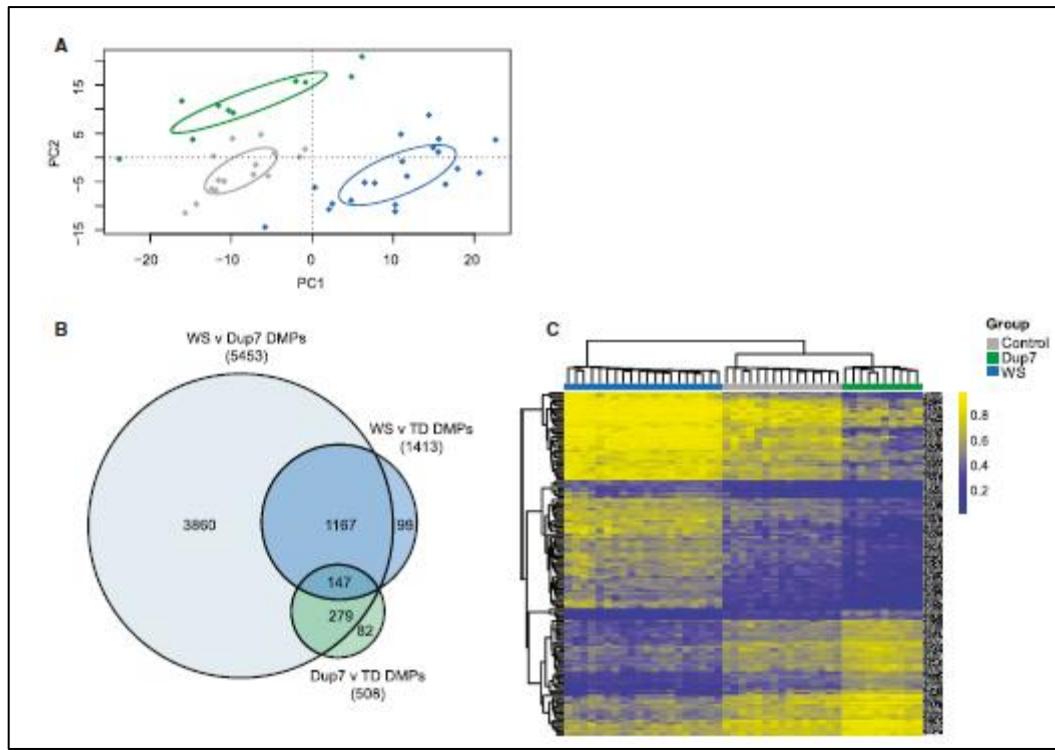


Figure 17 : Illustration des profils de méthylation symétriques et dose-dépendants dans le syndrome de Williams-Beuren (WS) et le syndrome de duplication 7q11.23 (Dup7) [41].

Les sites hyperméthylés dans WS sont généralement hypométhylés dans Dup7, reflétant l'effet du dosage génique sur la régulation épigénétique [41].

3. Syndromes de Prader-Willi et d'Angelman :

Les syndromes de Prader-Willi (PWS) et d'Angelman (AS) représentent deux entités cliniques distinctes résultant d'anomalies affectant la même région chromosomique 15q11-q13 (Figure 18), mais selon une origine parentale opposée. Le PWS découle d'un déficit d'expression des gènes paternels, tandis que l'AS résulte d'une perte d'expression maternelle du gène *UBE3A*, exprimé de manière préférentielle dans certaines régions cérébrales [8]. Dans le PWS, environ 70 % des cas sont liés à une délétion interstitielle paternelle, ce qui est associé à un phénotype typique comprenant une hypotonie néonatale, des troubles de l'alimentation en bas âge, une hyperphagie évolutive menant à une obésité morbide, des troubles cognitifs

modérés et un comportement compulsif [8]. Les patients présentant une disomie uniparentale maternelle (UPD), qui représentent environ 25 % des cas, manifestent quant à eux un risque accru de traits autistiques et de troubles psychiatriques, tels que des épisodes psychotiques à l'adolescence ou à l'âge adulte [8]. Le syndrome d'Angelman montre également des corrélations étroites entre le mécanisme génétique et l'expression clinique. Les formes les plus fréquentes, associées à une délétion maternelle de la région 15q11-q13 (70 % des cas), présentent un tableau classique composé de déficience intellectuelle sévère, d'ataxie, d'épilepsie difficile à contrôler, d'absence de langage expressif et de comportements rieurs inappropriés [44]. Les patients porteurs d'une mutation du gène *UBE3A* (10 % des cas) ou d'un défaut d'empreinte présentent un tableau moins sévère, avec parfois une relative préservation des compétences verbales ou une épilepsie plus modérée [44]. Enfin, les duplications de la région 15q11-q13, qu'elles soient interstitielles ou en isodicentrique, entraînent un tableau distinct caractérisé par des traits du spectre autistique, un retard global du développement et une épilepsie souvent résistante aux traitements. L'expression phénotypique varie selon la taille du segment dupliqué, la structure chromosomique et l'origine parentale du remaniement [45].

Aspects cliniques et génétiques des syndromes microdélétionnels : première série du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech

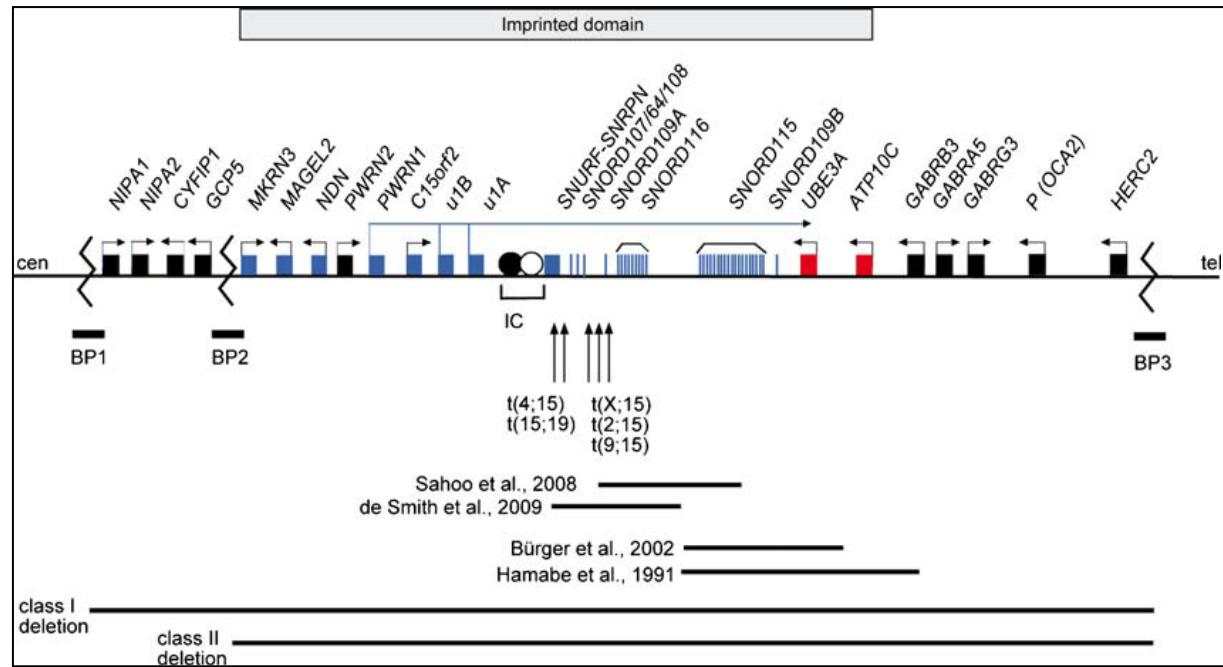


Figure 18 : Schéma synthétique de la région chromosomique humaine 15q11-q13 [8].

Les gènes exprimés uniquement à partir du chromosome maternel sont représentés en rouge, ceux exprimés uniquement à partir du chromosome paternel en bleu. Les snoARN (petits ARN nucléolaires) sont représentés sous forme de traits verticaux. Les gènes exprimés à partir des deux allèles parentaux sont indiqués en noir. L'orientation de la transcription est signalée par des flèches horizontales. Les deux éléments critiques du centre d'empreinte (IC), à savoir l'AS-SRO et le PWS-SRO, sont indiqués respectivement par des cercles pleins ou vides. Les délétions de type I et II, ainsi que les délétions familiales atypiques chez les patients atteints du syndrome d'Angelman, sont représentées par des lignes horizontales, de même que les délétions atypiques chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi affectant le locus **SNORD116**. Les points de cassure des translocations équilibrées chez les patients au phénotype de type PWS sont représentés par des flèches verticales.

4. Syndrome de la microdélétion 1p36 :

Le syndrome de la microdélétion 1p36, résulte d'une perte hétérogène de matériel chromosomique au niveau du bras court du chromosome 1 (figure 19). Cette hétérogénéité structurale se traduit par une variabilité des manifestations cliniques, avec néanmoins un noyau phénotypique commun. Des études ont permis d'établir des corrélations génotype-phénotype en analysant la taille, la position des délétions et les symptômes associés. Les caractéristiques faciales les plus fréquentes incluent un front haut, un nez aplati avec une racine nasale large, des oreilles asymétriques et un menton pointu [46]. À ce phénotype dysmorphique s'ajoutent fréquemment une microcéphalie, une brachycéphalie et des anomalies ophtalmologiques telles qu'un strabisme ou une myopie [46]. Le retard global du développement est quasi constant, avec des troubles du langage et de la motricité. Les crises convulsives sont rapportées dans plus de 40 % des cas et semblent plus fréquentes chez les porteurs de délétions englobant la région située entre 3 et 5 Mb de l'extrémité télomérique [46]. Une cardiomyopathie, notamment une non-compaction ventriculaire gauche, est associée aux délétions plus proximales touchant le gène *PRDM16*, confirmé comme gène candidat dans la genèse de cette anomalie cardiaque [46]. Par ailleurs, la surdité neurosensorielle, souvent bilatérale, est retrouvée dans environ 30 % des cas et pourrait être liée à l'haplo-insuffisance de gènes localisés dans l'intervalle 1.5-4.0 Mb de 1p36 [46]. Enfin, certaines corrélations plus spécifiques ont été proposées : une perte du gène *GABRD*, impliqué dans la régulation du récepteur GABA, serait en lien avec la survenue d'épilepsie et de troubles neuropsychiatriques [46], tandis que l'altération du gène *SKI* serait associée à un retard de croissance et des anomalies craniofaciales[47].

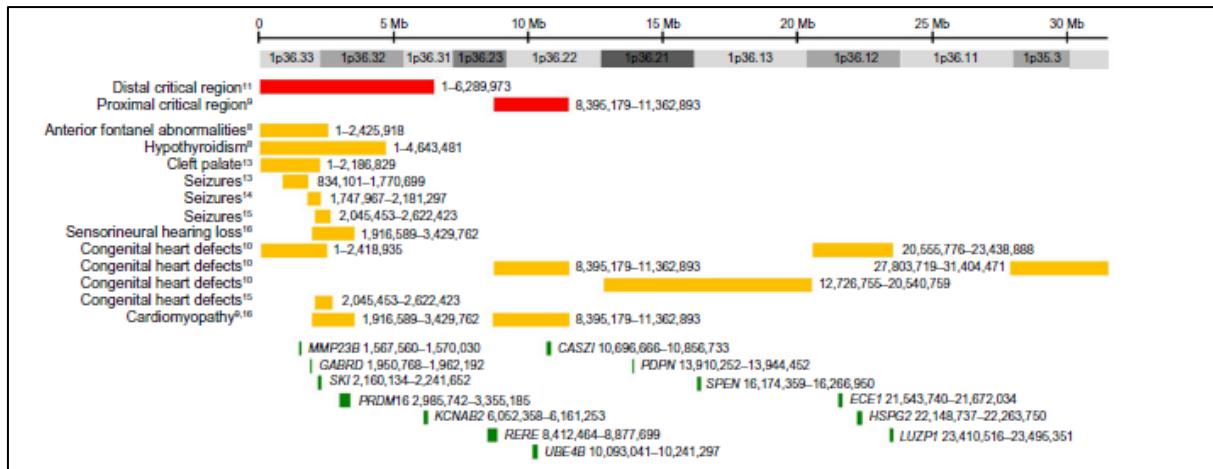


Figure 19 : Régions critiques et gènes sélectionnés sur le chromosome 1p36 [47].

Le bras court du chromosome 1p (1p36) s'étend sur environ 30 Mb. Les barres rouges indiquent les localisations approximatives des régions critiques distale et proximale. Les barres orange représentent les régions critiques associées à différents phénotypes liés au syndrome de microdélétion 1p36. Les barres vertes signalent la position approximative de certains gènes dont l'haplo-insuffisance est susceptible de contribuer aux manifestations cliniques observées dans les délétions 1p36. Les coordonnées sont basées sur l'assemblage du génome humain GRCh37/hg19.

5. Syndrome de la microdélétion 16p11.2 :

Le locus 16p11.2 est particulièrement vulnérable aux réarrangements chromosomiques en raison de la présence de duplications segmentaires favorisant des événements de recombinaison homologue non allélique (NAHR) [48]. Deux régions critiques sont principalement impliquées : la région proximale BP4-BP5 (~593 kb) et la région distale BP2-BP3 (~220 kb), chacune correspondant à des syndromes distincts avec des phénotypes spécifiques (figure 20) [48], [49]. Les délétions dans la région BP4-BP5 sont associées à un phénotype caractéristique comprenant des traits dysmorphiques, une macrocéphalie, un retard de développement, un trouble du spectre autistique (TSA), une hypotonie et une obésité [48]. En revanche, les duplications dans cette même région sont responsables d'un phénotype en miroir, incluant une microcéphalie, une insuffisance pondérale et des troubles

neurodéveloppementaux [48]. Concernant la région BP2–BP3, les délétions sont associées à une obésité sévère d'apparition précoce, parfois isolée, ainsi qu'à des retards du développement psychomoteur. Le gène SH2B1, inclus dans cette région, est un candidat majeur pour l'origine du phénotype métabolique observé [Vos et al., 2024]. L'étude grecque menée par [48] sur 15 patients porteurs de CNVs récurrents dans la région 16p11.2 a confirmé cette dichotomie phénotypique : les porteurs de délétions BP2–BP3 présentaient majoritairement une obésité sévère et un retard global, tandis que ceux avec des duplications ou délétions BP4–BP5 présentaient un spectre neurodéveloppemental incluant TSA, retard de langage, et dysmorphie faciale [48]. Enfin, l'étude néerlandaise de Vos et al. (2024), incluant 100 patients, met en évidence un lien direct entre la position des points de cassure et la sévérité des anomalies métaboliques : 73 % des patients avec une délétion BP2–BP3 présentaient une obésité, tandis que les duplications BP4–BP5 étaient fréquemment associées à une insuffisance pondérale et une microcéphalie [49].

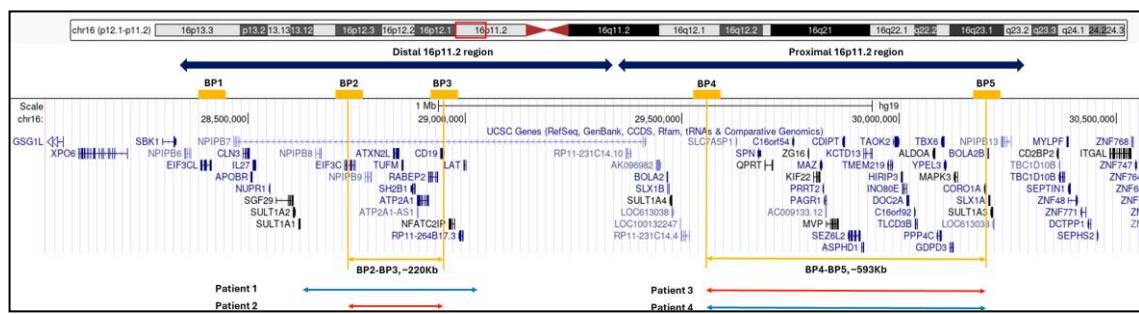


Figure 20 : Les régions distale et proximale de 16p11.2 ainsi que les gènes inclus dans cette région [48].

Les duplications segmentaires, correspondant aux zones où se situent les points de cassure des réarrangements (BP1 à BP5), sont indiquées en orange.

6. syndrome de Smith-Magenis (17p11.2) :

Le syndrome de Smith-Magenis (SMS) résulte, dans la majorité des cas, d'une microdélétion interstitielle de la région 17p11.2, incluant le gène *RAI1*, identifié comme le principal gène responsable du phénotype syndromique [50]. Toutefois, environ 10 à 20 % des cas présentent une mutation ponctuelle ou une anomalie du gène *RAI1* en l'absence de

délétion chromosomique visible (figure 21), ce qui confirme son rôle central dans la physiopathologie du SMS[51]. Les patients porteurs d'une délétion 17p11.2 complète présentent généralement un phénotype plus sévère, incluant des anomalies craniofaciales, un retard intellectuel modéré à sévère, des troubles du comportement tels que l'automutilation, et un rythme circadien perturbé avec inversion du cycle veille-sommeil [50] . La taille de la délétion peut moduler la gravité des signes cliniques, notamment en raison de la perte de gènes voisins ayant un effet additif potentiel [51] . Chez les individus présentant une mutation de *RAI1* isolée, le profil phénotypique est partiellement superposable mais tend à être moins marqué sur le plan cognitif. Ces patients ont cependant une fréquence plus élevée d'anomalies du comportement alimentaire (hyperphagie), d'auto-agressivité, et de troubles du sommeil comparé aux formes avec délétion [50] . Par ailleurs, des études d'expression génique ont démontré que *RAI1* régule plusieurs gènes impliqués dans le développement neurocomportemental et la régulation circadienne, ce qui explique la diversité des atteintes neuropsychiatriques observées dans le SMS [51].

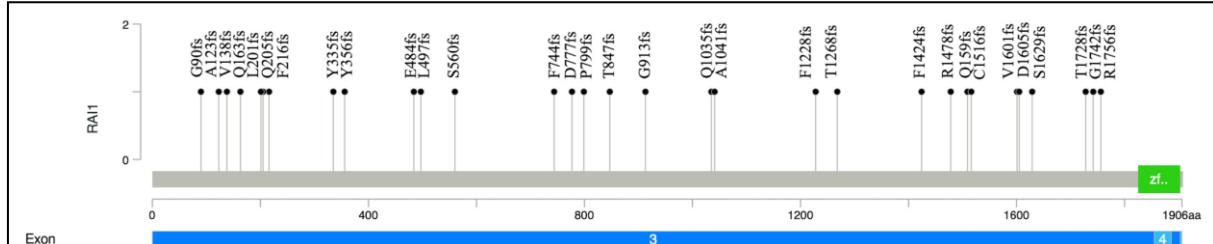


Figure 21 : Localisation des mutations frameshift identifiées dans le gène RAI1 chez des patients atteints du syndrome de Smith-Magenis [50].

Les points noirs indiquent les mutations de type décalage du cadre de lecture (*frameshift*) réparties le long de la séquence codante du gène *RAI1*. L'axe horizontal représente la position en acides aminés (aa). La barre grise correspond à la protéine *RAI1*, tandis que les blocs bleus en bas signalent les exons. Le domaine fonctionnel terminal (zf...) est indiqué en vert. Ces mutations contribuent au phénotype neurocomportemental du syndrome de Smith-Magenis, même en l'absence de délétion 17p11.2 .

7. Syndrome de la microdélétion 1q21.1 :

Le syndrome de duplication 1q21.1, notamment dans sa forme distale (classe I, BP3-BP4), est associé à un phénotype très variable incluant des troubles neurodéveloppementaux, des anomalies cardiaques, oculaires, des dysmorphies et, plus rarement, des malformations anorectales (ARMs) [52]. Selon l'étude de Minelli et al, près de 92 % des patients présentant une duplication distale de 1q21.1 souffrent de retard du développement, 83 % présentent des troubles psychiatriques ou du comportement (TDAH, TSA, troubles de l'humeur), 67 % ont des anomalies oculaires (strabisme, cataracte, troubles visuels), et 75 % présentent des malformations cardiaques. La macrocéphalie est observée chez 50 % des patients, et tous présentent au moins une dysmorphie faciale [52].

Sur le plan génétique, la région dupliquée contient plusieurs gènes d'intérêt :

- **GJA5** : impliqué dans la fibrillation auriculaire, la tétralogie de Fallot, et d'autres cardiopathies [52]
- **GJA8** : associé aux cataractes autosomiques dominantes et à d'autres anomalies ophthalmiques [52].
- **BCL9** : fortement exprimé dans les tissus intestinaux et impliqué dans la voie de signalisation WNT, ce qui en fait un candidat pour les ARMs ; son rôle potentiel est renforcé par ses liens avec des troubles neuropsychiatriques [52].

Un cas clinique publié rapporte un patient masculin atteint d'une fistule anale périnéale opérée, porteur d'une duplication distale de 1q21.1 héritée de sa mère asymptomatique. Cette observation souligne l'incomplète pénétrance et la grande variabilité d'expression de ce syndrome [52]. Par ailleurs, la co-expression des gènes de la région critique (ACP6, BCL9, GJA5, GJA8...) laisse supposer des interactions fonctionnelles importantes, bien que des études expérimentales soient encore nécessaires pour en démontrer les mécanismes pathogéniques (figure 22) [52].

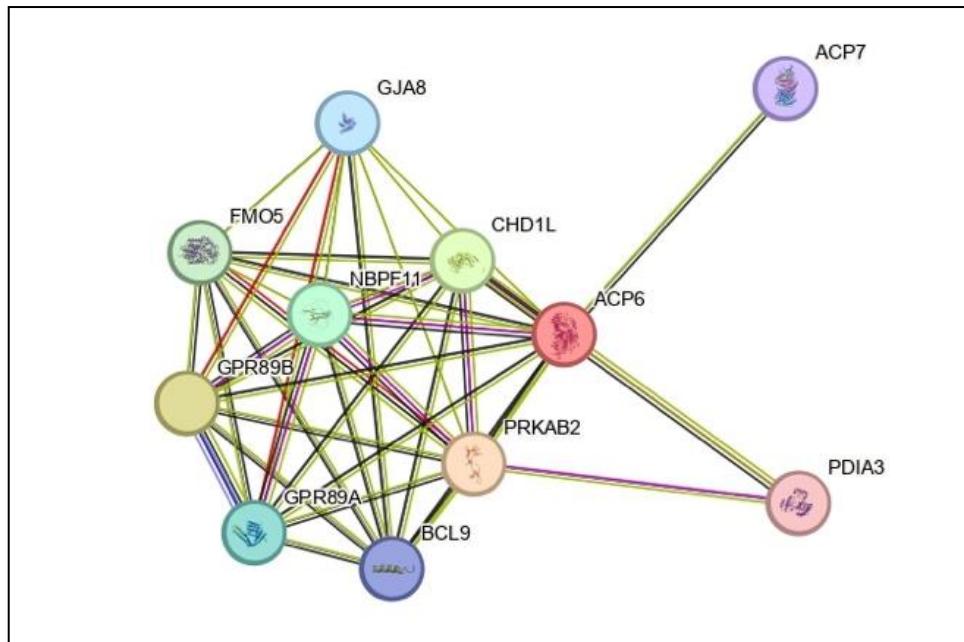


Figure 22 : le réseau d'interactions entre les gènes de la région 1q21.1 [52].

IV. Principaux syndromes microdélétionnels :

1. Syndrome de DiGeorge (22q11.2) :

1.1 Locus impliqué :

Il s'agit d'une microdélétion affectant la sous-bande 2 de la bande 1 du bras long (q) du chromosome 22, plus précisément en 22q11.2[53]. Sur le plan moléculaire, les réarrangements responsables de cette microdélétion sont associés à l'architecture génomique de la région 22q11.2. Cette zone contient de longues séquences répétitives, organisées en blocs de duplications segmentaires appelées Low Copy Repeats (LCRs) [35]. Ces LCRs rendent la région hautement vulnérable à des erreurs de recombinaison méiotique, favorisant des événements de délétion par recombinaison homologue non allélique (NAHR, Non-AllelicHomologousRecombination) [54], [55]. La délétion 22q11.2 est retrouvée à l'état hétérozygote chez environ 85 % des patients et résulte principalement d'une recombinaison anormale entre les grandes répétitions LCR A et LCR D, correspondant à la sous-bande 22q11.21 (figure 23). Cette anomalie peut conduire à différentes tailles de délétions [10][54]:

- **Délétion de 3 Mb** : entre LCR A et LCR D, la plus fréquente.
- **Délétion de 1,5 Mb** : entre LCR A et LCR B.
- **Délétion de 2 Mb** : entre LCR A et LCR C.

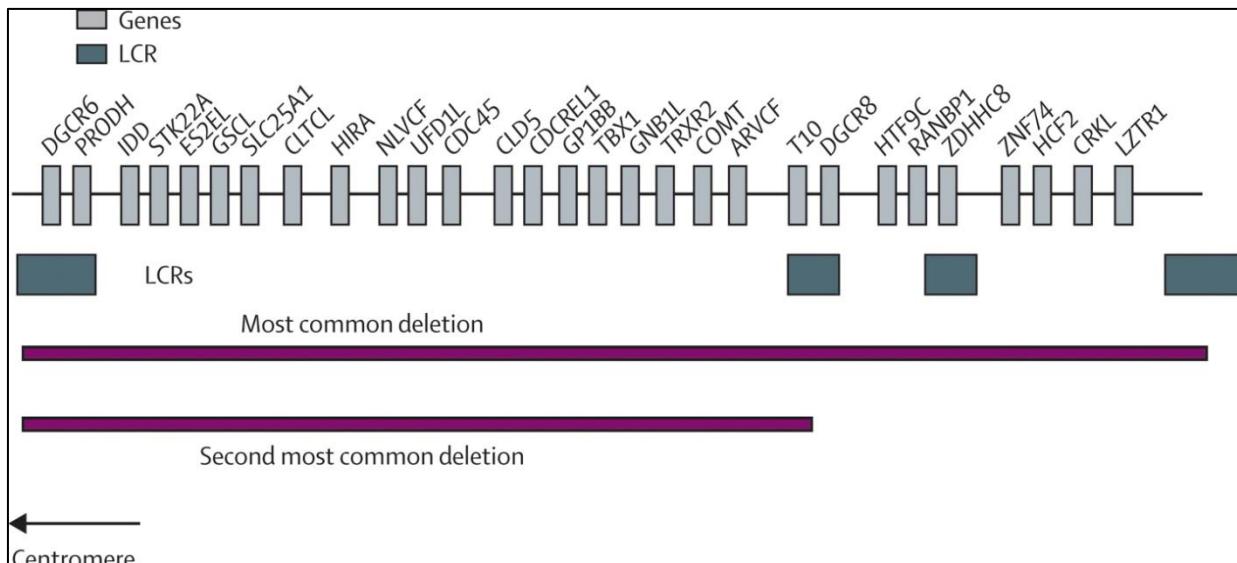


Figure 23 : Représentation schématique du locus 22q11.21 montrant les gènes de la région.

Les délétions récurrentes communes (barres mauves), et les duplications segmentaires qui médient les réarrangements (rectangle bleu foncé) dites LCR de A à D.[54].

En plus de ces erreurs de recombinaison homologue, d'autres éléments mobiles génomiques, comme les éléments Alu (SINE, Short Interspersed Nuclear Elements), ont été impliqués dans ces réarrangements [38].

1.2 Gènes affectés :

La région 22q11.2 comprend environ 90 gènes, parmi lesquels : 46 gènes codant pour des protéines, 7 gènes codant pour des microARN (miRNA), 10 gènes d'ARN non codant, 27 pseudogènes [56], [57]. Plusieurs gènes candidats ont été associés aux manifestations cliniques observées chez les patients atteints de microdélétion 22q11.2. Toutefois, TBX1 est le gène le plus étudié, car il est directement impliqué dans le développement des structures cardiaques, expliquant ainsi la forte prévalence des anomalies cardiovasculaires observées dans ce syndrome [39]. Outre TBX1, d'autres gènes contribuent au phénotype : CRKL

(cardiopathies conotroncales), DGCR8 (anomalies immunitaires/miRNA), COMT (troubles neuropsychiatriques) et PRODH (déficits cognitifs) [56].

1.3 C.Phénotype clinique :

Le phénotype clinique du syndrome de DiGeorge est marqué par une triade classique : défauts cardiaques conotroncaux, hypoplasie ou agénésie thymique et hypoparathyroïdie congénitale, entraînant une hypocalcémie souvent symptomatique dès la période néonatale [58]. Les malformations cardiaques les plus fréquentes incluent l'interruption de l'arc aortique de type B, le tronc artériel commun, la tétralogie de Fallot et l'arc aortique droit, retrouvées chez plus de 60 % des patients [58]. L'aplasie thymique peut être complète ou partielle, avec une immunodéficience cellulaire variable, allant d'un déficit sévère à une fonction thymique résiduelle suffisante. Sur le plan endocrinien, la déficience en hormone parathyroïdienne conduit à des épisodes d'hypocalcémie néonatale, parfois responsables de convulsions [58]. D'autres signes fréquents incluent une dysmorphie faciale caractéristique (des paupières tombantes, pointe nasale légèrement bulbeuse, micrognathie, oreilles mal implantées ou dysplasiques, fente palatine ou luette bifide), ainsi que des troubles du développement et de l'apprentissage à mesure que l'enfant grandit (figure 24) [35], [59]. Des anomalies associées telles que les colobomes oculaires, les anomalies rénales, les défauts du tractus gastro-intestinal et les malformations urogénitales sont également rapportées [58].



Figure 24 : dysmorphie faciale dans le syndrome de délétion 22q11.2 [35].

1.4 D.Prise en charge :

La prise en charge du syndrome de DiGeorge est multidisciplinaire et s'adapte à la diversité des manifestations cliniques observées chez chaque patient. La prise en charge immunologique repose principalement sur l'évaluation des taux de lymphocytes T. La majorité des patients présente une lymphopénie T modérée, qui ne nécessite pas d'immunoglobulines substitutives ou de prophylaxie antimicrobienne, bien que les vaccins vivants soient à éviter en cas de déficit sévère [56]. Les malformations cardiaques, très fréquentes, sont prises en charge précocement par chirurgie cardiovasculaire. La complexité de certaines anomalies comme l'interruption de l'arche aortique ou le tronc artériel commun nécessite une planification rigoureuse et souvent des interventions multiples [56]. L'hypocalcémie, fréquente en période néonatale, est surveillée de près. Elle peut nécessiter un apport en calcium et en vitamine D au long cours selon la sévérité de l'hypoparathyroïdie [56]. Les anomalies vélopalatines, souvent responsables de troubles de la déglutition et de l'élocution, justifient une évaluation ORL et une rééducation orthophonique. Une chirurgie correctrice peut être envisagée en cas de fente palatine ou d'insuffisance vélopharyngée [56].

Les troubles du développement et du comportement, incluant l'hyperactivité, l'anxiété, et parfois des troubles du spectre autistique, sont fréquents. Leur prise en charge repose sur un accompagnement éducatif spécialisé, une évaluation neuropsychologique et un soutien psychologique [56]. Enfin, la transition vers l'âge adulte nécessite un suivi global comprenant la surveillance endocrinienne, immunitaire, cardiaque et psychiatrique. Un programme de transition structuré est recommandé pour assurer la continuité des soins [56].

2. Syndrome de Williams-Beuren (7q11.23) :

1.1 Locus impliqué :

Le syndrome de Williams-Beuren (SWB) est dû à une microdélétion d'environ 1,5 Mb au niveau du bras long du chromosome 7 (locus 7q11.23), affectant 28 gènes [60]. La région délétée dans le syndrome de William Beuren est délimitée par des séquences spécifiques et répétées, les LCR (low copy region) (figure 25) [60]. Les LCR encadrant la région délétée sont responsables d'une recombinaison inégale pouvant entraîner cette perte chromosomique. Un crossing-over inégal pendant la méiose est la cause majeure de cette délétion, qui peut également être transmise par un parent phénotypiquement sain présentant une inversion chromosomique WBSinv-1 [61].

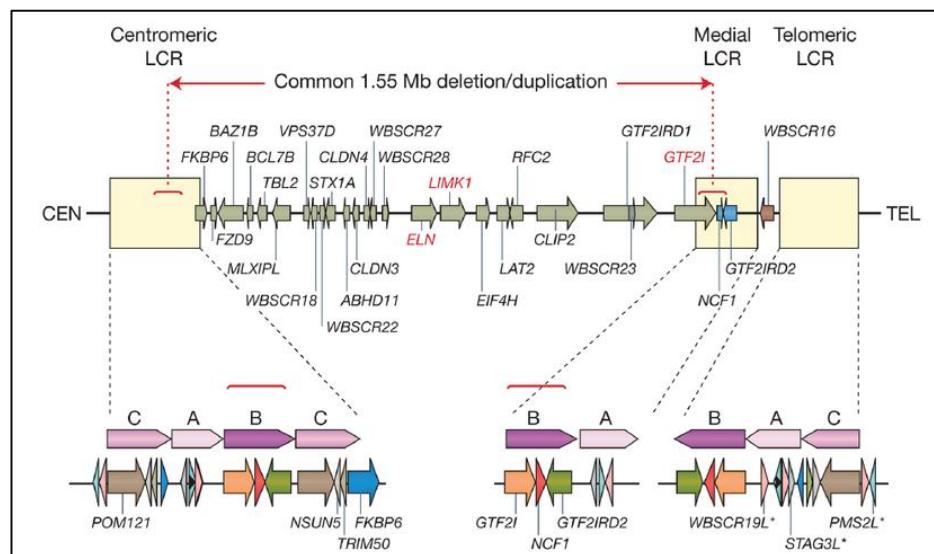


Figure 25 : Carte génétique de la région 7q11.23 délétée dans le syndrome de William-Beuren[60]

1.2 Gènes affectés :

La région chromosomique 7q11.23 comprend une délétion caractéristique d'environ 1,55 mégabase qui englobe plusieurs gènes cruciaux impactant divers aspects physiologiques et développementaux (tableau VIII). Six de ces gènes et leurs protéines sont associés à des mécanismes épigénétiques : WBSCR22, NSUN5, BAZ1B, GTF2I, GTF2IRD1, TFII-I [41], [62]. Par exemple, WBSCR22 est un gène codant pour une protéine qui interagit avec la S-adénosyl méthionine, un donneur de groupes méthyle essentiel dans les processus de méthylation. Cette protéine peut jouer un rôle dans la modification de l'ADN, influençant ainsi l'activité génique au-delà de la simple structure génétique [63]. NSUN5, un autre gène supprimé dans cette zone, code également pour une méthyltransférase d'ARN, suggérant une fonction dans la modification post-transcriptionnelle qui pourrait affecter la stabilité et la traduction de l'ARN messager. Le gène BAZ1B a une influence notable sur le développement neurologique et comportemental. BAZ1B est impliqué dans le remodelage de la chromatine, un processus essentiel pour la régulation de l'expression génique, ce qui affecte le développement neuronal et peut contribuer aux traits comportementaux uniques du syndrome de Williams, tels que l'hypersociabilité et les compétences musicales inhabituelles. GTF2I et GTF2IRD1 ont été décrites comme interagissant fonctionnellement avec l'histone d'acétylase 3 (HDAC3). En outre, TFII-I en particulier a montré qu'il interagissait avec de nombreux complexes réglementaires de l'acétylation et de la méthylation, y compris HDAC1, HDAC2 et la déméthylase 1 (LSD1) [41]. L'ELN, essentiel pour la formation des fibres élastiques des vaisseaux sanguins, joue un rôle prédominant dans les complications cardiovasculaires observées chez les patients. Les anomalies dues à la perte du gène ELN peuvent inclure des sténoses vasculaires, qui sont des rétrécissements pathologiques des vaisseaux [64].

Tableau VIII : les gènes délétés dans la région 7q11.23 [43], [65], [66]

La région	Le gène	OMIM Accession	La fonction
7q11.23	ELN	130160	Artériopathie avec sténoses vasculaires, hypertension, dysmorphie faciale
	ABHD11	612545	–
	BAZ1B	605681	Hypercalcémie, malformations intracardiaques
	BCL7B	605846	Suppresseur de tumeur
	CLDN3	602910	Jonction des cellules épithéliales et endothéliales
	CLDN4	602709	
	DNAJC30	NCBI gene: 84277	Protéine de stress
	FKBP6	604839	Peptidyl-prolyl isomérase, repliement et trafic des protéines
	FZD9	601766	Voie de signalisation Wnt
	GTF2I	601679	Anomalies craniofaciales
	GTF2IRD2	608969	Anomalies craniofaciales
	MLXIPL	605678	Facteur de transcription (régulation du glucose)
	NCF1	606812	NADPH oxydase, la production des anions superoxydes
	NSUN5	615732	ADN méthyltransférase
	RFC2	600404	La transcription d'ADN
	STAG3	608489	Régule la cohésion des chromatides sœurs
	STX1A	186590	Sécrétion d'insuline et libération de neurotransmetteurs
	TBL2	605842	Réponse au stress cellulaire
	TRIM50	612548	Ubiquitinilation par voie de protéasome
	VPS37D	610039	Régulateur du processus des échanges vésiculaires
	CLIP2	603432	Interaction organette-microtubules
	WBSC27	612546	Méthyltransférase
	WBSC22	615733	Méthyltransférase et synthèse des ribosomes
	LIMK1	601329	Dépolymérisation d'actine
	EIF4H	603431	Initiation de la traduction
	LAT2	605719	Transporteur des AA au niveau neuronal et activation des mastocytes

1.3 Phénotype clinique :

Le syndrome de Williams-Beuren est une affection neurodéveloppementale multisystémique dont le tableau clinique est riche et caractéristique. Il associe un ensemble de signes neurologiques, cardiovasculaires, morphologiques et comportementaux. Les traits dysmorphiques sont constants, avec un visage dit « d'elfe » comprenant un front large, un nez retroussé à bout bulbeux, des lèvres épaisses avec une lèvre inférieure éversée, un long philtrum, des pommettes plates, et des dents petites et espacées [43], [67] (figures 26). Sur le plan neurodéveloppemental, un retard global des acquisitions est quasi constant, affectant particulièrement la motricité fine et globale en raison de l'hypotonie et de l'hyperlaxité articulaire observées chez 80 % des patients, contribuant ainsi au retard de la marche et de la coordination [68][69]. La déficience intellectuelle est rapportée chez environ 75 % des cas, souvent modérée, avec un profil cognitif typique : faiblesse marquée en construction visuospatiale et relative préservation du langage et de la mémoire verbale[69]. Le phénotype comportemental est tout aussi distinctif, avec une tendance marquée à l'hypersociabilité, une empathie excessive, une désinhibition sociale, ainsi que des troubles de l'attention et de l'anxiété (phobies spécifiques notamment), affectant jusqu'à 80 % des individus [69]. Sur le plan cardiovasculaire, la sténose supravalvulaire de l'aorte (SVAS), secondaire à l'atteinte du gène *ELN* codant pour l'élastine, est présente chez environ 75 % des patients [43][67]. Des sténoses d'autres artères (rénales, pulmonaires) et une hypertension artérielle sont également fréquemment rapportées [67]. D'autres manifestations fréquentes incluent :

- une hypercalcémie infantile chez 20 à 40 % des patients [67],
- des troubles ophtalmologiques (hyperopie, strabisme) [67],
- une hypersensibilité auditive et des otites moyennes récidivantes [67]
- des troubles du sommeil et des dysfonctions digestives (reflux, constipation) [67],
- des anomalies urinaires, notamment diverticules vésicaux et hernies [67].

Enfin, la variabilité phénotypique peut être influencée par la taille exacte de la délétion 7q11.23, les points de cassure, mais aussi par des facteurs épigénétiques et de régulation chromatinienne, comme l'ont montré les profils de méthylation asymétriques chez les patients porteurs d'une microdélétion ou une duplication de la région [41], [43].



Figure 26 : dysmorphie faciale chez des patients d'âges et de groupes ethniques différents atteint par le syndrome de William-Beuren[67].

Les âges des enfants représentés sont les suivants:

- A et B. 3 ans
- C. 4 ans
- D. 7 ans
- E. 8 ans
- F, G et H. 12 ans
- I et J. 16 ans

1.4 Prise en charge :

La prise en charge du syndrome de Williams-Beuren repose sur une approche multidisciplinaire visant à prévenir les complications médicales et à optimiser le développement global des patients. Une attention particulière est portée à la surveillance cardiovasculaire, du fait de la fréquence élevée des sténoses artérielles, notamment la sténose supravalvulaire de l'aorte, et du risque de complications anesthésiques. Un bilan cardiaque régulier, incluant échocardiographie et électrocardiogramme, est donc recommandé, en particulier avant toute intervention chirurgicale [67][70]. L'évaluation périodique de la tension artérielle, de la fonction rénale (échographie tous les dix ans), de la fonction thyroïdienne, du métabolisme calcique, ainsi qu'une surveillance de la croissance staturo-pondérale et des anomalies digestives ou urinaires, font partie du suivi de routine [67]. Chez le nourrisson, les troubles de l'alimentation et l'hypercalcémie doivent être traités par un régime adapté, parfois enrichi de corticostéroïdes ou de pamidronate en cas de formes sévères [67]. Une prise en charge précoce est cruciale et inclut la kinésithérapie, l'orthophonie, l'ergothérapie, l'intégration sensorielle ou encore l'hippothérapie, avec recours aux approches phonétiques pour faciliter l'apprentissage de la lecture [67]. La sphère neurocomportementale nécessite également une évaluation psychologique approfondie, en raison de la fréquence des troubles anxieux, de l'hyperactivité et des phobies ; un accompagnement thérapeutique et parfois médicamenteux est alors indiqué [67]. D'autres suivis spécialisés sont à envisager selon les cas, notamment ophtalmologique, ORL, orthodontique, ou endocrinien pour détecter une puberté précoce ou un diabète [67].

3. Syndromes de Prader-Willi et d'Angelman (15q11-q13)

3.1 locus impliqué :

Le locus 15q11-q13 est une région adjacente au centromère contenant plusieurs gènes soumis à l'empreinte parentale, ce qui signifie que certains gènes ne s'expriment que s'ils sont hérités d'un parent spécifique. Des mutations affectant cette région peuvent entraîner deux syndromes distincts selon l'origine parentale de l'anomalie [71], [72]:

- **Le syndrome de Prader-Willi (SPW)** en cas de délétion de la copie paternelle.
- **Le syndrome d'Angelman (SA)** si la copie maternelle est atteinte.

La plupart des cas de SPW et de SA sont dus à une microdélétion de la région 15q11.2-q13. L'étude moléculaire de cette région a permis de mettre en évidence d'autres mécanismes, dont l'empreinte parentale et la disomie uniparentale de la région critique [73]. Cette délétion résulte d'une recombinaison anormale impliquant des points de cassure (breakpoints, BP) au nombre de 5 (BPA-BP5). Le bras long du chromosome 15 présente plusieurs régions riches en duplications segmentaires (LCR) qui favorisent ces réarrangements. Les points de cassure les plus fréquents sont (BP1, BP2) se situant dans la région centromérique et un seul point (BP3) dans la région télomérique (figure 24). La présence de ces BP indique fortement la présence d'un point chaud (hot spot) pour la recombinaison et par conséquent un pourcentage élevé de réarrangements chromosomiques entre 15q11 et 15q13 dont la microdélétion retrouvée dans les syndromes d'angelman/ Prader-Willi[74]. Selon la position de ces points de cassure, les délétions sont classées en type I (impliquant BP1-BP3) avec une longueur moyenne de 6,58 Mb, et type II (impliquant BP2-BP3) avec une longueur moyenne de 5,33 Mb (figure 27) [74], [75]. Ces différentes tailles de délétion peuvent expliquer la variabilité phénotypique observée [76], [77], [78].

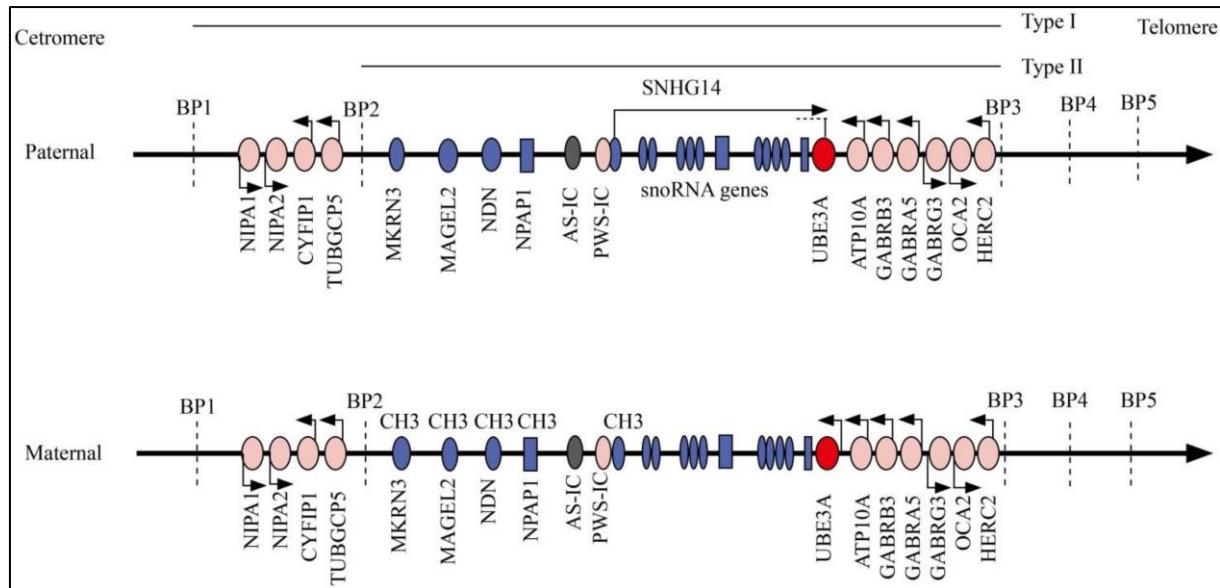


Figure 27 : le contenu génétique de la région 15q11-q13 [74]

Les principales causes moléculaires sont : 70 % des cas sont dus à une microdélétion de la région 15q11-q13 paternelle. 25 % résultent d'une disomie uniparentale maternelle (figure 28) [79]. 5 % sont causés par un défaut de l'empreinte parentale.

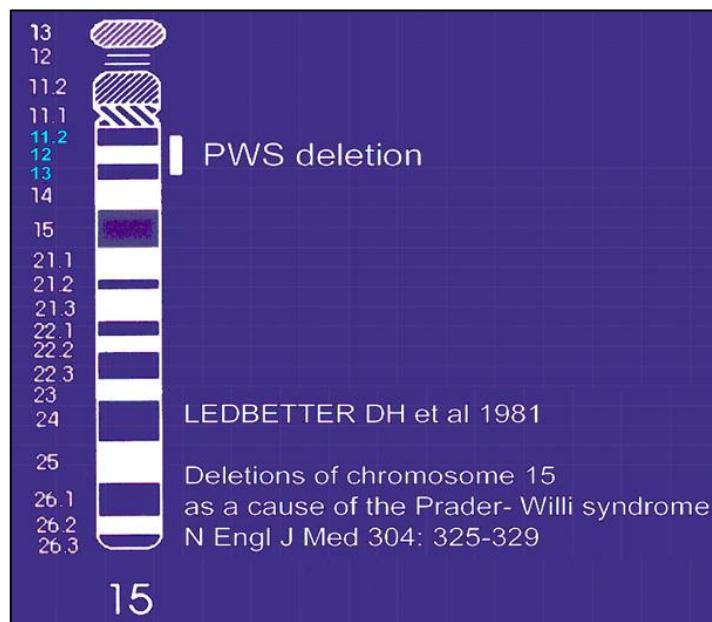


Figure 28 : Disomie uniparentale maternelle du chromosome 15 [79] :

Le syndrome d'Angelman (SA) est associé à une délétion 5–7 Mb de la région 15q11.2–q13 lorsque celle-ci est héritée de la mère [44]. Différents mécanismes génétiques peuvent expliquer ce syndrome : 70 % des cas sont dus à une microdélétion d'environ 5–7 MB sur le locus 15q11–q13 de la région maternelle. 7 % sont causés par une disomie uniparentale paternelle(deux copies du chromosome 15 provenant du père). 20 % résultent de mutations du gène UBE3A (ubiquitine protéine ligase E3A), impliqué dans la régulation de la dégradation des protéines par ubiquitination. 3 % sont dus à des anomalies de l'empreinte parentale[80]. Ainsi, la microdélétion de la région 15q11–q13 est la conséquence d'une recombinaison homologue initiée par des blocs de répétition qui définissent les points de cassure BP1, BP2 et BP3. Dans le syndrome d'Angelman 40% des patients portent la délétion de type I, tandis que 50% des patients présentent la délétion II [74].

3.2 Gènes affectés :

Les gènes présents dans la région 15q11–q13 comprennent un cluster de gènes impliqués dans la neurotransmission GABAergique, notamment GABRB3, GABRA5 et GABRG3, qui codent successivement les sous unités β_3 , α_5 , et γ_5 des récepteurs GABA (acide γ -aminobutyrique) [31]. Le gène UBE3A code pour la protéine ubiquitine ligase E3 impliquée dans la voie de dégradation des protéines par ubiquitination. Ce gène joue un rôle central dans ce syndrome, car son expression est régulée par l'empreinte parentale. Une perte de son expression maternelle entraîne un déficit neurologique marqué [81], [82]. La protéine, codée par le gène ATP10A, appartient à la sous-famille des ATPases transporteurs des aminophospholipides [83]. Ces deux derniers gènes sont soumis à l'empreinte paternelle [84], [85]. L'UBE3A est le gène candidat le plus lié au tableau clinique observé chez les patients atteints par le SA. Son expression est d'origine maternelle dans le cerveau, alors qu'elle est biallelique dans les autres tissus [85]. Cette expression est régulée indirectement par le gène SNHG14 (small nucleolar RNA host gène 14), anciennement connu sous le nom UBE3A-ATS. Ce dernier partage le même promoteur avec le gène SNRPN et il subit une expression

paternelle pour donner un ncRNA (ARN non codant) qui joue un rôle important dans la répression de l'allèle paternel du gène UBE3A dans le cerveau [74].

3.3 Phénotype clinique :

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) présente d'emblée un ensemble de signes dysmorphiques caractéristiques. Ceux-ci incluent un diamètre bifrontal réduit, des yeux en amande, une bouche large avec des commissures orientées vers le bas, une lèvre supérieure fine, un menton petit et un cou court [86], [87]. Ces traits faciaux distinctifs, souvent associés à une hypotonie néonatale marquée, constituent des éléments précieux pour le diagnostic précoce (Figure 29). Le syndrome de Prader-Willi présente à décrire un phénotype évolutif en plusieurs phases cliniques distinctes, chacune marquée par des manifestations spécifiques. Dès la période prénatale (phase 0), une hypoactivité fœtale, un retard de croissance intra-utérin, une présentation en siège et un hydramnios sont fréquemment observés [88]. À la naissance et jusqu'à environ deux ans (phase 1), les nourrissons présentent une hypotonie sévère, des troubles de la succion nécessitant souvent une alimentation assistée, ainsi qu'un retard de croissance staturo-pondérale [88]. Entre 2 et 8 ans (phase 2), les patients traversent une transition vers une prise de poids excessive, d'abord sans hyperphagie, puis avec une appétence accrue vers l'âge de 4-5 ans. Après 8 ans (phase 3), une hyperphagie incontrôlable devient manifeste, accompagnée de comportements obsessionnels autour de la nourriture, pouvant aller jusqu'au vol, au mensonge ou à la mise en danger pour s'alimenter, mimant un tableau de dépendance [88]. Une minorité de patients entre dans une phase 4 marquée par une réduction spontanée de l'appétit, mais cette phase reste rare [88]. Sur le plan endocrinien et développemental, le SPW se manifeste par une petite taille, un retard de croissance, un hypogonadisme hypogonadotrophique (avec puberté incomplète ou absente), et parfois un diabète de type 2 secondaire à l'obésité [88]. La sphère neurocomportementale est marquée par une déficience intellectuelle légère à modérée, des troubles du comportement (accès de colère, rigidité cognitive, comportements répétitifs), et des troubles psychiatriques tels que

des troubles obsessionnels-compulsifs ou des symptômes du spectre autistique [88]. Les troubles du sommeil, incluant une somnolence diurne excessive, des apnées du sommeil et un rythme veille-sommeil perturbé, sont fréquents et semblent liés à un dérèglement du système circadien impliquant les gènes MAGEL2 et NDN [88].



Figure 29 : fillette de 9 mois atteinte du syndrome de Prader-Willi lié à une délétion 15q11-q13 [86].

(a) : On note un diamètre bifrontal réduit, des yeux en amande, un visage à l'aspect flasque, des commissures labiales orientées vers le bas, un petit menton et un cou court, fréquemment observés chez les nourrissons atteints de SPW. Un site de gastrostomie est visible dans la partie supérieure de l'abdomen.

(b) : Vue frontale du corps de la même fillette atteinte du syndrome de Prader-Willi. On observe une hypotonie généralisée ainsi qu'un site de gastrostomie en lien avec une succion faible, une hypotonie et des difficultés alimentaires.

Le syndrome d'Angelman (AS) présente un ensemble de signes dysmorphiques caractéristiques qui orientent le diagnostic dès la petite enfance. Parmi les anomalies faciales les plus fréquemment rapportées, on retrouve une microcéphalie progressive, un prognathisme modéré, une bouche large avec une protrusion linguale fréquente, ainsi qu'un sourire quasi permanent. Les yeux peuvent être décrits comme profonds avec parfois une hypopigmentation de l'iris et de la peau, surtout chez les patients porteurs d'une délétion 15q11-q13 (figure 30) [89],[90],[91],[92] . Ces particularités dysmorphiques, souvent associées à un aspect joyeux et hyperexpressif du visage, constituent des éléments évocateurs majeurs du syndrome (figure 30). De même phénotype clinique du syndrome d'Angelman (AS) se caractérise principalement par un retard global du développement neuropsychomoteur, des troubles moteurs, des difficultés de communication, des crises d'épilepsie précoces, des troubles du sommeil et un comportement spécifique, souvent décrit comme joyeux et hyperactif. Dès l'âge de six mois, les nourrissons présentent généralement une hypotonie axiale et des troubles de l'alimentation[89]. Le développement moteur est significativement retardé, avec une acquisition de la marche autour de 3 à 4 ans, souvent associée à une démarche ataxique typique, qualifiée de « marionnette » (jerky gait), avec une base élargie et une pronation des chevilles [89],[90]. Sur le plan cognitif, le déficit intellectuel est sévère à profond, et les capacités de langage sont gravement altérées, la plupart des individus ne développant pas plus de quelques mots, même à l'âge adulte [90]. Les troubles moteurs incluent également une ataxie, des tremblements, une coactivation musculaire anormale et des mouvements hyperkinétiques, en particulier les myoclonies non épileptiques (NEM), qui apparaissent généralement à la puberté et deviennent presque universelles à l'âge adulte [90]. L'hyperactivité est souvent marquée durant l'enfance, mais tend à s'atténuer avec l'âge, tandis que l'anxiété et l'agressivité peuvent augmenter [90]. Les crises d'épilepsie surviennent fréquemment dans les premières années de vie, sont souvent résistantes au traitement, et s'accompagnent de profils EEG spécifiques, notamment des ondes delta triphasiques à fort voltage en région antérieure entrecoupées de pointes épileptiques [89]. Des troubles du

sommeil chroniques, une hypersensibilité sensorielle et des troubles de l'oralité, tels que les difficultés de succion, de déglutition, la protrusion de la langue et l'hypersalivation, sont également fréquemment observés [89][90]]. Par ailleurs, un comportement typique est décrit : rires fréquents et immotivés, sourire constant, tendance à l'excitation, contact social positif et flapping des mains [89]. Enfin, des différences dans la sévérité du phénotype ont été observées selon le mécanisme génétique sous-jacent, notamment chez les individus porteurs d'une délétion de type I (BP1–BP3), qui présentent souvent un tableau plus sévère comparé à ceux avec disomie uniparentale paternelle ou mutation du gène *UBE3A* [90], [92].



Figure 30 : Dysmorphie faciale et phénotype du syndrome d'Angelman [93] .

Cette figure représente des individus présentant un syndrome d'Angelman confirmé par test génétique. Les mécanismes identifiés chez eux sont : délétion 15q11.2-q13 (A, B, D, E) ; disomie uniparentale paternelle (C) ; mutation du gène *UBE3A* (F, G) ; et défaut d'empreinte (H).

3.4 Prise en charge :

La prise en charge du syndrome de Prader-Willi (SPW) repose sur une approche multidisciplinaire intensive, visant à répondre aux besoins médicaux, nutritionnels, endocriniens, comportementaux et cognitifs des patients [87]. L'intervention la plus documentée est le traitement par hormone de croissance (GH), débuté précocement, généralement entre 3 et 6 mois. Ce traitement améliore la composition corporelle, la croissance linéaire, le tonus musculaire, les capacités motrices et, potentiellement, le développement cognitif [87]. Il est recommandé même en l'absence de déficit somatotrope objectivé, mais nécessite un suivi rigoureux, notamment en cas d'obésité ou de troubles respiratoires [87]. Sur le plan nutritionnel, la gestion commence dès la période néonatale avec un soutien alimentaire pour l'hypotonie et les difficultés de succion. Elle se poursuit par des régimes strictement hypocaloriques et hyperprotidiques dès l'apparition de l'hyperphagie, combinés à une surveillance rapprochée du poids, de la croissance et de la composition corporelle [87], [94]. Le suivi endocrinien inclut une surveillance de l'hypogonadisme, fréquemment présent chez les garçons comme chez les filles. Un traitement substitutif par estrogènes ou testostérone peut être initié à la puberté pour induire les caractères sexuels secondaires et préserver la santé osseuse [87]. D'autres dysfonctionnements endocriniens, comme l'hypothyroïdie ou l'insuffisance surrénalienne, doivent être recherchés systématiquement [87]. La prise en charge comportementale est indispensable. Elle repose sur des stratégies éducatives structurées, des environnements stables et prévisibles, ainsi que la mise en place de programmes individualisés en thérapie comportementale. Les troubles psychiatriques tels que les troubles obsessionnels-compulsifs, les troubles de l'humeur ou les épisodes psychotiques doivent être dépistés et traités précocement [94]. Enfin, un accompagnement neurodéveloppemental intensif est recommandé, incluant kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie, et interventions éducatives adaptées, dès le plus jeune âge, afin de favoriser l'autonomie et améliorer le fonctionnement global [95].

La prise en charge du syndrome d'Angelman repose essentiellement sur une approche multidisciplinaire symptomatique, en raison de l'absence de traitement ciblant l'étiologie génétique sous-jacente [90]. Une intervention précoce est essentielle et inclut la thérapie physique pour améliorer la motricité globale, l'ergothérapie pour les fonctions fines et l'autonomie, ainsi que l'orthophonie avec dispositifs de communication alternative et augmentative, étant donné l'absence quasi-totale de langage oral [91]. Les troubles du sommeil sont une composante majeure du syndrome, affectant significativement la qualité de vie des patients et de leurs familles. Bien que la mélatonine soit largement utilisée pour améliorer l'endormissement, son efficacité reste modérée et les approches comportementales doivent être intégrées [90]. Le traitement des crises épileptiques, fréquentes dans ce syndrome, repose sur des anticonvulsivants standards, bien que leur efficacité varie et que certains puissent aggraver les troubles moteurs ou cognitifs[89]. Sur le plan comportemental, des troubles tels que l'hyperactivité, l'agitation ou l'anxiété peuvent persister avec l'âge. La mise en place de stratégies comportementales et environnementales adaptées est donc primordiale pour accompagner le développement [91]. Enfin, une coordination continue entre pédiatres, neurologues, psychologues, généticiens et éducateurs spécialisés est cruciale pour optimiser la prise en charge tout au long de la vie du patient atteint par ce syndrome[89].

4. Syndrome de Smith–Magenis (17p11.2) :

4.1 Locus impliqué :

Le locus principalement impliqué dans le syndrome de Smith–Magenis est situé sur le bras court du chromosome 17, plus précisément en (17p11.2). Cette région fait classiquement l'objet d'une délétion interstitielle hétérozygote dans la majorité des cas. Cette délétion est généralement de l'ordre de 3,7 Mb et inclut plusieurs gènes, parmi lesquels figure systématiquement RAI1, dont la perte est essentielle au développement du phénotype typique du syndrome [51].

4.2 Gènes affectés :

Le gène RAI1 (*Retinoic Acid Induced 1*) constitue le principal gène en cause dans le syndrome de Smith-Magenis. Dans environ 90 % des cas, la délétion de la région 17p11.2 inclut systématiquement RAI1, confirmant son rôle central dans la physiopathologie du syndrome. Dans les cas restants, une mutation intragénique de RAI1 est identifiée, en l'absence de délétion chromosomique visible. Outre RAI1, la délétion récurrente de 3,7 Mb emporte plusieurs autres gènes, tels que MPRIP, MYO15A, TNFRSF13B ou encore LLGL1, dont la contribution au phénotype global reste discutée. Néanmoins, la perte de fonction de RAI1 à elle seule est suffisante pour engendrer les signes caractéristiques du syndrome, notamment les troubles du comportement, le déficit intellectuel et les anomalies du sommeil (tableau IX) [51].

Tableau IX : gènes affectés dans le syndrome de Smith-Magenis[51].

Gène	Nom complet	Rôle supposé
RAI1	Retinoic Acid Induced 1	Régulation de l'expression génique – gène principal du syndrome
MPRIP	Myosin Phosphatase Rho Interacting Protein	Signalisation cytosquelettique, potentiellement impliqué dans la motricité neuronale
MYO15A	Myosin XVA	Audition, impliqué dans la surdité (phénotype partiel)
TNFRSF13B	Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 13B	Régulation immunitaire, associé à l'immunodéficience dans certains cas
LLGL1	LLGL Scribble Cell Polarity Complex Component 1	Organisation cellulaire et polarité, possible rôle dans la morphogenèse
SREBF1	Sterol Regulatory Element Binding Transcription Factor 1	Métabolisme lipidique et transcription, effet métabolique suggéré
DRG2	Developmentally Regulated GTP Binding Protein 2	Cycle cellulaire et développement, rôle secondaire présumé

4.3 Phénotype clinique :

Le syndrome de Smith-Magenis présente un ensemble de dysmorphies faciales caractéristiques qui en facilitent le diagnostic clinique. Les traits les plus fréquemment rapportés incluent un visage large et carré, une brachycéphalie avec front large, des arcades sourcilières proéminentes, des yeux profondément enfoncés, un nez court à base large, une bouche aux coins retroussés avec lèvre supérieure fine, ainsi qu'un menton proéminent [51]. Ces particularités morphologiques sont observables dès l'enfance et deviennent plus marquées avec l'âge, constituant ainsi un phénotype évocateur (Figure 31) [51]. Le tableau clinique de ce syndrome est caractérisé aussi par un ensemble de manifestations neurodéveloppementales, comportementales et somatiques. Sur le plan du développement, un retard global est fréquemment observé dès la petite enfance, avec un déficit intellectuel de sévérité variable, associé à un langage expressif retardé et une hypotonie initiale. Les troubles du comportement sont au premier plan et incluent des accès de colère, une automutilation (par exemple morsure des doigts, traction des ongles ou des dents), des troubles de l'attention, ainsi qu'une impulsivité marquée. Un trait spécifique et quasi pathognomonique est le trouble du sommeil lié à une inversion du rythme circadien de la mélatonine, entraînant un endormissement précoce, des réveils nocturnes fréquents et une somnolence diurne. Le profil morphologique comprend des traits dysmorphiques faciaux évocateurs, tels qu'un visage large et carré, une mâchoire prognathe, des arcades sourcilières proéminentes, une microbrachycéphalie, un nez court avec une base large, et une lèvre supérieure fine avec une bouche retroussée. À cela s'ajoutent divers signes somatiques, notamment une bradycardie sinusale, des anomalies cardiaques congénitales, des troubles auditifs, des problèmes oculaires (strabisme, myopie), une stature généralement courte, ainsi qu'une susceptibilité accrue aux infections des voies respiratoires supérieures [51].

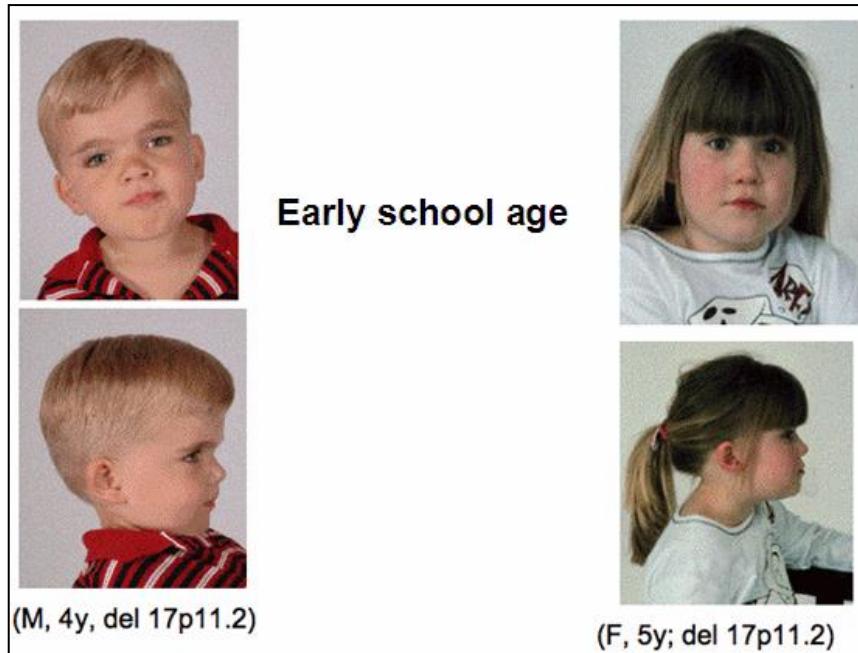


Figure 31 : Traits dysmorphiques caractéristiques du syndrome de Smith-Magenis[51].

4.4 Prise en charge :

La prise en charge du syndrome de Smith-Magenis repose sur une stratégie multidimensionnelle intégrant les dimensions développementale, comportementale, médicale et psychosociale. Compte tenu de la complexité du tableau clinique, une coordination étroite entre pédiatres, généticiens, neuropédiatres, orthophonistes, psychomotriciens, psychiatres de l'enfant, ainsi que les structures d'accompagnement scolaire, s'avère indispensable. L'intervention précoce constitue un pilier fondamental, notamment par le biais d'une stimulation motrice et cognitive adaptée dès les premières années de vie. Une attention particulière est portée au développement du langage et des habiletés sociales, souvent gravement compromis.

La gestion des troubles du comportement qui incluent l'agressivité, l'automutilation et troubles du sommeil, nécessite une approche comportementale structurée, souvent couplée à un traitement pharmacologique lorsque la sévérité l'impose. L'utilisation de la mélatonine et, dans certains cas, d'agonistes des récepteurs de la mélatonine à libération prolongée, permet

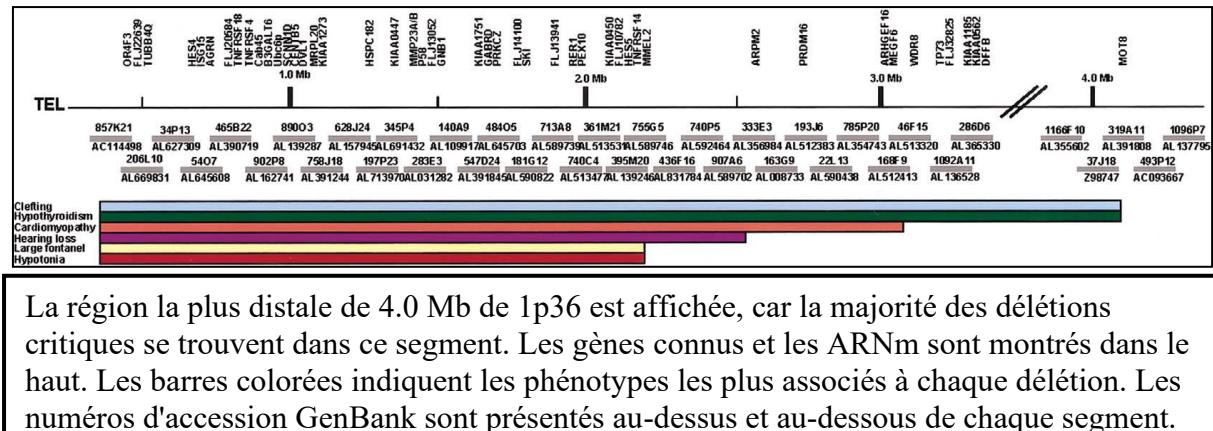
d'atténuer l'inversion du rythme circadien, caractéristique du syndrome [96]. Par ailleurs, un suivi médical régulier est recommandé pour dépister et traiter les éventuelles anomalies associées : atteintes cardiaques, troubles auditifs, anomalies ophtalmologiques, ou encore difficultés de croissance. L'accompagnement des familles, confrontées à une lourde charge émotionnelle et organisationnelle, doit également faire partie intégrante de la prise en charge, notamment à travers le soutien psychologique, l'information génétique, et l'orientation vers les réseaux associatifs spécialisés [51].

5. Autres syndromes émergents :

5.1 Microdélétion 1p36 :

a) Locus impliqué :

Le syndrome de délétion 1p36 est une anomalie chromosomique résultant de la perte d'un segment terminal ou interstitiel du bras court du chromosome 1, précisément localisé au niveau du locus 1p36. Ce locus constitue la région subtélomérique la plus distale du chromosome 1, et sa vulnérabilité aux réarrangements structurels en fait l'un des sites de microdélétion les plus fréquemment observés en pathologie humaine. Les délétions peuvent être terminales, affectant l'extrémité du chromosome, ou interstitielles, se produisant plus proximalement, et sont souvent détectées grâce à des techniques de cytogénétique moléculaire telles que l'hybridation in situ fluorescente (FISH) ou l'analyse par microarrays. [37]. Cette délétion entraîne une diversité dans les manifestations cliniques selon la dimension de la délétion, variant de 1,5 à 10,5 Mb (figure 32) [97].



La région la plus distale de 4.0 Mb de 1p36 est affichée, car la majorité des délétions critiques se trouvent dans ce segment. Les gènes connus et les ARNm sont montrés dans le haut. Les barres colorées indiquent les phénotypes les plus associés à chaque délétion. Les numéros d'acquisition GenBank sont présentés au-dessus et au-dessous de chaque segment.

Figure 32 : contenu génétique de la région 1p36 [46]

b) Gènes affectés :

Parmi les gènes affectés, HSPG2, qui code pour l'héparane sulfate protéoglycane 2, est un gène codant pour un perlécane (excrété par le fibroblaste). Il a été démontré que cette protéine interagit avec la laminine, la collagène, et avec les facteurs de croissance. C'est un inhibiteur puissant de la prolifération des cellules musculaires lisses, joue un rôle essentiel dans la structure de la matrice extracellulaire et peut être lié à certaines des anomalies cardiaques observées [47]. Un autre gène crucial, SKI, qui encode pour un proto-oncogène nucléaire, est l'homologue du gène oncogénique retrouvé dans le virus du sarcome aviaire (v-ski). Ce gène exerce une fonction de répression au sein de la voie de signalisation du TGF- bêta, jouant ainsi un rôle crucial dans le développement du tube neural ainsi que dans la différenciation des tissus musculaires. Des études ont révélé que la délétion d'une copie du gène SKI entraîne une augmentation de la susceptibilité à la tumorigénèse, mettant en lumière son importance dans la régulation de la croissance cellulaire et la prévention oncogénique [47], [98]. Plusieurs autres gènes candidats jouent un rôle majeur : PRDM16 (développement cardiaque ; cardiomyopathie) [47], RERE (neuro-ocularisation et oreille interne) [99], KCNAB2 (susceptibilité épileptique) [99], GABRD (tonus inhibiteur neuronal) [99] et UBE4B (survie neuronale).

c) Phénotype clinique (tableau X):

Le syndrome de microdélétion 1p36 se caractérise tout d'abord par une dysmorphie faciale typique, marquée par un front proéminent, des fentes palpébrales étroites, un nez large et plat ainsi qu'une micrognathie[100]. Ces traits distinctifs constituent des éléments essentiels pour orienter le diagnostic clinique (Figure 33) [102]. À côté de ce profil dysmorphique, le phénotype clinique associe un retard mental sévère, un langage très limité et une épilepsie fréquente [101]. S'y ajoutent souvent une hypotonie néonatale, des malformations cardiaques congénitales ou encore une hypoplasie thyroïdienne [100]. D'autres manifestations ont été rapportées, telles que des anomalies sensorimotrices, des malformations osseuses, une fente labio-palatine ou, plus rarement, une cardiomyopathie [98], [102]. De plus, la variabilité d'expression clinique reste importante : certains enfants présentent des anomalies neurologiques sévères et une épilepsie réfractaire, tandis que d'autres développent davantage de troubles comportementaux de type autistique [99], [102]. Ainsi, malgré son hétérogénéité, cette microdélétion représente l'une des causes majeures de retard global du développement, nécessitant un diagnostic moléculaire précoce pour adapter la prise en charge (tableau X) [27], [47], [102] .

Tableau X : la fréquence des principales manifestations cliniques du syndrome de la microdélétion 1p36 [27].

Manifestations cliniques	Fréquence estimée
Dysmorphie faciale caractéristique	> 75%
Déficience intellectuelle	
Langage absent ou très limité	
Hypotonie	
Brachycampodactylie	
Pieds courts	
Anomalies cérébrales	50-75%
Cardiopathies congénitales	
Troubles oculaires et visuels (dont inattention visuelle)	
Crises épileptiques	25-50%
Anomalies du squelette	
Surdité neurosensorielle	
Anomalies gastro-intestinales	
Anomalies des organes génitaux externes	< 25%
Troubles du comportement	
Cardiomyopathie non compactée	
Anomalies rénales	< 25%
Anomalies anales	
Hypothyroïdie	



Figure 33 : Quatre patients porteurs d'une délétion 1p36 [102].

Les encadrés bleus et jaunes correspondent respectivement aux groupes A et B. Le patient a (2 ans et demi) correspond à del85, le patient b à del62, le patient c (1 an) à del2, et le patient d à del50 : 8 ans (d1), 10 ans (d2), 15 ans (d3).

d) Prise en charge :

La prise en charge du syndrome de microdélétion 1p36 repose sur une approche multidisciplinaire, centrée sur le dépistage précoce, la surveillance évolutive des complications, et l'accompagnement personnalisé du développement de l'enfant. Dès le diagnostic, une évaluation globale est recommandée, incluant un examen neurologique, une IRM cérébrale, un bilan auditif et visuel, une échocardiographie, un électroencéphalogramme en cas de crises, ainsi qu'un bilan endocrinien et rénal. Une stimulation précoce par des interventions en psychomotricité, orthophonie et ergothérapie constitue un pilier essentiel de la prise en charge, afin de favoriser l'acquisition des compétences motrices et langagières. Les troubles du comportement, fréquents, nécessitent un accompagnement spécialisé, parfois associé à un traitement médicamenteux. La prise en charge des épilepsies doit être adaptée au type de crises, avec un suivi neurologique rapproché. En présence de cardiopathie congénitale, de dysfonction thyroïdienne ou d'anomalies digestives ou rénales, un suivi spécialisé s'impose. Enfin, un conseil génétique est fortement recommandé pour informer les familles sur la nature chromosomique du syndrome, son mode de survenue majoritairement de novo, et le faible risque de récurrence dans la fratrie [37].

5.2 Microdélétion 16p11.2 :

a) Locus impliqué :

Le syndrome de microdélétion 16p11.2 résulte d'une perte interstitielle récurrente d'environ 600 kilobases située sur le bras court du chromosome 16, précisément entre les points de cassure BP4 et BP5. Cette région, désignée 16p11.2, est sujette à des réarrangements chromosomiques en raison de la présence de séquences répétées en faible copie (low copy repeats, LCRs), qui favorisent les événements de recombinaison homologue non allélique (NAHR). Ce mécanisme rend le locus particulièrement vulnérable à des délétions

ou duplications récurrentes, qui sont aujourd’hui bien caractérisées sur le plan cytogénétique grâce aux techniques de microarray CGH ou SNP-array. Le segment concerné est fortement conservé entre les individus, ce qui explique la constance relative de la taille de la délétion dans les cas syndromiques [103].

b) Gènes affectés :

La région délétée dans le syndrome 16p11.2, délimitée classiquement entre les points de cassure BP4 et BP5, comprend un ensemble d’environ 25 à 30 gènes codants. Cette région génomique se distingue par sa densité en gènes fonctionnellement conservés, dont plusieurs sont hautement exprimés dans le tissu cérébral. Parmi les gènes les plus fréquemment cités figurent MAPK3, SEZ6L2, DOC2A, KCTD13, TAOK2, MVP, ALDOA, et PRRT2, localisés au sein du segment critique récurrent de 600 kb. Ces gènes appartiennent à des familles impliquées dans des processus fondamentaux tels que la signalisation intracellulaire, la régulation transcriptionnelle, le métabolisme énergétique, ou encore l’organisation du cytosquelette [48]. Leurs fonctions biologiques variées traduisent la complexité de la région 16p11.2 sur le plan génomique, et expliquent l’attention particulière portée à ce locus dans le champ de la génétique du développement [103].

c) Phénotype clinique :

Le syndrome de la microdélétion 16p11.2 présente également une dysmorphie faciale discrète mais récurrente, comprenant un front large et proéminent, des fentes palpébrales légèrement descendantes, une arête nasale aplatie et un menton étroit [104]. Ces traits, bien que subtils et parfois difficiles à reconnaître, contribuent à orienter le clinicien dans le contexte d’un retard du développement et de troubles neurocognitifs (Figure 34) [104]. Le syndrome de la microdélétion 16p11.2 se caractérise aussi par une grande variabilité phénotypique, affectant principalement les domaines neurodéveloppemental, cognitif et comportemental. Les individus porteurs présentent fréquemment une déficience intellectuelle légère à modérée, des retards du langage et un trouble du spectre autistique, avec des scores de fonctionnement intellectuel (QI total) significativement inférieurs à ceux de leurs apparentés non porteurs [105]. Sur le plan somatique, des anomalies de la croissance telles qu’un surpoids ou une

obésité, une macrocéphalie relative, ainsi que des troubles moteurs ou des malformations congénitales ont été décrits. Weiss et al. rapportent également une association récurrente avec des anomalies cérébrales visibles en imagerie, ainsi qu'une atteinte du tonus musculaire, souvent observée dès la période néonatale [103]. L'expression clinique de cette microdélétion reste modulée par des facteurs génétiques additionnels, expliquant la diversité interindividuelle observée au sein des porteurs.



Figure 34 : Dysmorphie faciale typique observée chez un enfant porteur d'une microdélétion 16p11.2 [104].

d) **Prise en charge :**

La prise en charge du syndrome de la microdélétion 16p11.2 repose sur une approche multidimensionnelle et personnalisée, tenant compte de la variabilité phénotypique marquée. Un dépistage systématique des troubles du neurodéveloppement est essentiel dès le diagnostic, incluant une évaluation du quotient intellectuel, des compétences langagières, et du comportement social [106]. La surveillance régulière des paramètres somatiques, en particulier le poids, la croissance staturo-pondérale et le périmètre crânien, est également recommandée en raison de la fréquence élevée des anomalies de la croissance dans cette population [107]. Les interventions thérapeutiques précoces, notamment en orthophonie, psychomotricité et ergothérapie, doivent être initiées rapidement pour maximiser les capacités adaptatives. En outre, un suivi en pédopsychiatrie s'avère souvent nécessaire, en raison du

risque accru de troubles du spectre autistique et d'affections psychiatriques associées. Enfin, le conseil génétique doit être proposé à toutes les familles afin de discuter du mode de survenue (souvent de novo mais parfois hérité), de la variabilité d'expression, et des éventuels risques de récurrence.

V. Diagnostic génétique :

1. Techniques de cytogénétique conventionnelle : caryotype prométaphasique

Les techniques de cytogénétique conventionnelle, en particulier le caryotype prométaphasique, ont longtemps constitué une méthode de référence dans l'investigation des anomalies chromosomiques, y compris les syndromes microdélétionnels, avant l'avènement des outils moléculaires de haute résolution. Cette méthode repose sur l'analyse de chromosomes bloqués en prométaphase, un stade mitotique précoce dans lequel les chromosomes sont partiellement condensés. Cette configuration permet d'atteindre une résolution cytogénétique comprise entre 550 et 850 bandes, voire supérieure, ce qui améliore considérablement la détection de délétions de petite taille souvent indétectables en métaphase classique [108]. L'intérêt du caryotype prométaphasique dans le contexte des syndromes à microdélétion est illustré dans plusieurs travaux, notamment celui de [109]. Dans leur série de 27 patients suspectés de syndrome de Prader-Willi, les auteurs ont appliqué une technique de banding GTG sur chromosomes en prométaphase. Cette méthode a permis de mettre en évidence, chez 17 patients, une délétion interstitielle subtile affectant la région 15q11.2-q12, correspondant à la zone critique du syndrome [109]. Ces anomalies, dont la taille était estimée entre 3 et 5 Mb, échappaient au caryotype standard, soulignant ainsi l'utilité du banding à haute résolution dans la détection des réarrangements cryptiques [109]. Par ailleurs, l'expérience accumulée par des cytogénéticiens comme Albert Schinzel a montré que le caryotype prométaphasique, bien que techniquement plus exigeant, demeure un outil de dépistage initial pertinent, notamment lorsque l'accès aux techniques moléculaires est limité, ou en présence de tableaux cliniques évocateurs mais non confirmés par les approches

classiques. Il permet ainsi de guider les examens complémentaires, tels que la FISH, la PCR de méthylation ou les microarrays, dans une stratégie diagnostique séquentielle [108].

2. Techniques de cytogénétique moléculaire : FISH et CGH-array :

Les techniques de cytogénétique moléculaire ont profondément transformé le diagnostic des syndromes microdélétionnels en permettant une analyse fine des réarrangements chromosomiques de petite taille. La FISH (hybridation in situ en fluorescence) demeure un outil de référence pour la détection ciblée des anomalies génétiques sur des loci bien définis. Elle permet de visualiser directement les microdélétions sur des préparations interphasiques ou métaphasiques, en utilisant des sondes spécifiques, notamment dans les régions critiques associées à des syndromes bien caractérisés comme ceux de Williams-Beuren ou DiGeorge [110]. Cependant, bien que très spécifique, la FISH est limitée à la région ciblée et nécessite une hypothèse diagnostique préalable [111]. Elle est donc complétée efficacement par la CGH-Array (comparative genomics hybridization sur puce), qui permet une analyse à haute résolution de l'ensemble du génome. Cette méthode repose sur l'hybridation de l'ADN patient et d'un témoin sur une puce contenant des clones bactériens couvrant l'ensemble du génome, détectant ainsi les variations du nombre de copies (CNV) responsables de syndromes microdélétionnels ou microduplicationnels [111]. Le principal avantage de la CGH-array est sa capacité à explorer simultanément un grand nombre de loci impliqués dans plus de 40 syndromes génomiques connus, incluant les régions subtelomériques [111]. Elle permet d'identifier des anomalies cryptiques, souvent indétectables au caryotype ou par FISH isolée, avec une sensibilité estimée à 96,7 % et une spécificité à 99,1 % dans une cohorte clinique [111] (Figure 35) [112]; (Figure 36) [113]. En pratique, l'approche diagnostique optimale repose souvent sur la complémentarité des deux techniques : la CGH-Array pour le dépistage génome entier, et la FISH pour la confirmation ciblée d'une anomalie détectée ou la recherche de mosaïques.

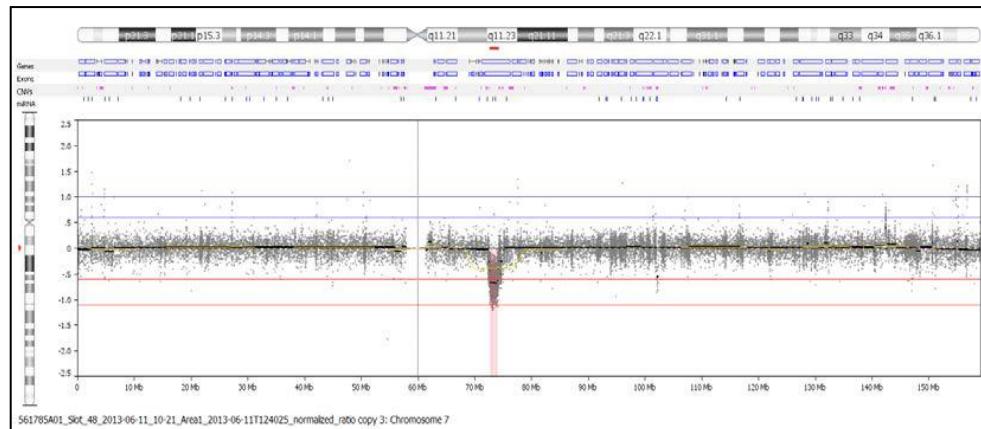


Figure 35 : Profil d'array-CGH montrant une délétion interstitielle de la région critique 7q11.23, caractéristique du syndrome de Williams-Beuren[112].

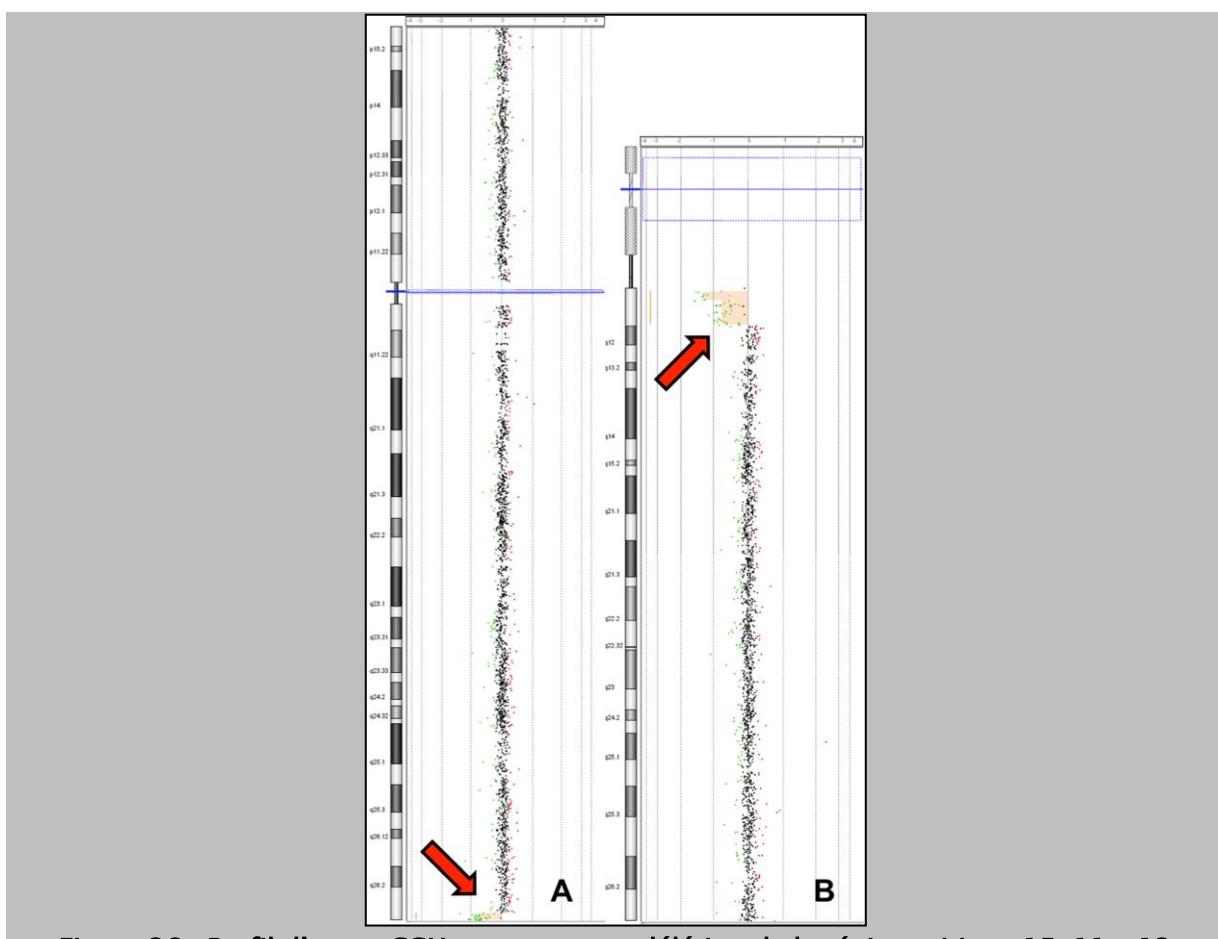


Figure 36 : Profil d'array-CGH montrant une délétion de la région critique 15q11-q13 responsable du syndrome d'Angelman [113].

3. Techniques de génétique moléculaire : MLPA, séquençage nouvelle génération (NGS)

Les syndromes microdélétionnels représentent une cause fréquente d'anomalies neurodéveloppementales, et leur détection repose désormais sur des outils de génétique moléculaire à haute résolution, notamment la MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) et le séquençage de nouvelle génération (NGS).

La technique MLPA s'impose comme une méthode robuste, ciblée et économiquement accessible pour le dépistage des variations du nombre de copies (CNVs) récurrentes. Elle permet l'analyse simultanée de plusieurs loci impliqués dans les syndromes microdélétionnels les plus fréquents, tels que les syndromes de DiGeorge (22q11.2), de Williams-Beuren (7q11.23) ou encore de Prader-Willi et Angelman (15q11.2) [114]. Dans une large cohorte indienne de 332 enfants atteints de retard du développement, la MLPA a permis d'identifier des CNVs pathogènes chez 13,5 % des cas, avec une prévalence notable des délétions 15q11.2 et 22q11.2 [115]. Cette sensibilité s'est également confirmée dans l'étude de Miclea et ses collaborateurs, qui ont rapporté un rendement diagnostique de 5 % dans une cohorte de 501 enfants atteints de déficience intellectuelle ou de retard global de développement, en soulignant l'intérêt de l'approche « phenotype-first » lorsque la suspicion clinique est bien étayée [114].

L'intérêt de la MLPA réside dans sa capacité à détecter des remaniements cryptiques non visibles au caryotype conventionnel, dont l'implication pathogénique est bien établie, tout en évitant la mise en évidence d'anomalies incidentes sans pertinence clinique directe [114]. Son utilisation en première intention a également été soutenue dans les retards mentaux liés au chromosome X, comme l'illustre l'étude de Madrigal et al., qui recommandent son usage pour le dépistage d'anomalies structurelles chez les patients avec suspicion de retard mental lié à l'X, en raison de son excellent rapport coût-efficacité [116].

Parallèlement, le séquençage de nouvelle génération (NGS) s'est imposé comme une technique de référence dans l'analyse des anomalies génomiques complexes. Il permet une investigation exhaustive, à haut débit, de milliers de régions génétiques simultanément,

inclus les exomes ou des panels ciblés. Son principal avantage réside dans sa capacité à détecter à la fois des CNVs non récurrents, des mutations ponctuelles, ainsi que des réarrangements intragéniques dans un seul test [117]. Dans un contexte de pathologies rares, telles que les syndromes microdélétionnels à expressivité variable ou non évocateurs cliniquement, le NGS peut révéler des altérations non détectées par les approches ciblées comme la MLPA [117]. Une illustration de l'apport du NGS dans l'identification d'une délétion interstitielle chromosomique est présentée en (figure 37) [118].

Ainsi, la complémentarité entre MLPA et NGS se révèle essentielle dans le parcours diagnostique des syndromes microdélétionnels. La MLPA constitue une approche de premier recours en raison de sa simplicité et de sa spécificité dans les cas à forte suspicion clinique, tandis que le NGS s'impose en seconde intention pour explorer les cas non élucidés, notamment en présence de CNVs rares ou de tableaux cliniques atypiques [115][117].

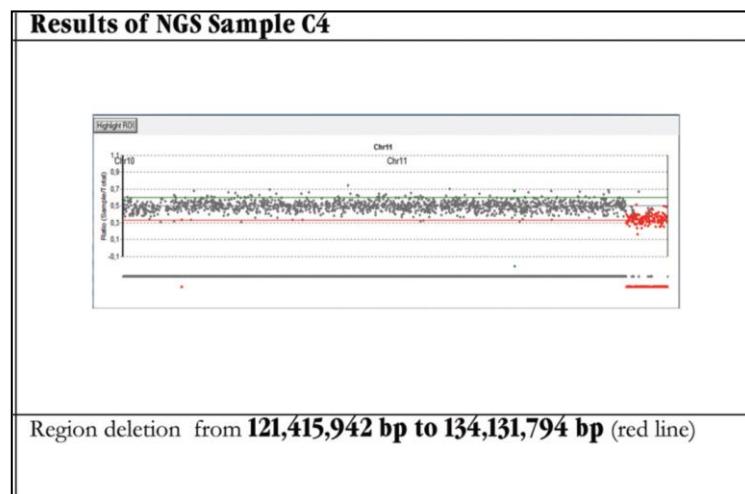


Figure 37 : Analyse NGS (Next Generation Sequencing) montrant une délétion interstitielle de la région chromosomique 11q (121,415,942-134,131,794 pb) [119]

4. Limites et avantages comparés (tableau XI):

Le choix de la technique diagnostique appropriée dans l'évaluation des syndromes microdélétionnels repose sur une compréhension fine des avantages et des limites propres à chaque méthode. Le caryotype prométaphasique, bien qu'offrant une vue d'ensemble des chromosomes, demeure limité par sa résolution, ne permettant de détecter que les remaniements de taille supérieure à 5-10 mégabases [120]. La technique FISH constitue une alternative plus ciblée, particulièrement utile pour confirmer une suspicion clinique sur une région précise, mais elle requiert une hypothèse diagnostique préalable et ne permet pas une exploration à l'échelle génomique [37]. La CGH-Array surmonte cette limitation en offrant une analyse génomique étendue, à haute résolution, sans nécessité de cellules en division ; toutefois, son coût et sa disponibilité peuvent en restreindre l'usage dans certains contextes [37].

Les techniques de génétique moléculaire apportent des outils complémentaires. La MLPA, notamment, présente l'intérêt d'un coût modéré, tout en permettant l'analyse simultanée de plusieurs loci impliqués dans les syndromes microdélétionnels les plus fréquents. Cependant, elle reste limitée aux régions incluses dans le panel de sondes utilisé [121]. Enfin, le séquençage de nouvelle génération (NGS) représente aujourd'hui la méthode la plus exhaustive, capable d'identifier à la fois des CNV non récurrents, des mutations ponctuelles et des réarrangements complexes, bien que son interprétation exige des compétences bioinformatiques et que son coût demeure significatif [117].

Tableau XI: avantages et limites comparés des techniques diagnostiques.

Technique	Avantages	Limites	Références
Caryotype prométaphasique	Visualisation globale des chromosomes ; utile pour les anomalies de nombre ou de structure de grande taille [120]	Résolution limitée (>5-10 Mb) ; ne détecte pas les microdélétions[120]	Shaffer et al., 2007
FISH	Spécificité ciblée élevée ; utile pour confirmer une hypothèse clinique précise [37]	Nécessite une hypothèse diagnostique préalable ; limitée à la région ciblée [37]	Theisen, 2008
CGH-Array	Haute résolution pour les CNV ; analyse génomique étendue sans nécessité de division cellulaire [37]	Coût élevé ; pas toujours disponible dans les pays à faibles ressources [37]	Theisen, 2008
MLPA	Coût modéré ; panel de syndromes courants inclus dans une même analyse [121]	Méthode ciblée ; ne couvre que les régions incluses dans les sondes [121]	Srivastava et al., 2022
NGS	Analyse à haut débit ; détection de variants ponctuels et CNV dans un seul test [117].	Coût élevé, besoin en bioinformatique ; interprétation complexe [117].	Qin, 2019

VI. Conseil génétique :

Le conseil génétique constitue une étape fondamentale dans la prise en charge des syndromes microdélétionnels. Il s'agit d'un acte médical spécialisé, réalisé par des médecins généticiens, qui vise à évaluer le risque de survenue ou de récurrence d'une anomalie chromosomique dans la descendance, à informer les familles sur les modalités du diagnostic et à accompagner la prise de décision reproductive [122]. Il repose sur un processus de communication qui doit être adapté au niveau de compréhension des patients et de leur entourage, en tenant compte des implications médicales, psychologiques et sociales [122].

Le syndrome de Williams–Beuren (WS) est le plus souvent dû à une délétion *de novo* de la région 7q11.23, ce qui implique généralement un risque de récurrence très faible. Cependant, dans les rares cas où un parent est porteur de la délétion, le risque de transmission est de 50 % [67]. Le conseil génétique doit donc systématiquement inclure une analyse parentale pour distinguer les cas sporadiques des cas familiaux. Une fois l'anomalie identifiée, le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire peuvent être proposés, permettant aux familles d'anticiper la naissance d'un enfant atteint. Le rôle du généticien consiste également

à accompagner les parents dans la compréhension des implications cliniques, notamment cardiovasculaires, développementales et neurocognitives, qui caractérisent ce syndrome [68].

Le syndrome de Prader-Willi (PWS) résulte dans la majorité des cas d'une délétion paternelle du locus 15q11-q13, ou plus rarement d'une disomie uniparentale maternelle ou d'un défaut d'empreinte. La grande majorité des cas est sporadique, avec un risque de récurrence inférieur à 1 %. Cependant, lorsqu'il existe une mutation du centre d'empreinte ou une translocation déséquilibrée parentale, le risque de récidive peut atteindre 50 % [123]. Ainsi, l'identification précise du mécanisme génétique est essentielle pour établir un conseil reproductif adéquat. Le diagnostic prénatal est possible dès lors que le mécanisme causal est identifié chez le cas index, et il doit être proposé aux familles qui en expriment le souhait. Le conseil génétique inclut également la sensibilisation des parents au suivi multidisciplinaire nécessaire tout au long de la vie, en raison des complications métaboliques, endocriniennes et comportementales caractéristiques de ce syndrome [87].

Le syndrome d'Angelman (AS) est dû à l'absence d'expression de l'allèle maternel du gène UBE3A (délétion maternelle 15q11-q13, disomie uniparentale paternelle, défaut d'empreinte, ou mutation de UBE3A). La majorité des cas résulte d'une anomalie de novo, ce qui confère un risque de récurrence très faible. Toutefois, certains mécanismes, tels que les anomalies du centre d'empreinte ou les mutations de UBE3A, peuvent entraîner un risque de récurrence allant jusqu'à 50 % [93]. Le conseil génétique vise donc à déterminer précisément le mécanisme en cause chez le patient index, afin d'adapter le suivi parental et d'offrir un diagnostic prénatal ciblé. Ce dernier est réalisable par analyse moléculaire dès que l'anomalie causale a été identifiée. Par ailleurs, le généticien joue un rôle clé dans l'accompagnement des familles, compte tenu du caractère lourdement invalidant de ce syndrome, marqué par un retard global, une épilepsie et une absence de langage [93].

Le syndrome de délétion 1p36 est l'un des syndromes microdélétionnels les plus fréquents, résultant de différents mécanismes : délétions terminales de novo (environ 52 % des cas), délétions interstitielles (29 %), réarrangements complexes (12 %) ou translocations

déséquilibrées (7 %) [27]. Le conseil génétique doit donc intégrer une évaluation cytogénétique parentale afin de déterminer si la délétion est de novo ou transmise dans le cadre d'un remaniement équilibré. Dans les cas sporadiques, le risque de récurrence est très faible, mais il peut être significativement plus élevé lorsque l'un des parents est porteur d'une translocation. Le diagnostic prénatal peut être proposé dans les familles concernées. Le rôle du généticien consiste également à préparer les parents à la gestion des atteintes multisystémiques (cardiaques, neurologiques, développementales) associées à ce syndrome [27].

Le conseil génétique dans les syndromes microdélétionnels représente donc une démarche incontournable, permettant à la fois une évaluation du risque de récurrence, une proposition de diagnostic prénatal ou préimplantatoire, et un soutien psychologique et éducatif pour les familles. L'identification du mécanisme moléculaire sous-jacent chez le patient index constitue l'étape clé, car elle conditionne directement le risque de récurrence et les options reproductives [124]. Au-delà des aspects techniques, le généticien doit s'assurer que la communication soit adaptée au vécu et aux attentes des familles, afin de leur permettre de prendre des décisions éclairées et d'anticiper au mieux la prise en charge de leurs enfants [122].

VII. Diagnostic prénatal et préimplantatoire :

1. le diagnostic prénatal :

Les syndromes microdélétionnels peuvent entraîner des anomalies développementales, des malformations congénitales incluant des malformations cardiaques, des déficits immunitaires, des troubles neurologiques, des retards de développement et divers troubles neurocognitifs. Le diagnostic prénatal joue un rôle crucial dans la détection précoce et la gestion de ces conditions [125], [126], [127]. Ce dernier a connu une évolution significative grâce à l'émergence du dépistage non invasif par analyse de l'ADN libre circulant (cfDNA) dans le sang maternel. Ces méthodes permettent de détecter de petites délétions chromosomiques responsables de syndromes graves, souvent sans anomalies échographiques préalables [128].

En pratique clinique, le diagnostic prénatal des syndromes microdélétionnels s'articule en plusieurs étapes successives. Il débute par une échographie prénatale, dont l'objectif est de dépister d'éventuelles anomalies morphologiques pouvant évoquer une microdélétion, notamment des malformations cardiaques ou faciales spécifiques à certains syndromes [127]. En cas de suspicion échographique, un dépistage sanguin non invasif basé sur l'analyse de l'ADN fœtal libre circulant (cfDNA) dans le sang maternel peut être proposé en deuxième intention. Cette méthode permet la détection ciblée de microdélétions fréquentes avec une haute sensibilité, sans exposer la grossesse aux risques d'une procédure invasive [128][129].

Lorsque les résultats de ces examens initiaux sont évocateurs ou en cas de forte suspicion clinique, un diagnostic invasif peut être envisagé, notamment par amniocentèse ou prélèvement de villosités choriales, afin d'obtenir un échantillon de cellules fœtales. Ces prélèvements permettent la réalisation de techniques de cytogénétique moléculaire telles que l'Array-CGH (comparative genomic hybridization), la FISH, ou encore la qPCR (PCR quantitative en temps réel), offrant une détection fine et précoce des délétions submicroscopiques [128][129]. Néanmoins, malgré leur performance diagnostique, ces procédures restent limitées par les risques obstétricaux associés, leur coût élevé et l'anxiété qu'elles peuvent générer chez les futurs parents [127].

Le test Panorama™, basé sur les polymorphismes nucléotidiques (SNPs), est un exemple de test non invasif de nouvelle génération (NIPT) spécifiquement développé pour détecter cinq syndromes microdélétionnels : 22q11.2, 1p36, Cri-du-chat, Prader-Willi, et Angelman. Il s'agit du seul test à inclure les génotypes maternels dans l'analyse, ce qui augmente sa précision [129].

Selon les données de validation, les sensibilités rapportées pour ces syndromes dépassent les 93 %, avec des spécificités supérieures à 99 % [129][128]. En particulier, Wapner et ses collaborateurs ont rapporté des taux de détection de 97,8 % pour la délétion 22q11.2, et de 100 % pour les syndromes de Prader-Willi, Angelman, 1p36 et Cri-du-chat, avec un taux de faux positifs inférieur à 1 % [129].

Ces tests ont l'avantage majeur d'être applicables dès la 9^e semaine de grossesse, et leur performance reste constante indépendamment de l'âge maternel, ce qui justifie leur emploi même chez les femmes considérées comme "à bas risque"[128][129].

Une étude de cas publiée dans le "New England Journal of Medicine" a démontré la faisabilité de la détection non invasive d'une microdélétion sur le chromosome 12p, confirmée ensuite par CGH-Array sur amniocentèse, validant le potentiel du séquençage du cfDNA plasmatique comme outil de diagnostic prénatal [85].

2. Le diagnostic préimplantatoire :

Le diagnostic préimplantatoire (PGD) constitue une alternative précieuse au diagnostic prénatal pour les couples présentant un risque élevé de transmettre une affection génétique, y compris des syndromes microdélétionnels, notamment dans le contexte marocain où aucun texte de loi n'autorise l'interruption volontaire de grossesse (IVG). Il consiste à analyser le génome d'embryons issus de fécondation in vitro avant leur implantation, afin de sélectionner ceux qui sont indemnes d'une anomalie ciblée [130].

Trois approches de biopsie embryonnaire peuvent être utilisées : le prélèvement de cellules du corps polaire, de blastomères au stade déclivage (6-8 cellules), ou de cellules du

trophectoderme au stade blastocyste. Le prélèvement au stade blastocyste permet d'obtenir plus de matériel pour l'analyse, améliorant ainsi la sensibilité du test [130].

Pour les syndromes microdélétionnels, le recours au PGD avec hybridation génomique comparative (CGH-Array) ou FISH ciblée permet de détecter les pertes chromosomiques submicroscopiques sur des cellules uniques. Cette approche est particulièrement utile pour les délétions récurrentes telles que 1p36, 15q11-q13 (Prader-Willi / Angelman), ou 22q11.2 [131].

Selon Vermeesch, les techniques de WholeGenome Amplification (WGA) suivies de microarray CGH ou de séquençage à haut débit (NGS) permettent aujourd'hui une détection fine des délétions de petite taille, même sur cellules uniques. Toutefois, les erreurs d'amplification (allele drop-out) restent un défi majeur pour l'interprétation, notamment dans les délétions hétérozygotes [131].

D'un point de vue organisationnel, la mise en place d'un programme de PGD nécessite une équipe multidisciplinaire et un encadrement rigoureux, incluant des conseillers en génétique, des biologistes moléculaires, des cytogénéticiens et des embryologistes spécialisés [130]. Le counseling génétique est indispensable pour informer le couple sur la fiabilité, les limites techniques et éthiques du test, notamment la possibilité d'un diagnostic erroné ou la faible disponibilité d'embryons transférables après sélection [130] .

Enfin, selon un article de synthèse dans *Frontiers in Genetics*, les technologies de PGD appliquées aux microdélétions tendent à se standardiser, avec des outils comme le SNP array ou les panels ciblés NGS intégrant les principales régions de microdélétions connues, ce qui pourrait réduire le recours aux diagnostics post-implantatoires [132].

VIII. Prise en charge médicale :

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif spécifique pour les syndromes microdélétionnels. Ces syndromes, de nature génétique, sont à l'origine de tableaux cliniques complexes associant malformations congénitales, déficiences intellectuelles et troubles du développement neurocomportemental. La prise en charge de ces patients repose donc essentiellement sur une approche symptomatique, multidisciplinaire et individualisée [133][134][135].

Un diagnostic étiologique précis constitue une étape essentielle pour orienter efficacement la stratégie de soins. Cela repose sur des examens de cytogénétique moléculaire comme la FISH ou l'Array CGH permettant d'identifier la microdélétion en cause [136]. Une fois le diagnostic établi, une évaluation clinique complète doit être conduite, incluant un examen physique approfondi, un bilan du développement, et l'orientation vers des spécialistes selon les atteintes attendues (cardiologie, neurologie, endocrinologie, immunologie, ORL, etc. [133].

Certaines atteintes récurrentes justifient une attention médicale particulière. Les malformations cardiaques, fréquentes notamment dans le syndrome 22q11.2, peuvent nécessiter une chirurgie et un suivi cardiaque au long cours [134]. Les déficits immunitaires peuvent nécessiter une prophylaxie antibiotique ou une immunoglobulinothérapie (IVIG) [133]. La prise en charge neurologique inclut le traitement des crises d'épilepsie, troubles du sommeil, et troubles du comportement[135]. Les troubles endocriniens comme ceux observés dans le syndrome de Prader-Willi justifient un suivi hormonal et un traitement substitutif [137].

L'approche multidisciplinaire implique la coordination entre pédiatres, neurologues, ORL, cardiaques, psychologues, rééducateurs et généticiens afin de couvrir l'ensemble des besoins médicaux, paramédicaux et sociaux. Le rôle du conseil génétique est fondamental pour informer les familles sur la maladie, son mode de transmission et les possibilités de diagnostic prénatal ou préimplantatoire [133].

Sur le plan développemental, la mise en place de thérapies précoces (orthophonie, kinésithérapie, ergothérapie) est essentielle pour optimiser les capacités cognitives et motrices. L'intégration dans des programmes éducatifs adaptés repose sur des plans individualisés d'apprentissage (PIA) conçus en collaboration avec l'école et les soignants [68]. Le suivi scolaire et la rééducation continue permettent une meilleure insertion scolaire et sociale.

Le soutien psychologique aux familles, comprenant une écoute active, un accompagnement dans le parcours de soins et des thérapies comportementales adaptées, est indispensable pour la gestion du stress parental et des troubles de comportement spécifiques [137].

Enfin, bien que la prise en charge reste essentiellement symptomatique à ce jour, les progrès en thérapie génique et en médecine régénérative (thérapie cellulaire) ouvrent des perspectives encourageantes pour ces patients [136].

IX. Perspectives de recherche et innovations :

L'évolution rapide des technologies génomiques ouvre de nouvelles perspectives dans la compréhension et la prise en charge des syndromes microdélétionnels. La Cartographie optique du génome (optical genome mapping (OGM)) représente une avancée significative dans l'exploration structurale du génome. Cette technique permet la visualisation directe de longues molécules d'ADN (>250 kb) marquées par des fluorophores, offrant une meilleure résolution que les techniques conventionnelles. Une étude récente a démontré la capacité de l'OGM à localiser avec précision les points de cassure et à révéler des inversions cryptiques, notamment dans des cas restés négatifs à l'array-CGH [138].

Sur le plan prénatal, les techniques de dépistage par ADN libre circulant (cfDNA) connaissent également un essor remarquable. Une méta-analyse récente a rapporté que le test cfDNA ciblé pour la microdélétion 22q11.2 présente une sensibilité de 69,6 % et une spécificité de 100 % chez des fœtus porteurs d'anomalies cardiaques, y compris pour les délétions de petite taille (1,25 à 3,25 Mb) [139].

Dans le domaine bioinformatique, l'intelligence artificielle s'impose comme un outil prometteur. Le modèle DeepCNV, basé sur l'apprentissage profond, a été conçu pour authentifier les variations du nombre de copies (CNV) générées par l'algorithme PennCNV. En s'appuyant sur plus de 10 000 CNV annotés manuellement, ce réseau neuronal atteint une précision de 92 % pour distinguer les délétions bénignes des délétions pathogènes, améliorant ainsi la fiabilité diagnostique [139] .

Ces innovations techniques convergent vers une intégration dans des pipelines cliniques unifiés. L'articulation entre le séquençage à longue lecture, le mapping optique et l'analyse automatisée par intelligence artificielle offre des perspectives inédites pour les cas complexes ou non diagnostiqués par les approches de première intention. Cette dynamique appelle aussi à une vigilance éthique, notamment en ce qui concerne l'accès équitable aux technologies avancées.



DISCUSSION DES RESULTATS



ANALYSE COMPARATIVE ET SYNTHÈSE

Les syndromes microdélétionnels étudiés dans cette cohorte représentent un spectre clinique hétérogène, tout en partageant plusieurs caractéristiques phénotypiques permettant une orientation syndromique précoce. La dysmorphie faciale, le retard mental, le retard des acquisitions psychomotrices et les malformations cardiaques sont parmi les signes les plus fréquemment retrouvés. Toutefois, certains éléments distinctifs permettent de différencier les tableaux cliniques : le syndrome de Williams–Beuren se distingue par une dysmorphie faciale évocatrice dite "visage d'elfe", une sociabilité excessive et la fréquence élevée de cardiopathies congénitales ; le syndrome de Prader–Willi est associé à une hypotonie néonatale, une obésité centrale secondaire, une hyperphagie compulsive et des anomalies des organes génitaux externes ; le syndrome d'Angelman se caractérise par l'absence ou la pauvreté du langage, une excitabilité motrice, une épilepsie fréquente et un comportement joyeux ; enfin, la microdélétion 1p36 s'accompagne d'un retard mental profond, de traits dysmorphiques nets et de malformations organiques, notamment cardiaques et des extrémités.

I. Types et fréquence des syndromes microdélétionnels :

L'analyse de notre cohorte révèle une nette prédominance du syndrome de Williams–Beuren, qui représente à lui seul 68,41 % des cas confirmés (soit 13 patients sur 19). Il est suivi, en fréquence égale, par le syndrome de Prader–Willi, le syndrome d'Angelman et le syndrome de la microdélétion 1p36, chacun représentant 10,53 % de l'effectif (2 patients pour chaque entité) (figure 38). Cette répartition, bien qu'issue d'un échantillon de taille limitée, s'aligne globalement sur les tendances observées à l'échelle internationale.

En effet, la prévalence du syndrome de Williams–Beuren est estimée entre 1/7 500 et 1/20 000 naissances vivantes [134] tandis que les syndromes de Prader–Willi et d'Angelman présentent chacun une fréquence d'environ 1/15 000 naissances [87]. Quant à la microdélétion 1p36, bien que son diagnostic reste parfois sous-estimé en pratique clinique, elle est décrite dans la littérature avec une prévalence variant de 1/5 000 à 1/10 000 [140].

D'autre part, la prédominance du syndrome de Williams-Beuren dans notre série pourrait être interprétée par la reconnaissance aisée de son phénotype clinique typique, associant une dysmorphie faciale caractéristique en visage d'elfe, une sociabilité exacerbée très marquée et des malformations cardiaques fréquentes [69].

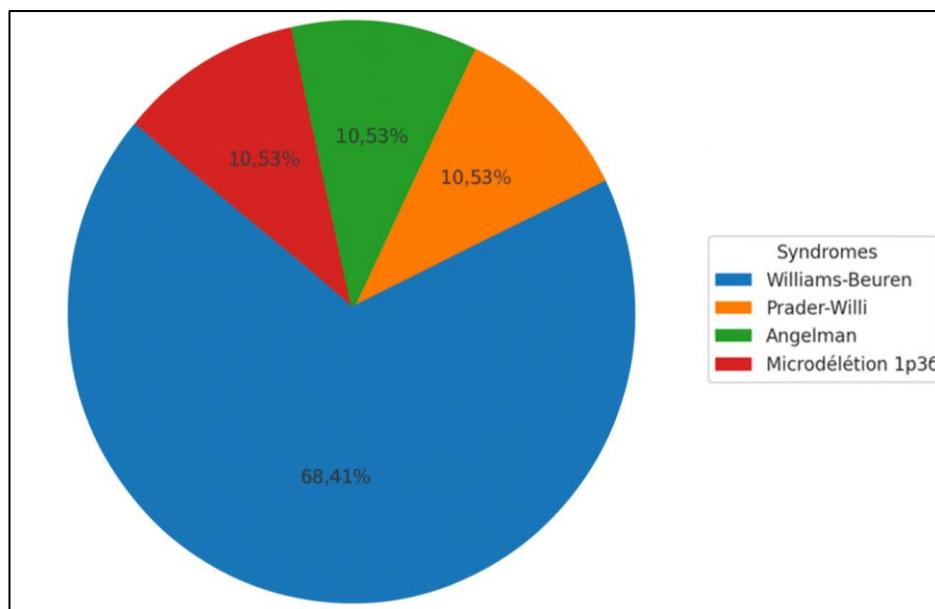


Figure 38 : répartition des différents syndromes confirmés dans la cohorte étudiée.

II. Données démographiques :

1. Âge moyen au diagnostic :

Dans notre série, l'âge moyen auquel le diagnostic des syndromes microdélétionnels a été établi s'élève à 6,9 ans, avec des extrêmes allant de 1 à 29 ans. Cette valeur reste légèrement supérieure aux données de la littérature. En effet, dans les contextes occidentaux, la reconnaissance clinique et la confirmation moléculaire de ces syndromes sont généralement réalisés dès la petite enfance, souvent avant l'âge de 5 ans, voire dès les premiers mois dans les formes typiques [44].[141] Clayton-Smith et Laan [44] ainsi que Biesecker rapportent des moyennes d'âge légèrement plus précoces par rapport à celle relevée dans notre cohorte (tableau XII).

Le minime retard diagnostique constaté au sein de notre cohorte s'explique, d'une part, par la méconnaissance ou la sous-estimation des manifestations phénotypiques évocatrices

au cours de la petite enfance, celles-ci étant souvent discrètes et polymorphes, ce qui retarde l'orientation vers une consultation spécialisée en génétique. D'autre part, il peut être imputé à des facteurs socio-économiques, notamment l'absence de couverture médicale, qui limite l'accès des familles aux parcours diagnostiques appropriés.

Tableau XII : comparaison de la moyenne d'âge de diagnostic des syndromes microdélétionnels.

Étude	Âge moyen au diagnostic (années)	Nombre total de patients
Notre étude	6,9	29
Clayton-Smith et Laan (2003)	4	100
[141]& Spinner (2013)	4	Non précisé

2. Sex-ratio :

L'analyse de la répartition selon le sexe dans notre cohorte montre une prédominance féminine, avec 13 filles (68,42 %) contre 6 garçons (31,58 %), soit un sex-ratio H/F de 0,46. Bien que cette répartition indique une surreprésentation relative du sexe féminin dans notre série, elle ne reflète pas nécessairement une tendance biologique significative.

Ce constat apparaît en légère discordance avec les données rapportées dans la littérature internationale, lesquelles ne décrivent pas de biais sexuel significatif dans la survenue des principaux syndromes microdélétionnels, à savoir les syndromes de Williams-Beuren, de Prader-Willi, d'Angelman ainsi que la délétion 1p36 [87]; [Jordan et al., 2015] (tableau XIII).

Cassidy et al. (2012) ainsi que Jordan et al. (2015) confirment que ces entités pathologiques, bien qu'associées à des phénotypes distincts et à des mécanismes génétiques variés, ne présentent pas d'association significative avec le sexe biologique. Pour le syndrome de Williams-Beuren, cette absence de relation est attendue dans la mesure où le locus impliqué (7q11.23) se situe au niveau du bras long du chromosome 7 et non sur un gosome [60]. Il en va de même pour le syndrome de la microdélétion 1p36, dont le locus est également autosomique. Quant aux syndromes de Prader-Willi et d'Angelman (15q11-q13), une interaction avec le sexe peut théoriquement être envisagée, en raison de la possibilité d'une

disomie uniparentale de la région critique (paternelle pour Prader-Willi et maternelle pour Angelman). Néanmoins, cette éventualité demeure rare, puisque la majorité des cas, estimée entre 65 et 75 %, résulte d'une microdélétion, la disomie uniparentale ne représentant qu'une proportion minoritaire [73]. Cette rareté contribue à expliquer l'absence de biais sexuel observé dans la littérature internationale.

En somme, la présence d'un biais de genre marqué par la prédominance féminine dans notre série peut être par un biais de recrutement d'une part et d'autre part par la taille réduite de notre cohorte.

Tableau XIII : comparaison de la répartition selon le sexe.

Étude	Répartition filles (%)	Répartition garçons (%)	Sexe-ratio H/F
Notre étude	68,42	31,58	0,46
Cassidy et al. (2012)	50	50	Pas de biais rapporté
Jordan et al. (2015)	50	50	Pas de biais rapporté

3. La fréquence selon l'origine géographique :

La majorité de nos patients (57,90 %) provenaient de la région Marrakech-Safi avec une prédominance notable dans la ville de Marrakech et de ses environs immédiats. En second lieu, 15,80 % des patients venaient de la région Béni Mellal-Khénifra et 10,52 % de la région de Sous-Massa, cela s'explique par le fait que le service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech est le seul dans tout le sud marocain à offrir les tests génétiques moléculaires nécessaires au diagnostic des syndromes microdélétionnels. Ce centre diagnostic est capable à l'heure actuelle d'accueillir les patients du sud du Maroc, assurant ainsi un diagnostic précis grâce à la disponibilité des tests génétiques. La proximité géographique de ce centre joue également un rôle crucial dans l'accessibilité et l'attractivité pour les patients de ces régions.

4. La fréquence selon le régime de la couverture sanitaire :

Dans notre série, 47,39 % des patients étaient affiliés au Régime d'Assistance Médicale (RAMED), reflet d'un statut socio-économique généralement défavorisé. Cette population se trouve, de ce fait, limitée dans sa capacité à assumer le coût des explorations génétiques

nécessaires à l'établissement d'un diagnostic étiologique certain préalable indispensable à une prise en charge pluridisciplinaire adaptée. Toutefois, ce dispositif de couverture permet, en pratique, à des patients issus de divers milieux socio-économiques d'accéder gratuitement aux investigations génétiques proposées au sein du service de génétique. Les affiliés à la Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale (CNOPS) représentaient 21,05 %, tandis que ceux relevant de la Caisse Nationale de Sécurité Sociale (CNSS) constituaient 15,78 %. Par ailleurs, 10,52 % des patients disposaient d'une assurance médicale privée, alors que 5,26 % ne bénéficiaient d'aucune couverture sanitaire au moment du diagnostic. Cette situation s'explique par le fait que le service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech constitue l'unique structure de référence dans tout le sud marocain à offrir un accès aux tests génétiques diagnostiques des syndromes étudiés.

5. La fréquence selon les structures référentes :

L'analyse des spécialités médicales ayant adressé les patients de notre cohorte à la consultation de génétique du CHU Mohammed VI met en évidence une prédominance des chirurgiens pédiatres, qui représentent 36,84 % des référents. Cette proportion élevée peut s'expliquer par la fréquence notable d'anomalies organiques observées chez ces patients, en particulier les malformations des extrémités, retrouvées chez 9 cas de notre cohorte. Les anomalies viscérales rapportées chez 2 patients de notre série, ainsi que les anomalies des organes génitaux externes, à l'instar de la cryptorchidie, qui justifient une prise en charge chirurgicale précoce. Les pédiatres occupent la seconde position avec 31,57 % des références, ce qui traduit leur rôle central en tant que première ligne diagnostique, puisqu'ils sont les premiers à examiner les enfants et à suspecter une pathologie génétique sous-jacente. Les cardiologues sont également représentés parmi les référents, avec 10,52 % des cas, en raison de la fréquence élevée des malformations cardiaques, notamment celles associées au syndrome de Williams-Beuren. D'autres spécialités médicales interviennent également, totalisant 21,05 % des références, parmi lesquelles la pédopsychiatrie, motivée par le profil comportemental particulier et le retard des acquisitions psychomotrices caractérisant les

syndromes microdélétionnels, ainsi que l'endocrinologie, sollicitée dans le cadre du suivi du retard staturo-pondéral et de l'obésité, notamment décrits dans le syndrome de Prader-Willi.

6. La fréquence selon le secteur de prise en charge :

L'analyse de la provenance des patients selon le secteur de prise en charge montre que la majorité d'entre eux ont été adressés par des médecins relevant du secteur public hospitalier, représentant 73,68 % des cas. Ce secteur inclut à la fois les structures universitaires et les établissements hospitaliers périphériques. Les médecins du secteur privé ont orienté 21,06 % des patients, tandis que 5,26 % des cas provenaient de structures associatives ou de circuits non conventionnels. Cette distribution s'explique par le fait que le service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech constitue l'unique structure de référence dans tout le sud du Maroc à offrir un accès aux tests génétiques diagnostiques, indispensables à l'identification des syndromes microdélétionnels et permettant d'établir un diagnostic étiologique précis, préalable essentiel à une prise en charge pluridisciplinaire adaptée.

III. Données cliniques :

1. Motif de consultation :

L'analyse des motifs de consultation dans notre cohorte met en évidence des profils cliniques caractéristiques des syndromes microdélétionnels étudiés. Le syndrome dysmorphique constitue le motif principal, retrouvé chez l'ensemble des patients, ayant motivé la consultation chez sept cas atteints du syndrome de Williams-Beuren et deux cas du syndrome de Prader-Willi. Cette prédominance qui convient avec les données de la littérature, s'explique par la présence de phénotypes distincts et spécifiques à chaque microdélétion, dont la reconnaissance est déterminante pour orienter le clinicien vers une consultation de génétique médicale [142], [143], [144]. La connaissance des dysmorphies faciales caractéristiques apparaît ainsi essentielle pour faciliter le diagnostic précoce.

Le retard des acquisitions psychomotrices représente également un motif fréquent, rapporté chez cinq patients porteurs du syndrome de Williams-Beuren et chez une patiente

atteinte de la microdélétion 1p36. Ce constat, concordant avec les données de la littérature, reflète l'impact des altérations chromosomiques sur le développement neuropsychomoteur[145][7]. Le retard mental a par ailleurs été relevé comme motif de consultation chez deux patients atteints du syndrome de Williams-Beuren et une patiente présentant un syndrome d'Angelman [145], [146][7].

Les manifestations neurologiques, telles que l'épilepsie, constituent également un signe d'appel important, observé chez deux patientes atteintes du syndrome d'Angelman et une patiente porteuse d'une microdélétion 1p36. Ces données confirment la place centrale des troubles épileptiques dans la sémiologie de ces syndromes et la nécessité d'une prise en charge neurologique spécialisée [135][26], [97].

Enfin, l'atteinte cardiaque a été relevée comme motif de consultation chez un patient porteur du syndrome de Williams-Beuren, ce qui s'accorde avec la fréquence élevée des anomalies cardiovasculaires dans ce syndrome [7].

2. Les signes cliniques principaux :

2.1 Le syndrome dysmorphique :

L'ensemble des patients de notre cohorte présentait un syndrome dysmorphique, dont les traits morphologiques spécifiques étaient hautement évocateurs du diagnostic. Ainsi, le phénotype en « visage d'elfe », caractérisé par des joues tombantes, une bouche large aux lèvres épaisses et une lèvre inférieure éversée, observé chez les patients atteints du syndrome de Williams-Beuren, concorde parfaitement avec les descriptions classiques de la littérature[7]. De même, les patients porteurs du syndrome de Prader-Willi présentaient une dysmorphie faciale typique, faite d'un visage arrondi, d'une rétraction bitemporale, d'yeux en amande et d'une bouche en « chapeau de gendarme », confirmant les données publiées [87]. Quant aux patients atteints du syndrome d'Angelman, la macrostomie et le diastème médian que nous avons relevé rejoignent les phénotypes décrits par de nombreuses séries [89], [145]. Enfin, les patientes présentant une délétion 1p36 montraient également des caractéristiques faciales distinctives, telles que rapportées dans la littérature internationale [147].

2.2 Le retard des acquisitions psychomotrices :

Le retard des acquisitions psychomotrices était une constante quasi universelle, avec un retard significatif de la marche, acquise entre 18 mois et 2 ans, parfois bien au-delà, en concordance avec les descriptions classiques de ces syndromes [145][89][140][147]. Le retard du langage, présent chez plus de deux tiers des patients de notre série (68,42 %), confirme également les données rapportées, en particulier pour les syndromes d'Angelman, de Prader-Willi et de la microdélétion 1p36 [145],[87], [89].

2.3 Le retard mental :

Sur le plan cognitif, un retard mental modéré à sévère a été objectivé dans 73,7 % des cas, avec une sévérité marquée dans les syndromes d'Angelman et de la délétion 1p36, ce qui est conforme aux descriptions des cohortes internationales [89],[145],[147]

2.4 les malformations associées :

Il convient de noter que les malformations organiques associées occupent une place centrale dans la présentation clinique. Les cardiopathies congénitales, retrouvées chez 9 patients porteurs du syndrome de Williams-Beuren et chez un patient atteint de Prader-Willi, confirment l'association bien connue entre ces anomalies et le syndrome de Williams-Beuren [61], [89]. Les anomalies des extrémités (clinodactylie, camptodactylie, genu valgum, pieds plats, orteil surnuméraire), relevées dans plusieurs syndromes de notre cohorte, ainsi que la cryptorchidie et les anomalies génito-urinaires observées chez certains patients, notamment les deux patients présentant le syndrome de Prader-Willi témoignant d'un hypogonadisme hypogonadotrope typique du syndrome, concordent également avec les données de la littérature [147],[87]. Enfin, des malformations plus rares, telles que hernie ombilicale, malformation anorectale ou cyphose dorsale, relèvent de la variabilité phénotypique bien documentée de ces entités [89].

2.5 Hypotonie :

L'hypotonie néonatale, relevée précocement chez les deux patients porteurs du syndrome de Prader-Willi, constitue un signe cardinal largement documenté dans la littérature. Elle représente souvent le premier motif d'alerte clinique orientant vers ce diagnostic, tant par son intensité que par son caractère quasi constant au cours de la petite

enfance [146],[87]. Nos données s'inscrivent donc en parfaite concordance avec les descriptions publiées.

2.6 Épilepsie :

L'épilepsie a été observée chez trois patientes de notre cohorte, dont deux atteintes du syndrome d'Angelman et une présentant une microdélétion 1p36. Cette distribution reflète fidèlement les données de la littérature, qui soulignent la fréquence élevée et le caractère quasi-constant des crises épileptiques dans le syndrome d'Angelman, ainsi que leur survenue régulière dans les délétions 1p36 [89],[147]. Ce constat confirme la place centrale des troubles épileptiques dans la sémiologie de ces syndromes et justifie la nécessité d'une prise en charge neurologique spécialisée.

2.7 Phénotype comportemental :

Sur le plan comportemental, nos résultats mettent en évidence des profils distinctifs et spécifiques à chaque entité syndromique. La sociabilité excessive et l'hypersociabilité décrites chez tous les enfants atteints du syndrome de Williams-Beuren concordent avec les descriptions classiques de ce syndrome [89],[143]. L'hyperphagie compulsive et les troubles du comportement liés aux restrictions alimentaires observés chez les patients Prader-Willi sont parfaitement conformes aux caractéristiques cliniques rapportées [148],[87]. De même, l'attitude joyeuse, rieuse et l'excitabilité motrice des patients Angelman constituent un trait distinctif largement reconnu [89]. Enfin, le retard de communication et les difficultés d'interaction sociale rapportés chez une patiente atteinte de délétion 1p36 rejoignent les données phénotypiques connues de cette entité [147]. Ces constats viennent renforcer la valeur diagnostique des phénotypes comportementaux dans l'orientation clinique des syndromes microdélétionnels.

2.8 Obésité secondaire :

Dans notre série, une obésité secondaire a été observée chez les deux patients atteints du syndrome de Prader-Willi, apparaissant dès l'âge de 4 ans, ce qui correspond aux données de la littérature indiquant que l'obésité débute généralement entre 2 et 6 ans, période marquée par une hyperphagie et une dysrégulation du métabolisme énergétique [86].

L'obésité constitue en effet l'une des caractéristiques cliniques majeures du syndrome de Prader-Willi, représentant une cause importante de morbidité et de mortalité, en particulier par les complications cardio-métaboliques qui en découlent [123]. Dans notre cohorte, nous rapportons également un cas d'obésité chez une patiente présentant une microdélétion 1p36. Ce constat est en accord avec les descriptions rapportant une fréquence accrue de surcharge pondérale et d'obésité dans le cadre de ce syndrome, attribuée notamment à des troubles du comportement alimentaire et à une hypotonie contribuant à la sédentarité [149].

IV. Données généalogiques :

1. Cas similaires (tableau XIV):

Dans notre cohorte de patients porteurs de syndromes microdélétionnels, adressés au service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech, aucun antécédent familial de cas similaires n'a été identifié. Cette observation s'explique par le caractère généralement sporadique de ces affections, les microdélétions chromosomiques survenant dans la majorité des cas de manière *de novo*, indépendamment de toute transmission héréditaire.

Tableau XIV : tableau comparatif des mécanismes de survenue des syndromes

microdélétionnels retrouvés dans notre série.

Syndrome	Locus/zone critique	Mécanismes de survenue	Nature de l'hérédité et risque de récurrence
Williams-Beuren	7q11.23 (WBSCR)	Délétion hétérozygote 1,5-1,8 Mb, le plus souvent de novo [68]	Autosomique dominant, le plus souvent sporadique (de novo). Transmission parentale rare [68]
Angelman	15q11.2-q13 (maternel)	Délétion maternelle 15q11.2-q13 (65-75%) [93]; UPD paternelle (3-7%); Défaut d'empreinte (3%); Variant UBE3A (11%)	Cas le plus souvent simplex et de novo; faible risque de récurrence, dépend du mécanisme [93]
Prader-Willi	15q11.2-q13 (paternel)	Délétion paternelle de novo (60-70%) [123] ; UPD maternelle (30%); Défaut d'empreinte (1-3%)	Majoritairement de novo; risque <1% sauf anomalies parentales (centre d'empreinte) [123]
Délétion 1p36	1p36 (télomère du bras court)	Réarrangements le plus souvent de novo: Terminale (52%), Interstitielle (29%), Complex (12%), Chromosome dérivé 1 (7%) [27]	Souvent de novo; peut résulter d'un réarrangement parental équilibré; risque faible si de novo, augmenté si translocation équilibrée [27]

2. Consanguinité :

Un mariage consanguin a été identifié dans trois cas de notre cohorte, représentant 15,78 % des patients inclus. Ce taux reflète étroitement la prévalence moyenne de la consanguinité au Maroc, estimée à 15,25 % par l'étude de Cherkaoui en 2020 [57]. Toutefois, il convient de souligner que les syndromes microdélétionnels ne relèvent pas d'une transmission autosomique récessive et ne sont donc pas favorisés par la consanguinité. En effet, leur mécanisme de survenue repose essentiellement sur des délétions chromosomiques de novo, indépendantes de la parenté biologique entre conjoints. Ainsi, la consanguinité, bien que fréquente dans la population marocaine, n'a pas d'impact direct sur l'incidence de ce type de pathologies.

V. Accès au diagnostic moléculaire :

Dans notre série, une hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) a été réalisée chez 18 patients, soit 94,73 % des cas. Ce test, ciblé et relativement peu onéreux, a été prescrit suite à un examen dysmorphologique minutieux réalisé en consultation de génétique médicale au sein de notre service. La FISH demeure en effet un outil de choix dans le contexte des suspicions cliniques de syndromes microdélétionnels, car elle permet de confirmer rapidement et avec précision l'hypothèse diagnostique orientée par le phénotype [150]. À l'inverse, une analyse par hybridation génomique comparative sur puce (CGH-Array) n'a été effectuée que chez une seule patiente (5,26 %), dans un laboratoire étranger, à la demande d'un médecin non généticien qui n'avait pas pu suspecter un syndrome microdélétionnel sur la base du profil clinique. Ce contraste met en évidence l'importance déterminante de la consultation spécialisée de génétique : elle oriente vers l'examen moléculaire le plus pertinent et évite le recours systématique à des explorations génomiques plus larges, mais coûteuses [3]. Cette approche s'inscrit dans une véritable politique d'économie de santé, privilégiant l'utilisation rationnelle de tests ciblés adaptés à chaque contexte clinique, tout en maintenant une performance diagnostique élevée.

VI. Conseil génétique :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un conseil génétique approprié. Celui-ci a principalement consisté à fournir aux familles des explications claires sur l'origine chromosomique de la pathologie, son caractère sporadique, et l'absence quasi-totale de risque de récurrence. Le caractère rassurant de ce conseil est directement lié au fait que la totalité des anomalies observées dans notre série étaient de novo, excluant ainsi une transmission familiale.

Dans la littérature, les recommandations soulignent que le conseil génétique joue un rôle central dans les syndromes de la région 15q11-q13. Pour le syndrome d'Angelman, la grande majorité des cas sont sporadiques et résultent d'altérations de novo, avec un risque de récurrence très faible, ce qui concorde avec nos observations. Néanmoins, les auteurs insistent sur l'importance d'identifier le mécanisme moléculaire précis afin d'établir un risque de récurrence fiable et de proposer un diagnostic prénatal si nécessaire [93]. De manière similaire, dans le syndrome de Prader-Willi, la plupart des cas résultent d'anomalies de novo, avec un risque inférieur à 1 %, mais certaines étiologies rares (imprinting center deletion, translocations) peuvent conférer un risque beaucoup plus élevé, ce qui justifie l'analyse parentale et la discussion d'un diagnostic prénatal [123]. Dans notre série, les patients atteints des syndromes de Prader-Willi et d'Angelman ont bénéficié en première intention d'un caryotype, qui s'est révélé sans anomalie, puis, en deuxième intention, d'une analyse par Méthyl-PCR ayant orienté vers une étude ciblée par FISH (hybridation in situ en fluorescence), laquelle a mis en évidence une microdélétion 15q11-q13 de novo. Ces investigations ont conduit à un conseil génétique rassurant, en accord avec les données de la littérature [74].

Le syndrome de Williams constitue également une entité pour laquelle le conseil génétique est primordial. La littérature rapporte que la grande majorité des cas résultent d'une microdélétion 7q11.23 de novo, rendant le risque de récurrence négligeable. Cependant, dans les rares cas familiaux, la transmission suit un mode autosomique dominant avec un risque de 50 % pour la descendance, ce qui impose une discussion adaptée [68]. Nos résultats, en

montrant uniquement des cas sporadiques, rejoignent les données internationales et confirment que le conseil génétique était essentiellement informatif et rassurant, sans indication à ce stade d'un dépistage familial systématique.

Pour le syndrome de la délétion 1p36, les études disponibles indiquent également une prépondérance des cas de novo, en particulier des délétions terminales ou interstitielles, avec une faible proportion de réarrangements familiaux. Le conseil génétique recommande donc d'évaluer l'origine du remaniement chromosomique afin d'exclure un portage parental, et de proposer un diagnostic prénatal lorsque cela est pertinent [27]. Dans notre série, aucun remaniement parental n'a été détecté, ce qui a permis de limiter le discours au caractère sporadique et au risque de récurrence négligeable, rejoignant ainsi les données internationales.

VII. Suivi :

Dans notre série, l'ensemble des patients atteints de syndromes microdélétionnels ont bénéficié d'un suivi approprié au sein du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech, ainsi que dans d'autres services spécialisés, notamment la pédiatrie, la chirurgie pédiatrique et la pédopsychiatrie, en fonction des anomalies cliniques identifiées lors de l'examen dysmorphologique. Les motifs de référence concernaient principalement des anomalies des extrémités, des atteintes viscérales, des cardiopathies congénitales ou encore des malformations des organes génitaux externes. Ces prises en charge initiales ont permis d'orienter les patients vers la consultation de génétique pour une confirmation diagnostique et un conseil adapté.

Dans la littérature, la prise en charge des patients porteurs de microdélétions s'inscrit toujours dans une démarche multidisciplinaire, intégrant la correction des malformations, la surveillance des complications et un accompagnement neurodéveloppemental. Par exemple, chez les patients porteurs d'un syndrome de Williams-Beuren, le suivi cardiological régulier, la surveillance endocrinienne et la rééducation orthophonique ou psychomotrice sont

systématiquement recommandés[68]. Cette approche est comparable à celle adoptée dans notre série, où la collaboration entre les différentes spécialités a permis un suivi coordonné.

De même, pour le syndrome de Prader-Willi, la littérature insiste sur l'importance d'une prise en charge endocrinologique (particulièrement pour le déficit en hormone de croissance, d'un suivi nutritionnel strict et d'un accompagnement comportemental et psychiatrique [123]. Dans notre cohorte, la référence initiale par les pédiatres et pédopsychiatres a permis d'assurer la continuité de ce suivi spécialisé, rejoignant ainsi les recommandations internationales.

Enfin, pour les syndromes d'Angelman et de la délétion 1p36, les recommandations soulignent également la nécessité d'une approche multidisciplinaire, avec un suivi neurologique, orthopédique et psychiatrique adapté [93]. Cette concordance entre nos résultats et les données de la littérature illustre l'importance du travail en réseau entre les services référents et la génétique médicale, garantissant une prise en charge globale et cohérente des patients.

VIII. Spécificités marocaines à souligner :

Dans notre série, certaines spécificités propres au contexte marocain méritent d'être relevées. En premier lieu, on note un léger retard diagnostique dans l'identification des syndromes microdélétionnels. Celui-ci s'explique principalement par la rareté des consultations spécialisées en génétique médicale, la méconnaissance clinique de ces entités par les médecins non généticiens et le recours tardif aux explorations moléculaires, souvent limitées par leur coût et leur disponibilité. Cette situation contraste avec les pays disposant de plateformes de diagnostic génétique largement accessibles, où la confirmation moléculaire est réalisée plus précocement, permettant une meilleure orientation thérapeutique et un suivi adapté.

Par ailleurs, la majorité des patients de notre cohorte ont été référés par des services cliniques tels que la pédiatrie, la chirurgie pédiatrique ou la pédopsychiatrie. Ce mode de recrutement reflète à la fois l'absence de dépistage systématique et le rôle central des

spécialités cliniques dans l'orientation diagnostique initiale. Cela met en évidence l'importance de renforcer la formation des praticiens marocains sur les signes d'appel des syndromes microdélétionnels, afin de réduire les délais entre la première consultation et la confirmation diagnostique.

Un autre point à souligner réside dans l'accès restreint aux techniques cytogénétiques et moléculaires de pointe, qui restent concentrées dans quelques centres universitaires de référence. Ce facteur contribue également au retard diagnostique et limite la possibilité d'un dépistage équitable sur l'ensemble du territoire. L'absence de réseau national structuré de génétique médicale constitue ainsi un frein majeur à la prise en charge optimale des patients.

Enfin, cette étude met en lumière la nécessité d'élaborer une politique nationale de santé intégrant le dépistage précoce, le renforcement des capacités en diagnostic moléculaire, et la mise en place de programmes de sensibilisation auprès des médecins généralistes et pédiatres. Ces mesures permettraient d'améliorer le diagnostic, le conseil génétique et le suivi multidisciplinaire des patients atteints de syndromes microdélétionnels dans le contexte marocain.



CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les syndromes microdélétionnels constituent un ensemble de maladies génétiques, caractérisées par une hétérogénéité clinique et une variabilité phénotypique conférant à chacun d'eux un phénotype clinique spécifique. Le tableau clinique associe principalement un syndrome dysmorphique, un retard des acquisitions psychomotrices et un retard mental, souvent accompagnés de diverses malformations, notamment des anomalies des extrémités, des anomalies viscérales, des anomalies génito-urinaires ainsi que des cardiopathies congénitales. Ces syndromes surviennent, dans la majorité des cas, de manière sporadique, en raison de microdélétions dites *de novo*. Toutefois, des formes familiales peuvent être observées. Certains de ces syndromes ont été négligés par les recherches en raison de leur faible incidence dans la population générale.

La prise en charge de ces syndromes doit être précoce et intégrée, englobant des interventions médicales, paramédicales et sociales avec un suivi régulier pour réduire la morbidité et la mortalité.

Notre étude vise à partager l'expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech concernant le diagnostic génétique des syndromes microdélétionnels. Nous avons mené une étude rétrospective-descriptive sur une période de 12 ans impliquant 19 patients. Malgré la petite taille de notre échantillon, cette étude a révélé :

- L'examen dysmorphologique et l'expertise en génétique médicale ont permis d'orienter le diagnostic et le confirmer par une technique d'étude génétique ciblée peu coûteuse (FISH locus spécifique).
- Le motif de consultation le plus fréquent et le syndrome dysmorphique.
- L'âge moyen de diagnostic est de 6,9 ans.
- Une légère prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,46 (H/F).
- La prédominance du syndrome de William-Beuren qui représente 68,41 % des cas.
- Sur le plan clinique tous les patients ont en commun le syndrome dysmorphique le RPM le déficit mental.

- Un taux de consanguinité de 15,78% qui reflète le taux de consanguinité moyen marocain 15,25% relevé par l'étude publiée en 2009 de Cherkaoui et al.
- Tous les cas de notre cohorte sont sporadiques de novo.

Nous insistons donc sur l'importance de la reconnaissance clinique des signes spécifiques évocateurs de chaque syndrome, permettant d'orienter le patient vers une consultation en génétique médicale. De même, nous recommandons le recours à l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), méthode simple et fiable reposant sur l'utilisation de sondes locus-spécifiques propres à chaque syndrome, afin d'établir un diagnostic certain. Cette approche offre la possibilité de délivrer un conseil génétique approprié aux familles des patients atteints et de mettre en place une prise en charge précoce, dans le but de réduire la morbidité et la mortalité associées à ces affections.

Bien que la taille de notre échantillon soit relativement réduite et que la fréquence de ces syndromes demeure limitée, ils constituent néanmoins un véritable problème de santé publique au regard des conséquences graves qu'ils entraînent chez les patients atteints. Il apparaît donc essentiel de sensibiliser les médecins généralistes ainsi que l'ensemble des professionnels de santé, afin de favoriser une identification précoce des cas potentiels et de les orienter vers une consultation en génétique.

Nous espérons ainsi pouvoir poursuivre ce travail sur une cohorte plus large. Quant à la FISH, elle demeure actuellement une technique de routine dans l'ensemble des services de génétique au Maroc. Nous envisageons, dans un futur proche, d'intégrer la CGH-Array ainsi que la technique innovante de cartographie optique du génome (OGM) dans tous les services de génétique du pays.



RÉSUMÉ

RÉSUMÉ

Les syndromes microdélétionnels constituent des affections génétiques se caractérisant par un ensemble de traits dysmorphiques spécifiques à chaque entité, un retard global des acquisitions psychomotrices, une déficience intellectuelle ainsi qu'une fréquence élevée d'anomalies congénitales. Les patients porteurs de ces syndromes présentent souvent des malformations congénitales touchant notamment les extrémités, les viscères ou encore l'appareil génito-urinaire. La survenue de ces syndromes est le plus souvent sporadique, résultant d'une microdélétion de novo. Le risque de récurrence demeure faible mais non nul, ce qui justifie une évaluation génétique approfondie, l'instauration d'un conseil génétique approprié et la mise en place d'un suivi clinique adapté.

À ce jour, plusieurs syndromes microdélétionnels ont été décrits. Parmi les plus fréquents figurent le syndrome de Williams-Beuren, le syndrome de DiGeorge, le syndrome de Prader-Willi, le syndrome d'Angelman, le syndrome de Smith-Magenis ainsi que le syndrome de microdélétion 1p36. L'objectif de notre étude est de rapporter l'expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech dans le diagnostic moléculaire de ces affections, afin de déterminer la fréquence de ces microdélétions et d'apporter des recommandations pour une meilleure prise en charge clinique ainsi qu'un conseil génétique adapté.

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive sur douze ans, incluant 19 patients issus de 19 familles, ayant consulté et référés au service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech pour des symptômes cliniques faisant suspecter un syndrome microdélétionnel. Les résultats ont montré une légère prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,46 et un âge moyen de diagnostic de 6,9 ans. La majorité des patients résidaient à Marrakech et dans ses environs (57,90 %).

Un taux de consanguinité de 15,78 % a été observé dans notre série. L'analyse génétique a révélé que parmi les 19 patients, 13 présentent la microdélétion en position 7q11.23 responsable du syndrome de William-Beuren, 2 présentent la microdélétion 15q11-q13,

d'origine paternelle responsable du syndrome de Prader-Willi, 2 patients présentent la microdélétion 15q11-q13, d'origine maternelle responsable du syndrome d'Angelman et enfin 2 patients présentent la microdélétion 1p36. Les résultats de cette série de Marrakech indiquent que le diagnostic de ces syndromes repose principalement sur une suspicion clinique devant un tableau clinique évocateur comprenant une dysmorphie spécifique associée à un retard des acquisitions psychomotrices ou à un retard mental. Cette suspicion clinique est par la suite confirmée par la FISH (hybridation in situ en fluorescence), méthode simple et peu coûteuse utilisant des sondes locus spécifiques pour chaque région délétée. Ce recourt ciblé permet d'établir un diagnostic cytogénétique moléculaire précis et précoce s'inscrivant dans une politique d'économie de santé permettant d'améliorer significativement la prise en charge des patients et de leurs proches. À moyen terme, cela pourrait également permettre l'instauration d'un programme de conseil génétique pour les familles des patients.

À long terme, ces résultats devraient contribuer à une économie substantielle en matière de santé publique, tout en favorisant une prise en charge continue et adaptée des patients et de leurs anomalies, permettant ainsi d'améliorer durablement leur qualité de vie et leur soutien.

Abstract

Microdeletion syndromes are genetic disorders characterized by a set of dysmorphic features specific to each entity, global psychomotor developmental delay, intellectual disability, and a high frequency of congenital anomalies. Patients with these syndromes often have congenital malformations affecting the extremities, viscera, or genitourinary system. These syndromes usually occur sporadically, resulting from a de novo microdeletion. The risk of recurrence remains low but not null, which justifies thorough genetic evaluation, appropriate genetic counseling, and appropriate clinical follow-up.

To date, several microdeletion syndromes have been described. Among the most common are Williams-Beuren syndrome, DiGeorge syndrome, Prader-Willi syndrome, Angelman syndrome, Smith-Magenis syndrome, and 1p36 microdeletion syndrome. The aim of our study is to report on the experience of the genetics department at Mohammed VI University Hospital in Marrakech in the molecular diagnosis of these conditions, in order to determine the frequency of these microdeletions and to make recommendations for better clinical management and appropriate genetic counseling.

We conducted a retrospective descriptive study over twelve years, including 19 patients from 19 families, who were consulted and referred to the genetics department at Mohammed VI University Hospital in Marrakesh for clinical symptoms suggestive of microdeletion syndrome. The results showed a slight female predominance with a sex ratio of 0.46 and a mean age of diagnosis of 6.9 years. The majority of patients resided in Marrakesh and its surroundings (57,90%).

A consanguinity rate of 15.78% was observed in our series. Genetic analysis revealed that among the 19 patients, 13 had the microdeletion at position 7q11.23 responsible for Williams-Beuren syndrome, 2 had the microdeletion 15q11-q13, of paternal origin, responsible for Prader-Willi syndrome, two patients had the 15q11-q13 microdeletion of maternal origin responsible for Angelman syndrome, and finally, two patients had the 1p36 microdeletion. The results of this series from Marrakech indicate that the diagnosis of these

syndromes is based primarily on clinical suspicion in the presence of a suggestive clinical picture including specific dysmorphia associated with psychomotor retardation or mental retardation. This clinical suspicion is then confirmed by FISH (fluorescence in situ hybridization), a simple and inexpensive method using locus-specific probes for each deleted region. This targeted approach allows for an accurate and early molecular cytogenetic diagnosis, which is in line with a health economy policy aimed at significantly improving the care for patients and their families. In the medium term, this could also lead to the introduction of a genetic counseling program for patients' families.

In the long term, these results should contribute to substantial savings in public health, while promoting continuous and appropriate care for patients and their conditions, thereby improving their quality of life and support in the long term.

ملخص

تشكل متلازمات الحذف الجزئي أمراضًا وراثية تتميز بمجموعة من السمات التشوهية الخاصة بكل حالة، وتتأخرًا عامًا في اكتساب المهارات الحركية النفسية، وإعاقة ذهنية، وارتفاع معدل الإصابة بالعيوب الخلقية. غالباً ما يعاني المرضى المصابون بهذه المتلازمات من تشوهات خلقية تصيب بشكل خاص الأطراف والأحشاء أو الجهاز البولي التناسلي. غالباً ما يكون ظهور هذه المتلازمات متقطعاً، ناتجاً عن حذف جزئي جديد. يظل خطر تكرار الإصابة منخفضاً ولكنه ليس معدوماً، مما يبرر إجراء تقييم جيني شامل، وتقديم المشورة الجينية المناسبة، ووضع خطة متابعة سريرية ملائمة.

حتى الآن، تم وصف العديد من متلازمات الحذف الجزئي. ومن بين أكثرها شيوعاً متلازمة ويليامز-بورين، ومتلازمة ديجورج، ومتلازمة برادر-ويلي، ومتلازمة أنجلمان، ومتلازمة سميث-ماجينيس، ومتلازمة الحذف الجزئي 1p36. الهدف من دراستنا هو الإبلاغ عن تجربة قسم علم الوراثة في مستشفى محمد السادس الجامعي في مراكش في التخليص الجزئي لهذه الحالات، من أجل تحديد توائر هذه الحذوفات الصغيرة وتقديم توصيات لتحسين الرعاية السريرية وتقديم المشورة الوراثية المناسبة.

أجرينا دراسة وصفية استعادية على مدى اثني عشر عاماً، شملت 19 مريضاً من 19 عائلة، تمت استشارة لهم وإحالتهم إلى قسم علم الوراثة في مستشفى محمد السادس الجامعي في مراكش بسبب أعراض سريرية تشير إلى احتمال إصابتهم بمتلازمة الحذف الجزئي. أظهرت النتائج غالباً طفيفة للإناث بنسبة 0,46 بين الجنسين ومتوسط عمر التشخيص 6,9 سنوات. كان معظم المرضى يقيمون في مراكش وضواحيها (57,90%).

وقد لوحظت نسبة تقارب نسب تبلغ 15.78% في سلسلتنا. كشفت التحاليل الجينية أن 13 من أصل 19 مريضاً يعانون من حذف صغير في الموضع 7q11.23 المسؤول عن متلازمة ويليام-بورين، و2 يعانون من حذف صغير 15q11-q13، من أصل أبيه مسؤول عن متلازمة برادر-ويلي، ويعاني مريضان من حذف صغير في الموضع 15q11-q13، من أصل أمومي، مسؤول عن متلازمة أنجلمان، وأخيراً يعاني مريضان من حذف صغير في الموضع 1p36 تشير نتائج هذه السلسلة من مراكش إلى أن تشخيص هذه المتلازمات يعتمد بشكل أساسي على الاشتباه السريري في وجود صورة سريرية موحية تشمل تشوهًا محدداً مرتبطاً بتأخر في اكتساب المهارات الحركية أو تأخر عقلي. يتم تأكيد هذا الاشتباه السريري بعد ذلك بواسطة FISH (التهجين الموضعي بالفلورا)، وهي طريقة بسيطة وغير مكلفة تستخدم محسات محددة لكل منطقة محفوظة. يتيح هذا الاستخدام الموجه إجراء تشخيص جزئي خلوي دقيق ومبكر في إطار سياسة اقتصادية صحية تسمح بتحسين الرعاية بشكل كبير.

على المدى المتوسط، قد يتتيح ذلك أيضاً إنشاء برنامج استشارات وراثية لعائلات المرضى. على المدى الطويل، من المتوقع أن تسهم هذه النتائج في تحقيق وفورات كبيرة في مجال الصحة العامة، مع تعزيز الرعاية المستمرة والمناسبة للمرضى وحالاتهم الشاذة، مما يتيح تحسين جودة حياتهم ودعمهم على المدى الطويل.



ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Fiche d'exploitation :

Fiche d'exploitation :

CHU Mohammed VI Marrakech

Service de Génétique

Intitulé de la thèse : les aspects cliniques et génétiques des syndromes microdélétionnels : première série du service de Génétique du CHU Mohammed VI Marrakech

I. Identité :

- Numéro de dossier :

.....

.....

- Date de naissance :

.....

.....

- Sexe : M F

- Lieu de résidence :

.....

.....

- Origine géographique : Urbaine Rurale

- Lieu de

résidence :

.....

- Couverture médicale : RAMED CNOPS CNSS Privée Aucune

- Médecin ou service référant:

Pédiatre Chirurgien pédiatre Gynéco-Obstétricien Endocrinologue Autre

:

.....

- Date de la 1ère reconsultation:

.....

.....

- Date du

diagnostic:

.....

- Âge du diagnostic:

.....

.....

II. Motif de consultation :

Syndrome dysmorphique

Retard psychomoteur (RPM)

Retard mental (RM)

- Retard du langage
 - Malformation(s) congénitale(s)
 - Trouble du comportement
 - Épilepsie
 - Autres :
-
.....
.....
.....
.....

III-Les antécédents :

1. ATCDS familiaux:

- Cas similaire dans la famille:

Si oui, relation familiale:.....

2. ATCDS personnels:

- Cardiopathie : Oui Non

Si oui :

-
.....
• Néphropathie : Oui Non

Si oui :

-
.....
• Hépatopathie : Oui Non

Si oui :

Autres :

-
.....
.....
.....
• Antécédents médicaux :
.....
.....
• Antécédents chirurgicaux :
.....

- Antécédents toxique :

.....
.....

IV. Clinique:

- Dysmorphie faciale : Oui Non

Si oui :

.....
.....
.....
.....
.....
.....

- Développement psychomoteur : Normal Retardé

- Langage : Normal Retardé Absent

- Comportement : Normal Atypique

Si oui :

.....
.....
.....
.....
.....
.....

- Hypotonie : Oui Non

- Obésité centrale : Oui Non

- Épilepsie : Oui Non

- Malformations associées :

Cardiopathie congénitale

Anomalies des extrémités : Clinodactylie Pieds plats Genu valgum Autres :

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Anomalies des OGE : Cryptorchidie Hyperméatusme Autres :

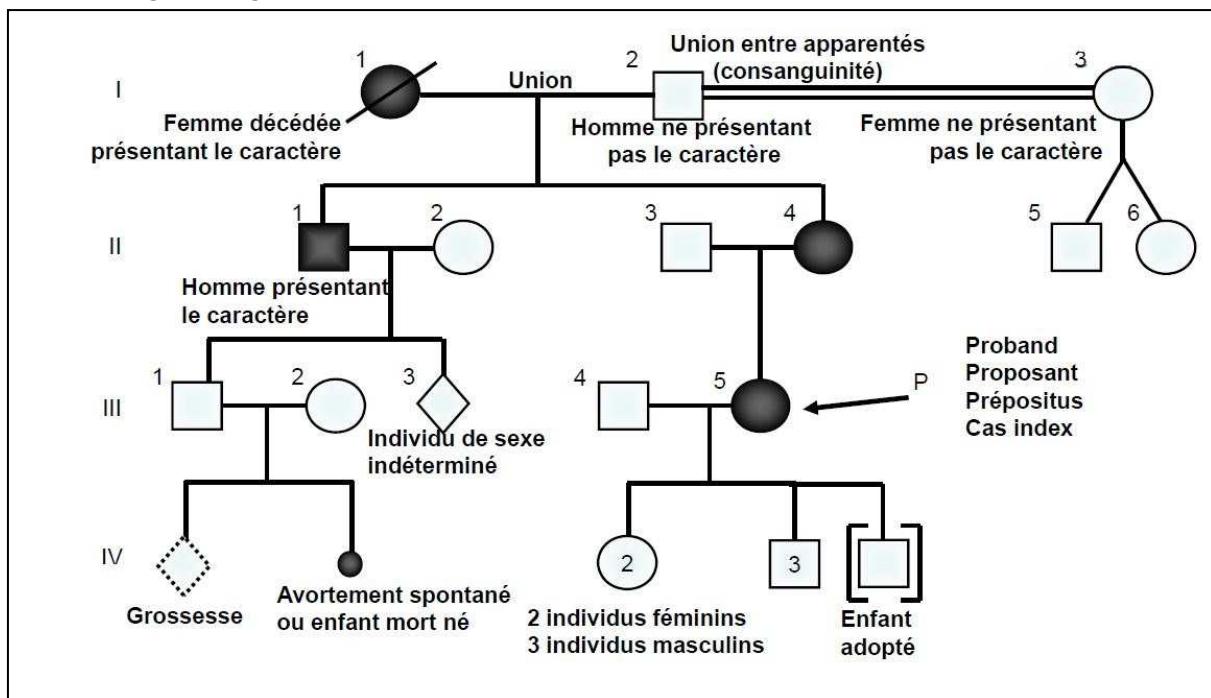
3. Bilan radiologique:

- Les examens réalisés :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

VI. Arbre généalogique :

Les arbres généalogiques sont tracés en utilisant différents symboles internationaux



Les différentes générations sont numérotées en chiffres roumains. Les différents individus d'une génération sont numérotés en chiffres arabes, du plus âgé au plus jeune. Les symboles noirs ■ et ● indiquent respectivement les sujets masculins et féminins malades. Une flèche (↑) désigne le proposant (également dénomépropositus ou cas index) ayant permis le recensement de la famille.

Annexe 2 : charte de confidentialité

Charte de Confidentialité

Objet : Engagement de confidentialités des données médicales des patients inclus dans l'étude des aspects cliniques et génétiques des syndromes microdélétionnels : première série du service de Génétique du CHU Mohammed VI Marrakech.

1. Introduction

Je (HAMMOUCHE Amine) étant étudiant en septième année des études médicale et dans le cadre de mon travail de thèse sous la supervision de professeur ABOUSSAIR Nisrine, reconnaiss et respecte le caractère confidentiel des informations médicales que je manipule dans le cadre de cette étude. Cette charte de confidentialité a pour but de garantir la protection des données médicales des patients du service de génétique médicale du CHU Mohammed VI Marrakech, conformément aux réglementations en vigueur.

2. Engagement de Confidentialité

Je m'engage à respecter strictement la confidentialité des données médicales fournies par le service de génétique médicale. Ces données incluent, mais ne se limitent pas à, les dossiers médicaux des patients, les résultats d'analyses génétiques, les antécédents médicaux et toute autre information médicale personnelle.

3. Utilisation des Données

Les données médicales collectées seront utilisées exclusivement dans le cadre de l'étude mentionnée. Elles ne seront en aucun cas divulguées à des tiers non autorisés. Toute utilisation ultérieure des données nécessitera une autorisation explicite des autorités compétentes ainsi que des patients concernés.

4. Accès Restreint

L'accès aux données médicales sera strictement limité. Je m'engage à respecter la confidentialité des informations auxquelles j'ai accès et de ne pas les divulguer à des tiers.

5. Sécurité des Données

Je mets en place des mesures de sécurité appropriées pour protéger les données médicales contre tout accès non autorisé, toute divulgation, altération ou destruction. Ces mesures incluent, mais ne se limitent pas à, l'utilisation de systèmes informatiques sécurisés, de protocoles de cryptage et de contrôles d'accès stricts.

6. Durée de Conservation

Les données médicales seront conservées pendant la durée nécessaire à la réalisation de l'étude, conformément aux réglementations en vigueur. Une fois l'étude terminée, les données seront anonymisées ou détruites de manière sécurisée.

7. Responsabilité

J'assume toute la responsabilité de respecter et d'appliquer tout ce qui a été mentionné dans cette charte et je veillerai à ce que ça soit respecté. Tout manquement à cette charte sera traité avec la plus grande rigueur et pourra entraîner des sanctions disciplinaires.

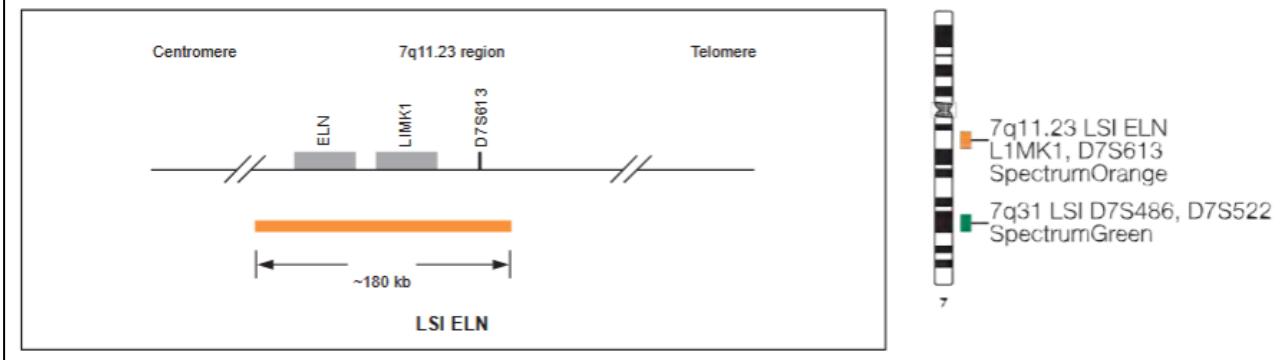
8. Acceptation

En participant à cette étude, le service de génétique médicale reconnaît avoir pris connaissance et accepté les termes de cette charte de confidentialité.

Annexe 3 : les sondes FISH utilisées (Probe Map).

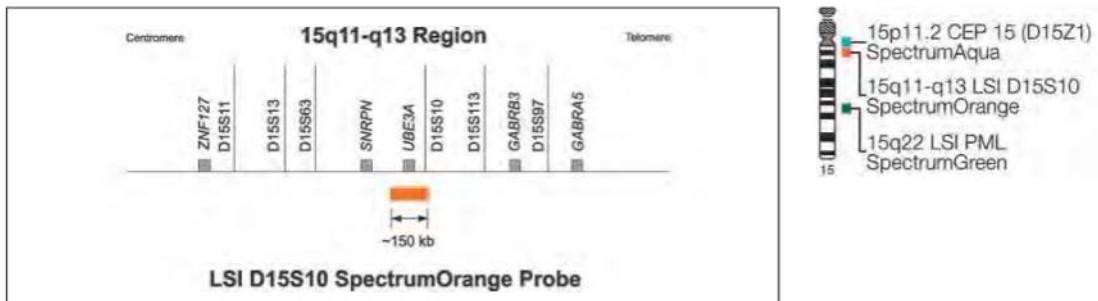
Les sondes utilisées pour le diagnostic du syndrome de Williams-Beuren :

Vysis Williams Region Probe – LSI ELN SpectrumOrange/LSI D7S486, D7S522 SpectrumGreen



Les sondes utilisées pour le diagnostic du syndrome de Prader-Willi et Angelman :

Vysis Prader-Willi/Angelman Region Probe – LSI D15S10 SpectrumOrange/CEP 15 (D15Z1) SpectrumAqua/PML SpectrumGreen Probe



Ordering Information	Quantity	Order No.
Vysis Prader-Willi/Angelman Region Probe – LSI D15S10 (SO)/CEP 15 (D15Z1) (SA)/PML (SG)	10 μ l	05N58-010

Activer Windows



BIBLIOGRAPHIE

1. **P. Lichter, T. Cremer, J. Borden, L. Manuelidis, et D. C. Ward,**
« Delineation of individual human chromosomes in metaphase and interphase cells by in situ suppression hybridization using recombinant DNA libraries », *Hum. Genet.*, vol. 80, n° 3, p. 224-234, 1990.
2. **S. W. Scherer, L. R. Osborne, S. Williams, et others,**
« Recent advances in understanding the molecular basis of 22q11.2 deletion syndrome », *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 139A, n° 3, p. 207-213, 2005.
3. **D. T. Miller et al.,**
« Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 86, n° 5, p. 749-764, mai 2010, doi: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006.
4. **J. A. Veltman et H. G. Brunner,**
« De novo mutations in human genetic disease », *Nat. Rev. Genet.*, vol. 13, n° 8, p. 565-575, 2012.
5. **H. G. Brunner et H. van Bokhoven,**
« Genetic aspects of mental retardation », *Clin. Genet.*, vol. 67, n° 1, p. 2-13, 2005.
6. **N. Sharifi, C. Farra, E. Chouery, et others,**
« Chromosomal microarray in Lebanese patients with intellectual disability », *BMC Med. Genet.*, vol. 18, n° 1, p. 1-8, 2017.
7. **B. R. Pober,**
« Williams-Beuren syndrome », *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, n° 3, p. 239-252, janv. 2010, doi: 10.1056/NEJMra0903074.
8. **« Buiting, K. (2010).**
Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 154C(3), 365-376.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30273> ».
9. **C. A. Williams, D. J. Driscoll, et A. I. Dagli,**
« Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome », *Genet. Med.*, vol. 12, n° 7, p. 385-395, juill. 2010, doi: 10.1097/GIM.0b013e3181def138.
10. **H. E. McDermid et B. E. Morrow,**
« Genomic disorders on 1p36 and 22q11 », *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, vol. 3, p. 153-175, 2002.
11. **F. Z. Bouzid, H. Ait Hammou, H. Akallakh, et others,**
« Syndrome de Williams-Beuren: étude rétrospective d'une série de 11 cas du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 46, p. 94, 2023, doi: 10.11604/pamj.2023.46.94.29604.
12. **K. Dafir, F. Z. Bouzid, M. Mansouri, et N. Aboussair,**
« 1p36 deletion syndrome: first case report in Morocco detected by fluorescence in situ hybridization (FISH): a case report », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 37, 2020, doi: 10.11604/pamj.2020.37.349.26166.

13. **B. K. Goodman, J. Rutberg, W. W. Lin, et others,**
« Genetic diagnosis in children with developmental disorders », *Pediatrics*, vol. 123, n° 1, p. 391-398, 2009.
14. « **A Goldenberg, P Saugier-Veber.**
Retards mentaux d'origine génétique. *Pathol Biol (Paris)*. 2010 Oct;58(5):331–42. This article on PubMed ».
15. « **Ewart AK, Jin W, Atkinson D, Morris CA, Keating MT.**
Supravalvular aortic stenosis associated with a deletion disrupting the elastin gene. *J Clin Invest*. 1994 Mar;93(3): 1071–7. PubMed | Google Scholar ».
16. **S. Schwartz et M. D. Graf,**
« Microdeletion Syndromes: Characteristics and Diagnosis », in *Molecular Cytogenetics*, vol. 204, New Jersey: Humana Press, 2002, p. 275-290. doi: 10.1385/1-59259-300-3:275.
17. **M. Cai et al.,**
« Prenatal ultrasonic characteristics and genetic analysis of fetuses with chromosome 22q11 microdeletion syndrome », *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi Chin. J. Med. Genet.*, vol. 38, n° 9, p. 853-856, 2021.
18. **A. Gozzetti et M. M.**
Le Beau, « Fluorescence in situ hybridization: uses and limitations », *Semin. Hematol.*, vol. 37, n° 4, p. 320-333, oct. 2000, doi: 10.1016/s0037-1963(00)90013-1.
19. **A. J. de Smith et al.,**
« Array CGH analysis of copy number variation identifies 1284 new genes variant in healthy white males: implications for association studies of complex diseases », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 16, n° 23, p. 2783-2794, déc. 2007, doi: 10.1093/hmg/ddm208.
20. **J. J. Yunis,**
« High resolution of human chromosomes », *Science*, vol. 191, n° 4233, p. 1268-1270, mars 1976, doi: 10.1126/science.1257746.
21. **J. de Grouchy,**
Clinical atlas of human chromosomes, 2nd ed. in A Wiley medical publication. New York: Wiley, 1984.
22. **C. Turleau, G. Demay, M. O. Cabanis, G. Lenoir, et J. de Grouchy,**
« 6q1 monosomy: a distinctive syndrome », *Clin. Genet.*, vol. 34, n° 1, p. 38-42, juill. 1988, doi: 10.1111/j.1399-0004.1988.tb02613.x.
23. « **Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K.**
Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol*. 2002 Apr;17(4): 269–71. PubMed | Google Scholar ».
24. « **Smith A., Egan J., Ridley G.. et al.**
Birth prevalence of Prader-Willi syndrome in Australia. *Arch Dis Child* 2003; 88:263–4. ».
25. « **Vogels A., Van Den Ende J.. Keymolen K.. et al.**
Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. *Eur J Hum Genet* 2004; 12:238–40. ».

26. **S. K. Shapira *et al.*,**
« Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 61, n° 3, p. 642-650, sept. 1997, doi: 10.1086/515520.
27. **A. Battaglia *et al.*,**
« Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation », *Pediatrics*, vol. 121, n° 2, p. 404-410, févr. 2008, doi: 10.1542/peds.2007-0929.
28. **A. C. Smith *et al.*,**
« Interstitial deletion of (17)(p11.2p11.2) in nine patients », *Am. J. Med. Genet.*, vol. 24, n° 3, p. 393-414, juill. 1986, doi: 10.1002/ajmg.1320240303.
29. **H. De Leersnyder *et al.*,**
« Inversion of the circadian rhythm of melatonin in the Smith–Magenis syndrome », *J. Pediatr.*, vol. 139, n° 1, p. 111-116, juill. 2001, doi: 10.1067/mpd.2001.115018.
30. « **Lindsay, E. A. (2001),**
“Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome”, *Nature Reviews Genetics*, 2 (11), 858–68. ».
31. « **Jeanpierre, M.**
(2004), Génétique médicale: formelle, chromosomique, moléculaire, clinique (Elsevier Masson). ».
32. « **Shinawi, M., & Cheung, S. W.**
(2008). The array CGH and its clinical applications. *Drug Discovery Today*, 13(17–18), 760–774. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.06.007> ».
33. **A. M. Slavotinek,**
« Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays », *Hum. Genet.*, vol. 124, n° 1, p. 1-17, août 2008, doi: 10.1007/s00439-008-0513-9.
34. **G. L. Carvill et H. C. Mefford,**
« Microdeletion syndromes », *Curr. Opin. Genet. Dev.*, vol. 23, n° 3, p. 232-239, juin 2013, doi: 10.1016/j.gde.2013.03.004.
35. « **Kobrynski, L. J., & Sullivan, K. E.**
(2007). Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *The Lancet*, 370(9596), 1443–1452. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61601-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61601-8) ».
36. **Ballif, « Ballif, B. C. and Shaffer, L. G. (2006),**
“Monosomy 1p36 As a Model for the Molecular Basis of Terminal Deletions”, in J. R. Lupski and P. Stankiewicz (eds.), *Genomic Disorders*: », 2006.

37. « Gajecka, M., Yu, W., Ballif, B. C., Glotzbach, C. D., Bailey, K. A., Shaw, C. A., Kashork, C. D., Heilstedt, H. A., Ansel, D. A. and Theisen, A. (2005), 'Delineation of mechanisms and regions of dosage imbalance in complex rearrangements of 1p36 leads to a putative gene for regulation of cranial suture closure, European Journal of Human Genetics, 13 ».
38. Babcock, « Babcock, M., Pavlicek, A., Spiteri, E., Kashork, C. D., Ioshikhes, I., Shaffer, La G., Jurka, J. and Morrow, B. E. (2003), "Shuffling of Genes Within Low-Copy Repeats on 22q11 (LCR22) by Alu-Mediated Recombination Events During Evolution", Genome Research, 13 (12), 2519–32. », 2003.
39. « Gao, S., Li, X., & Amendt, B. A. (2013). Understanding the Role of Tbx1 as a Candidate Gene for 22q11.2 Deletion Syndrome. Current Allergy and Asthma Reports, 13(6). <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0384-6> ».
40. N. Funato,
« Craniofacial Phenotypes and Genetics of DiGeorge Syndrome », *J. Dev. Biol.*, vol. 10, n° 2, p. 18, mai 2022, doi: 10.3390/jdb10020018.
41. « Strong, E. Butcher, Darci T., Singhania, R., Mervis, Carolyn B., Morris, Colleen A., De Carvalho, D. Weksberg, R. and Osborne, Lucy R. (2015), Symmetrical Dose-Dependent DNA-Methylation Profiles in Children with Deletion or Duplication of 7q11.23', The American Journal of Human Genetics, 97 (2), 216–27. ».
42. C. B. Mervis *et al.*,
« Duplication of *GTF2I*/Results in Separation Anxiety in Mice and Humans », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 90, n° 6, p. 1064-1070, juin 2012, doi: 10.1016/j.ajhg.2012.04.012.
43. M. Ghaffari, M. Tahmasebi Birgani, R. Kariminejad, et A. Saberi, « Genotype-phenotype correlation and the size of microdeletion or microduplication of 7q11.23 region in patients with Williams-Beuren syndrome », *Ann. Hum. Genet.*, vol. 82, n° 6, p. 469-476, nov. 2018, doi: 10.1111/ahg.12278.
44. « Clayton-Smith, J., & Laan, L. (2003). Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *Journal of Medical Genetics*, 40(2), 87–95. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.2.87> ».
45. S. Kitsiou-Tzeli *et al.*,
« De novo interstitial duplication of the 15q11.2–q14 PWS/AS region of maternal origin: Clinical description, array CGH analysis, and review of the literature », *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 152A, n° 8, p. 1925-1932, août 2010, doi: 10.1002/ajmg.a.33447.
46. « Heilstedt, H. A., Ballif, B. C., Howard, L. A., Lewis, R. A., Stal, S., Kashork, C. D., Bacino, C. A., Shapira, S. K., & Shaffer, L. G. (2003). Physical Map of 1p36, Placement of Breakpoints in Monosomy 1p36, and Clinical Characterization of the Syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 72(6), 1200–1212. ».

47. « Scott, D.,Jordan, V. and Zaveri, H. (2015),
1p36 deletion syndrome: An update (8) 189. ».
48. A. K. Mitrakos, K. Kosma, P. Makrythanasis, et M. Tzetzis,
« The Phenotypic Spectrum of 16p11.2 Recurrent Chromosomal Rearrangements », *Genes*,
vol. 15, n° 8, p. 1053, août 2024, doi: 10.3390/genes15081053.
49. N. Vos *et al.*,
« Evaluation of 100 Dutch cases with 16p11.2 deletion and duplication syndromes; from
clinical manifestations towards personalized treatment options », *Eur. J. Hum. Genet.*, vol.
32, n° 11, p. 1387-1401, nov. 2024, doi: 10.1038/s41431-024-01601-2.
50. M. Cuk *et al.*,
« Novel RAI1:c.2736delC Variant in Smith–Magenis Syndrome: Identification by Whole
Genome Sequencing and Joint Analysis », *J. Pers. Med.*, vol. 14, n° 9, p. 901, août 2024, doi:
10.3390/jpm14090901.
51. A. C. Smith *et al.*,
« Smith–Magenis Syndrome ».
52. M. Minelli *et al.*,
« 1q21.1 Duplication Syndrome and Anorectal Malformations: A Literature Review and a New
Case », *Curr. Issues Mol. Biol.*, vol. 47, n° 1, p. 26, janv. 2025, doi: 10.3390/cimb47010026.
53. « Vergés, L., Vidal, F.,Geán, E.,Alemany–Schmidt, A.,Oliver–Bonet, M. and Blanco, J. (2017),
exploratory study of predisposing genetic factors DiGeorge/velocardiofacial syndrome’,
Scientific Reports, 7. ».
54. « Schreiner, M. J., Lazaro, M. T.,Jalbrzikowski, M. and Bearden, C. E. (2013),
“Converging levels of analysis on a genomic hotspot for psychosis: Insights from 22q11.2
Deletion Syndrome”, *Neuropharmacology*, 68, 157–73. ».
55. N. Funato,
« Craniofacial phenotypes and genetics of DiGeorge syndrome », *J. Dev. Biol.*, vol. 10, n° 2, p.
18, 2022.
56. « McDonald–McGinn, D. M.,Sullivan, K. E.,Marino, B.,Philip, N.,Swilley, A.,Vorstman, J.
A.,Zackai, E. H.,Emanuel, B. S.,Vermeesch, J. R. and Morrow, B. E. (2015),
22q11.2 deletion syndrome”, *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15071. ».
57. L. Vervoort et J. R. Vermeesch,
« The 22q11.2 low copy repeats », *Genes*, vol. 13, n° 11, p. 2101, 2022.
58. F. Greenberg,
« DiGeorge syndrome: an historical review of clinical and cytogenetic features. », *J. Med.
Genet.*, vol. 30, n° 10, p. 803-806, oct. 1993, doi: 10.1136/jmg.30.10.803.
59. A. Lakey *et al.*,
« Kettin, a large modular protein in the Z-disc of insect muscles », *EMBO J.*, vol. 12, n° 7, p.
2863-2871, juill. 1993, doi: 10.1002/j.1460-2075.1993.tb05948.x.

60. « Osborne, L. R. and Mervis, C. B. (2001),
Rearrangements of the Williams–Beuren syndrome locus: molecular basis and implications for speech and language development’, *Expert reviews in molecular medicine*, 9 (15), 1–16. ».
61. « Merla, G., Brunetti-Pierri, N., Micale, L. and Fusco, C. (2010),
“Copy number variants at Williams–Beuren syndrome 7q11.23 region”, *Human genetics*, 128 (1), 3–26. ».
62. « Collette, J. C., Chen, X.-N., Mills, D. L., Galaburda, A. M., Reiss, A. L., Bellugi, U. and Korenberg, J. R. (2009),
“William’s syndrome: gene expression is related to parental origin and regional coordinate control”, *Journal of human genetics*, 54 (4), 193–98. ».
63. « Haag, S., Kretschmer, J. and Bohnsack, M. T. (2015),
“WBSCR22/Merm1 is required for late nuclear pre-ribosomal RNA processing and mediates N7-methylation of G1639 in human 18S RNA”, *Rna*, 21 (2), 180–7. ».
64. « Scherer, S. W. and Osborne, L. R. (2006),
“Williams–Beuren Syndrome”, in J. R. Lupski and P. Stankiewicz (eds.), *Genomic Disorders: The Genomic Basis of Disease* (Totowa, NJ: Humana Press), 221–36. ».
65. L. R. Osborne et C. B. Mervis,
« 7q11.23 deletion and duplication », *Curr. Opin. Genet. Dev.*, vol. 68, p. 41-48, 2021.
66. C. B. Mervis, C. A. Morris, B. P. Klein-Tasman, S. L. Velleman, et L. R. Osborne,
« 7q11.23 Duplication Syndrome », 2021, Consulté le: 12 mars 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://europepmc.org/books/nbk327268>
67. C. A. Morris, « Williams Syndrome », in *GeneReviews®*, M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, et A. Amemiya, Éd., Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Consulté le: 16 septembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>
68. C. A. Morris,
« Williams Syndrome ».
69. C. A. Morris,
« Williams Syndrome », in *GeneReviews®*, M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, et A. Amemiya, Éd., Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Consulté le: 16 septembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>
70. M. D. Twite, S. Stenquist, et R. J. Ing, «
Williams syndrome », *Pediatr. Anesth.*, vol. 29, n° 5, p. 483-490, mai 2019, doi: 10.1111/pan.13620.
71. « DiLullo, N. M. and Gupta, A. R. (2013),
“Angelman/Prader–Willi Locus”, in F. R. Volkmar (ed.), *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders* (New York, NY: Springer New York), 157–57. ».

72. « **Gupta, A. R. (2013),**
“Chromosome 15q11–q13”, in F. R. Volkmar (ed.), Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders (New York, NY: Springer New York), 639–40. ».
73. « **Gardner, R. M., Sutherland, G. R. and Shaffer, L. G. (2011),**
Chromosome abnormalities and genetic counseling (OUP USA). ».
74. « **Buiting, K., Williams, C. and Horsthemke, B. (2016),**
“Angelman syndrome [mdash] insights into a rare neurogenetic disorder”, *Nature Reviews Neurology*, 12 (10), 584–93. ».
75. « **Cox, D. M. and Butler, M. G. (2015),**
“The 15q11.2 BP1–BP2 microdeletion syndrome: A review”, *International journal of molecular sciences*, 16 (2), 4068–82. ».
76. **S. P. Strom *et al.*,**
“A streamlined approach to Prader–Willi and Angelman syndrome molecular diagnostics », *Front. Genet.*, vol. 12, p. 608889, 2021.
77. **L. N. Grootjen, A. F. Juriaans, G. F. Kerkhof, et A. C. Hokken-Koelega,**
“Atypical 15q11.2–q13 deletions and the Prader–Willi phenotype », *J. Clin. Med.*, vol. 11, n° 15, p. 4636, 2022.
78. **M. Bisba, C. Malamaki, P. Constantoulakis, et S. Vittas,**
“Chromosome 15q11–q13 Duplication Syndrome: A Review of the Literature and 14 New Cases », *Genes*, vol. 15, n° 10, p. 1304, 2024.
79. **D. H. Ledbetter, V. M. Riccardi, S. D. Airhart, R. J. Strobel, B. S. Keenan, et J. D. Crawford,**
“Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader–Willi syndrome », *N. Engl. J. Med.*, vol. 304, n° 6, p. 325–329, févr. 1981, doi: 10.1056/NEJM198102053040604.
80. « **Monaghan, K. G., Wiktor, A. and Van Dyke, D. L. (2002),**
“Diagnostic testing for Prader–Willi syndrome and Angelman syndrome: a cost comparison”, *Genetics in Medicine*, 4 (6), 448–50. ».
81. « **Martinez-Zapien, D., Ruiz, F. X., Poirson, J., Mitschler, A., Ramirez-Ramos, A., Cousido-Siah, A., Masson, M., Pol, S. V. and Podjarny, A. (2016),**
“Structure of the E6/E6AP/p53 complex required for HPV–mediated degradation of p53”, *Nature*, 529 ».
82. « **Matentzoglu, K. and Scheffner, M. (2008),**
“Ubiquitin ligase E6–AP and its role in human disease”, (Portland Press Limited). ».
83. « **Naito, T., Takatsu, H., Miyano, R., Takada, N., Nakayama, K. and Shin, H.-W. (2015),**
“Phospholipid Flippase ATP10A Translocates Phosphatidylcholine and Is Involved in Plasma Membrane Dynamics”, *The Journal of Biological Chemistry*, 290 (24), 15004–17. ».
84. « **Hogart, A., Patzel, K. A. and LaSalle, J. M. (2008),**
“Gender influences monoallelic expression of ATP10A in human brain”, *Human genetics*, 124 (3), 235–42. ».

85. « **Peters, J. (2014),**
“The role of genomic imprinting in biology and disease: an expanding view”, *Nature Reviews. Genetics*, 15 (8), 517. ».
86. **M. G. Butler, J. L. Miller, et J. L. Forster,**
« Prader-Willi Syndrome – Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update », *Curr. Pediatr. Rev.*, vol. 15, n° 4, p. 207-244, déc. 2019, doi: 10.2174/1573396315666190716120925.
87. **D. J. Driscoll, J. L. Miller, et S. B. Cassidy,**
« Prader-Willi Syndrome », in *GeneReviews®*, M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, et A. Amemiya, Éd., Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Consulté le: 16 septembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>
88. **S. Szabadi, Z. Sila, J. Dewey, D. Rowland, M. Penugonda, et B. Ergun-Longmire,**
« A Review of Prader-Willi Syndrome », *Endocrines*, vol. 3, n° 2, p. 329-348, juin 2022, doi: 10.3390/endocrines3020027.
89. **A. I. Dagli, J. Mathews, et C. A. Williams,**
« Angelman Syndrome », in *GeneReviews®*, M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, et A. Amemiya, Éd., Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Consulté le: 16 septembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>
90. **A. C. Wheeler, P. Sacco, et R. Cabo,**
« Unmet clinical needs and burden in Angelman syndrome: a review of the literature », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 12, n° 1, p. 164, déc. 2017, doi: 10.1186/s13023-017-0716-z.
91. **D. Cassater et al.,**
« Clinical Characterization of Epilepsy in Children With Angelman Syndrome », *Pediatr. Neurol.*, vol. 124, p. 42-50, nov. 2021, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.08.007.
92. **T.-S. Wang, W.-H. Tsai, L.-P. Tsai, et S.-B. Wong,**
« Clinical characteristics and epilepsy in genomic imprinting disorders: Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome », *Tzu Chi Med. J.*, vol. 32, n° 2, p. 137, 2020, doi: 10.4103/tcmj.tcmj_103_19.
93. **A. I. Dagli, J. Mathews, et C. A. Williams,**
« Angelman Syndrome ».
94. **M. G. Shaikh et al.,**
« Prader-Willi syndrome: guidance for children and transition into adulthood », *Endocr. Connect.*, vol. 13, n° 8, p. e240091, juill. 2024, doi: 10.1530/EC-24-0091.
95. **L. Yang, X. Shu, S. Mao, Y. Wang, X. Du, et C. Zou,**
« Genotype-Phenotype Correlations in Angelman Syndrome », *Genes*, vol. 12, n° 7, p. 987, juin 2021, doi: 10.3390/genes12070987.

96. **H. De Leersnyder *et al.*,**
« Inversion of the circadian rhythm of melatonin in the Smith–Magenis syndrome », *J. Pediatr.*, vol. 139, n° 1, p. 111-116, juill. 2001, doi: 10.1067/mpd.2001.115018.
97. **H. A. Heilstedt *et al.*,**
« Physical Map of 1p36, Placement of Breakpoints in Monosomy 1p36, and Clinical Characterization of the Syndrome », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 72, n° 5, p. 1200-1212, mai 2003, doi: 10.1086/375179.
98. « **Zaveri, H. P., Beck, T. F., Hernández–García, A., Shelly, K. E., Montgomery, T., van Haeringen, A., Anderlid, B.-M., Patel, C., Goel, H., Houge, G., Morrow, B. E., Cheung, S. W., Lalani, S. R, and Scott, D. A. (2014),**
“Identification of Critical Regions and Candidate Genes for Cardiovascular Malformations and Cardiomyopathy Associated with Deletions of Chromosome 1p36”, *PLoS ONE*, 9 (1), €85600. ».
99. **C. Jacquin *et al.*,**
« 1p36 deletion syndrome: Review and mapping with further characterization of the phenotype, a new cohort of 86 patients », *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 191, n° 2, p. 445-458, févr. 2023, doi: 10.1002/ajmg.a.63041.
100. **J. A. Rosenfeld *et al.*,**
« Refinement of causative genes in monosomy 1p36 through clinical and molecular cytogenetic characterization of small interstitial deletions », *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 152A, n° 8, p. 1951-1959, août 2010, doi: 10.1002/ajmg.a.33516.
101. **D. Scott, V. Jordan, et H. Zaveri,**
« 1p36 deletion syndrome: an update », *Appl. Clin. Genet.*, p. 189, août 2015, doi: 10.2147/TACG.S65698.
102. **C. Jacquin *et al.*,**
« 1p36 deletion syndrome: Review and mapping with further characterization of the phenotype, a new cohort of 86 patients », *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 191, n° 2, p. 445-458, févr. 2023, doi: 10.1002/ajmg.a.63041.
103. **L. A. Weiss *et al.*,**
« Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism », *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, n° 7, p. 667-675, févr. 2008, doi: 10.1056/NEJMoa075974.
104. **M. Hempel *et al.*,**
« Microdeletion syndrome 16p11.2-p12.2: Clinical and molecular characterization », *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 149A, n° 10, p. 2106-2112, oct. 2009, doi: 10.1002/ajmg.a.33042.
105. **C. M. Taylor, R. Smith, C. Lehman, W. Mitchel, K. Singer, et W. C. Weaver,**
« 16p11.2 Recurrent Deletion ».
106. **C. M. Taylor, B. M. Finucane, A. Moreno–De–Luca, L. K. Walsh, C. L. Martin, et D. H. Ledbetter,**
« Phenotypic shift in copy number variants: Evidence in 16p11.2 duplication syndrome », *Genet. Med.*, vol. 25, n° 1, p. 151-154, janv. 2023, doi: 10.1016/j.gim.2022.09.011.

107. **W. K. Chung, T. P. Roberts, E. H. Sherr, L. G. Snyder, et J. E. Spiro,**
« 16p11.2 deletion syndrome », *Curr. Opin. Genet. Dev.*, vol. 68, p. 49-56, juin 2021, doi: 10.1016/j.gde.2021.01.011.
108. **A. Schinzel,**
« Microdeletion syndromes, balanced translocations, and gene mapping. », *J. Med. Genet.*, vol. 25, n° 7, p. 454-462, juill. 1988, doi: 10.1136/jmg.25.7.454.
109. **N. Niikawa et S. Ishikiriya,**
« Clinical and cytogenetic studies of the Prader–Willi syndrome: Evidence of phenotype–karyotype correlation », *Hum. Genet.*, vol. 69, n° 1, p. 22-27, janv. 1985, doi: 10.1007/BF00295524.
110. **B. S. Carlotto, D. Deconte, B. L. Diniz, P. R. D. Silva, P. R. G. Zen, et A. A. D. Silva,**
« Fluorescence in situ hybridization (FISH) as an irreplaceable diagnostic tool for Williams–Beuren syndrome in developing countries: a literature review », *Rev. Paul. Pediatr.*, vol. 42, p. e2022125, 2023, doi: 10.1590/1984-0462/2023/41/2022125.
111. **S. W. Cheung et al.,**
« Development and validation of a CGH microarray for clinical cytogenetic diagnosis », *Genet. Med.*, vol. 7, n° 6, p. 422-432, juill. 2005, doi: 10.1097/01.GIM.0000170992.63691.32.
112. **I. Streață et S. Șerban-Șoșoi,**
« Array CGH – A Powerful Tool in Molecular Diagnostic of Pathogenic Microdeletions – Williams–Beuren Syndrome – A Case Report », *Curr. Health Sci. J.*, n° 2, p. 207-212, avr. 2016, doi: 10.12865/CHSJ.42.02.14.
113. **E. Yokoyama–Rebollar et al.,**
« Angelman Syndrome due to familial translocation: unexpected additional results characterized by Microarray–based Comparative Genomic Hybridization », *Mol. Cytogenet.*, vol. 8, n° 1, p. 27, déc. 2015, doi: 10.1186/s13039-015-0127-6.
114. **D. Miclea et al.,**
« Diagnostic Usefulness of MLPA Techniques for Recurrent Copy Number Variants Detection in Global Developmental Delay/Intellectual Disability », *Int. J. Gen. Med.*, vol. Volume 14, p. 4511-4515, août 2021, doi: 10.2147/IJGM.S320033.
115. **P. Srivastava et al.,**
« Severity Scoring Cutoff for MLPA and Its Diagnostic Yield in 332 North Indian Children with Developmental Delay », *J. Pediatr. Genet.*, vol. 13, n° 02, p. 081-089, juin 2024, doi: 10.1055/s-0042-1757194.
116. **I. Madrigal et al.,**
MLPA as first screening method for the detection of microduplications and microdeletions in patients with X-linked mental retardation », *Genet. Med.*, vol. 9, n° 2, p. 117-122, févr. 2007, doi: 10.1097/GIM.0b013e318031206e.

117. **D. Qin**,
« Next-generation sequencing and its clinical application », *Cancer Biol. Med.*, vol. 16, n° 1, p. 4-10, févr. 2019, doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0055.
118. **C. D. R. Gianluca Di Giacomo**,
« Comparative Study of a CGH and Next Generation Sequencing (NGS) for Chromosomal Microdeletion and Microduplication Screening », *J. Clin. Case Rep.*, vol. 4, n° 11, 2014, doi: 10.4172/2165-7920.1000455.
119. **C. D. Russo *et al.***,
« Comparative study of aCGH and Next Generation Sequencing (NGS) for chromosomal microdeletion and microduplication screening », *J. Prenat. Med.*, vol. 8, n° 3-4, p. 57-69, 2014.
120. **L. G. Shaffer, B. A. Bejjani, B. Torchia, S. Kirkpatrick, J. Coppinger, et B. C. Ballif**,
« The identification of microdeletion syndromes and other chromosome abnormalities: cytogenetic methods of the past, new technologies for the future », *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, vol. 145C, n° 4, p. 335-345, nov. 2007, doi: 10.1002/ajmg.c.30152.
121. **P. Srivastava *et al.***,
« Severity Scoring Cutoff for MLPA and Its Diagnostic Yield in 332 North Indian Children with Developmental Delay », *J. Pediatr. Genet.*, vol. 13, n° 2, p. 81-89, oct. 2022, doi: 10.1055/s-0042-1757194.
122. **A. Blesson et J. S. Cohen**,
« Genetic Counseling in Neurodevelopmental Disorders », *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 10, n° 4, p. a036533, avr. 2020, doi: 10.1101/cshperspect.a036533.
123. **D. J. Driscoll, J. L. Miller, et S. B. Cassidy**,
« Prader-Willi Syndrome ».
124. **E. Calonico, Y. J. Blumenfeld, L. Hudgins, et J. Taylor**,
« Patient preferences for prenatal testing of microdeletion and microduplication syndromes: Patient preferences for prenatal microarray », *Prenat. Diagn.*, vol. 36, n° 3, p. 244-251, mars 2016, doi: 10.1002/pd.4760.
125. **J. R. Vermeesch, T. Voet, et K. Devriendt**,
« Prenatal and pre-implantation genetic diagnosis », *Nat. Rev. Genet.*, vol. 17, n° 10, p. 643-656, 2016.
126. **L. M. Carlson et N. L. Vora**,
« Prenatal diagnosis: screening and diagnostic tools », *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, vol. 44, n° 2, p. 245, 2017.
127. **N. Blagowidow *et al.***,
« Prenatal screening and diagnostic considerations for 22q11.2 microdeletions », *Genes*, vol. 14, n° 1, p. 160, 2023.
128. « Hall MP.
“Panorama™ non-invasive prenatal screening for microdeletion syndromes: white paper.” Natera Inc.; 2014 ».

129. **R. J. Wapner et al.,**
« Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 212, n° 3, p. 332.e1–332.e9, mars 2015, doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.041.
130. **P. Braude, J. Grace, et T. E. Tockhy,**
« Pre-implantation genetic testing », in *Implantation and Early Development*, 1^{re} éd., H. Critchley, I. Cameron, et S. Smith, Éd., Cambridge University Press, 2005, p. 169-182. doi: 10.1017/CBO9781107784680.016.
131. **J. R. Vermeesch, T. Voet, et K. Devriendt,**
« Prenatal and pre-implantation genetic diagnosis », *Nat. Rev. Genet.*, vol. 17, n° 10, p. 643-656, oct. 2016, doi: 10.1038/nrg.2016.97.
132. **N. R. Treff, X. Tao, K. M. Ferry, J. Su, D. Taylor, et R. T. Scott,**
« Development and validation of an accurate quantitative real-time polymerase chain reaction-based assay for human blastocyst comprehensive chromosomal aneuploidy screening », *Fertil. Steril.*, vol. 97, n° 4, p. 819-824, avr. 2012, doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.115.
133. **S. Karaman, F. Hazan, S. Erdem, N. Gülez, et F. Genel,**
« Do microdeletions lead to immune deficiency? », *Cent. Eur. J. Immunol.*, vol. 45, n° 1, p. 69-72, 2020, doi: 10.5114/ceji.2020.94671.
134. **M. Unolt et al.,**
« Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: From well-established knowledge to new frontiers », *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 176, n° 10, p. 2087-2098, oct. 2018, doi: 10.1002/ajmg.a.38662.
135. **C. A. Williams,**
« Neurological aspects of the Angelman syndrome », *Brain Dev.*, vol. 27, n° 2, p. 88-94, mars 2005, doi: 10.1016/j.braindev.2003.09.014.
136. **M. Gajecka, K. L. Mackay, et L. G. Shaffer,**
« Monosomy 1p36 deletion syndrome », *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, vol. 145C, n° 4, p. 346-356, nov. 2007, doi: 10.1002/ajmg.c.30154.
137. « (PDF) The Arduous Path to Drug Approval for the Management of Prader–Willi Syndrome: A Historical Perspective and Call to Action », *ResearchGate*, avr. 2025, doi: 10.3390/ijms241411574.
138. **R. C. Lederbogen et al.,**
« Optical Genome Mapping Reveals Disruption of the RASGRF2 Gene in a Patient with Developmental Delay Carrying a De Novo Balanced Reciprocal Translocation », *Genes*, vol. 15, n° 6, p. 809, juin 2024, doi: 10.3390/genes15060809.
139. **J. T. Glessner et al.,**
« DeepCNV: a deep learning approach for authenticating copy number variations », *Brief. Bioinform.*, vol. 22, n° 5, p. bbaa381, sept. 2021, doi: 10.1093/bib/bbaa381.

140. V. K. Jordan, H. P. Zaveri, et D. A. Scott,
« 1p36 deletion syndrome: an update », *Appl. Clin. Genet.*, vol. 8, p. 189-200, août 2015,
doi: 10.2147/TACG.S65698.
141. L. G. Biesecker et N. B. Spinner,
« A genomic view of mosaicism and human disease », *Nat. Rev. Genet.*, vol. 14, n° 5, p.
307-320, mai 2013, doi: 10.1038/nrg3424.
142. M. Codina-Sola *et al.*,
« Genetic factors contributing to autism spectrum disorder in Williams-Beuren syndrome », *J. Med. Genet.*, vol. 56, n° 12, p. 801-808, déc. 2019, doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106080.
143. S. BAYSAL *et al.*,
« Developmental characteristics of Williams-Beuren syndrome and evaluation of adaptive behavioral skills », *Turk. J. Med. Sci.*, vol. 53, n° 5, p. 1348-1357, oct. 2023, doi:
10.55730/1300-0144.5701.
144. S. Schwartz et M. D. Graf,
« Microdeletion syndromes. Characteristics and diagnosis », *Methods Mol. Biol. Clifton NJ*,
vol. 204, p. 275-290, 2002, doi: 10.1385/1-59259-300-3:275.
145. A. Uwineza *et al.*,
« Array-CGH analysis in Rwandan patients presenting development delay/intellectual disability with multiple congenital anomalies », *BMC Med. Genet.*, vol. 15, p. 79, juill. 2014,
doi: 10.1186/1471-2350-15-79.
146. S. B. Cassidy, S. Schwartz, J. L. Miller, et D. J. Driscoll,
« Prader-Willi syndrome », *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.*, vol. 14, n° 1, p. 10-26,
janv. 2012, doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0.
147. A. Battaglia,
« 1p36 Deletion Syndrome – RETIRED CHAPTER, FOR HISTORICAL REFERENCE ONLY », in
GeneReviews®, M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, et A.
Amemiya, Éd., Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Consulté le: 16
septembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1191/>
148. M. A. Angulo, M. G. Butler, et M. E. Cataletto,
« Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings », *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 38, n° 12, p. 1249-1263, déc. 2015, doi: 10.1007/s40618-015-0312-9.
149. S. K. Shapira *et al.*,
« Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 61, n° 3, p. 642-650, sept.
1997, doi: 10.1086/515520.
150. L. G. Shaffer et J. R. Lupski,
« Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans », *Annu. Rev. Genet.*, vol. 34, p. 297-329, 2000, doi: 10.1146/annurev.genet.34.1.297.

قسم الطبيبة :

أقسم بِالله العَظِيم

أن أراقبَ الله في مِهْنَتِي.

وأن أصُونَ حِيَاةَ الإِنْسَانَ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظَّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بِاَذْلَا وَسْعَيْ فِي إِنْقَادِهَا مِنَ الْهَلَكَ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَمِ وَالْقَقَ.

وأن أحفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتَرْ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتَمْ
سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللهِ، بِاَذْلَا رَعِيَّةِ الطَّبِيَّةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ
وَالْطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِ.

وأن أثابَرَ عَلَى طَبِيعَتِي، وَأَسْخَرَهُ لِنَفْعِ الإِنْسَانِ لَا لَذَاهِ.
وأن أُوَقِّرَ مِنْ عَلَمَنِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصْغِرُنِي، وَأَكُونُ أَخَا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيَّةِ مُتَعَاوِنِينَ
عَلَى الْبِرِّ وَالْتَّقْوَى.

وأن تكونَ حِيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَّتِي، نَقِيَّةٌ مِمَّا يَشِينُهَا تَجَاهُ
اللهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

أطروحة رقم 218

سنة 2025

**الجوانب السريرية والوراثية لمتلازمات الحذف
الجزئي : السلسلة الأولى من قسم علم الوراثة في
مستشفى محمد السادس الجامعي في مراكش
أطروحة**

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/09/25

من طرف

السيد أمين هموش

المزداد بتاريخ 02 يونيو 1999 بمدينة الصويرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

متلازمة الحذف الجزئي - FISH (التهجين الموضعي بالفلورة) - مسبار موضع محدد - متلازمة
ويليام-بورين - متلازمة براذر-ويلي - متلازمة أنجلمان - متلازمة الحذف الجزئي 1p36 - قسم علم
الوراثة - مركز الأبحاث السريرية - مستشفى محمد السادس الجامعي في مراكش.

اللجنة

الرئيس

السيد م. بوالروس

أستاذ في طب الأطفال

المشرفة

السيدة ن. أبوساير

أستاذة في طب الجينات

الحكم

السيد ن. راضى

أستاذ في طب الأطفال

السيدة غ. الضريس

أستاذة في طب الأطفال

