



Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

Titre de la thèse : Etude cytogénétique et moléculaire du Retard Mental Syndromique chez la population Pédiatrique Marocaine

Nom et prénom du candidat : DAHA BELGHITI Hanae

Spécialité : Génétique et Biologie Moléculaire

Résumé de la thèse

Le Retard Mental ou la déficience intellectuelle est un enjeu majeur de santé publique et un motif fréquent en consultation clinique pédiatrique et consultation génétique. Il s'agit d'une maladie hétérogène qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Sa prévalence est estimée à environ 1 à 3 % dans la population générale, 30 % à 50% des cas de retard mental sont d'origine génétique. Les étiologies génétiques sont l'une des causes les plus fréquentes de la déficience intellectuelle. L'objectif principal de notre étude consiste à préciser et à déterminer les principales étiologies du Retard Mental Syndromique dans la population pédiatrique Marocaine par étude génétique approfondie complète selon un algorithme de recherche pour orienter le diagnostic clinique et assurer une prise en charge multidisciplinaire adéquate par caractérisation moléculaire et analyse statistique et bio-informatique des principaux facteurs génétiques impliqués. Dans un premier temps, on a réalisé une étude épidémiologique des syndromes microdélétionnels associés au RMS par analyse statistique des données cliniques des cas les plus représentés pour étude de la corrélation génotype-phénotype, enchaînées par les études moléculaires à travers la PCR multiplex et le séquençage de Sanger par la sélection du gène *UBE3A*, un gène principal impliqué dans le RMS, ainsi une exploration par cytogénétique moléculaire à travers l'Hybridation In Situ en Fluorescence pour déceler les microdélétions par usage des sondes locus spécifiques en fonction du syndrome suspecté.

Un total de 168 patients diagnostiqués cliniquement et suspectés pour Retard Mental Syndromique sont adressés au service de génétique médicale et d'oncogénétique pour consultation génétique et analyse moléculaire. Nous avons reporté 57.73% des cas pour syndrome d'Angelman, 17.26% des cas pour syndrome de Prader-Willi, 10.72% des cas pour syndrome de Williams et Beuren, 9.53% des cas pour syndrome de DiGeorge et 2.38% des cas pour les deux syndromes de Smith Magenis et syndrome de Sotos. Nous avons pu montrer la présence de 19.6% de syndrome d'Angelman soumis à empreinte parentale dont la contribution parentale était d'origine Paternelle. Parmi les 19 patients avec MSP positive, 89.47% des cas présentaient une microdélétion au niveau du locus SNRPN du chromosome 15 à la position q11-13. Les patients Angelman avec une délétion présentaient une incidence plus élevée de crises d'épilepsie ($p=0,04$), d'ataxie ($p=0,0008$), de profil EEG anormal ($p=0,003$). De même 24.14 % de patients suspectés syndrome de Prader-Willi avaient un profil en faveur de contribution parentale d'origine Maternelle. 5 patients parmi 7 avec une MSP positive, 71,43% révélaient une délétion chromosomique par la FISH, et présentaient des signes cliniques majeurs résumés en une obésité morbide chez 65.21% des cas et 42.85% pour une hypotonie néonatale. Une étude moléculaire du gène *UBE3A* au moyen de séquençage par Sanger a été effectuée chez les patients suspectés Syndrome d'Angelman dont la MSP était négative. Nous avons réalisé une caractérisation moléculaire par analyse bio-informatique des séquences obtenues, nous avons pu mettre en évidence la présence d'un variant pathogène le p.Ile88fs de type mutation délétère c.263_264del par déplacement de cadre de 2 pb située à l'exon 9 du gène *UBE3A* selon la nomenclature NM_001354540.2 chez un seul patient, de même nous avons détecté un nouveaux variant de type polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP) il s'agit de la substitution 918 T> G situé à l'exon 10 chez deux patientes non rapporté auparavant dans les bases de données et décrite pour la première fois chez la population marocaine à travers notre étude. Pour les syndromes microdélétionnels on a pu montrer une délétion sur le chromosome 7q11.23 confirmant le syndrome de Williams et Beuren chez 33.33% des cas et 18.75% des patients diagnostiqués pour le syndrome de DiGeorge ont révélés une délétion sur le chromosome 22q11.2. Grâce au progrès continu dans l'analyse génétique et sur le plan clinique, le retard mental syndromique est beaucoup mieux compris et géré, et son étiologie au Maroc devient de plus en plus claire.

Le présent travail a contribué ainsi à mieux élucider les manifestations cliniques des syndromes de retard mental examinés et à déterminer la corrélation génotype-phénotype dans la population marocaine. Ces recherches ont aussi permis aux familles de recevoir un diagnostic moléculaire rigoureux, un conseil génétique pertinent et un accompagnement multidisciplinaire.

Mots clés : Retard Mental Syndromique, *UBE3A*, Méthyl-PCR, FISH, Contribution parentale, corrélation génotype- phénotype, mutations, délétion.



Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur