

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

ANNEE : 2018

THESE N° : 74

**ASPECTS CYTOGENETIQUES ET INDICATIONS A PROPOS D'UNE
SERIE DE 1152 CARYOTYPES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 29 Mars 2018

PAR

Mlle. Leïla KHANFRI

Née le 21 Novembre 1991 à Rabat

Pour l'obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Caryotype – Trisomie 21 – Infertilité – Retard mental – Ambiguïté sexuelle

JURY

M. M. Z. BICHA

Professeur en Psychiatrie

PRESIDENT

M. O. CHOKAIRI

Professeur d'Histologie – embryologie

RAPPORTEUR

M. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie Biologique

M. S. MRANI

Professeur de Virologie

JURY

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ،

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

ثُمَّ خَلَقْنَا النُّطْفَةَ عَلَقَةً فَخَلَقْنَا الْعَلَقَةَ مُضْغَةً

فَخَلَقْنَا الْمُضْغَةَ عِظَامًا فَكَسَوْنَا الْعِظَامَ لَحْمًا ثُمَّ

أَنْشَأْنَاهُ خَلْقًا آخَرَ ۖ فَتَبَارَكَ اللَّهُ أَحْسَنُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ،



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

DOYENS HONORAIRES:

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS:

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique

Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie



Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie-Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie



Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine

Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**



Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

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

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad

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

Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique



(mise en disponibilité)

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique



Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
 BENCHAKROUN MOHAMMED
 BOUCHIKH MOHAMMED
 EL KABBAJ DRISS
 EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
 HARDIZI HOUYAM
 HASSANI AMALE
 HERRAK LAILA
 JANANE ABDELLA TIF
 JEAIDI ANASS
 KOUACH JAOUAD
 LEMNOUER ABDELHAY
 MAKRAM SANAA
 OULAHYANE RACHID
 RHISSASSI MOHAMED JMFAR
 SABRY MOHAMED
 SEKKACH YOUSSEF
 TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

**Enseignants Militaires*

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique



**Enseignants Militaires*

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
 AIT BOUGHIMA FADILA
 BEKKALI HICHAM
 BENAZZOU SALMA
 BOUABDELLAH MOUNYA
 BOUCHRIK MOURAD
 DERRAJI SOUFIANE

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique

DOBLALI TAOUFIK
 EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
 EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
 EL MARJANY MOHAMMED
 FEJAL NAWFAL
 JAHIDI MOHAMED
 LAKHAL ZOUHAIR
 OUDGHIRI NEZHA
 Rami Mohamed
 SABIR MARIA
 SBAI IDRISSE KARIM

Microbiologie
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*Enseignants Militaires



AOUT 2015

Meziane meryem
 Tahri latifa

Dermatologie
 Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
 EL ASRI FOUAD
 ERRAMI NOUREDDINE
 NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 O.R.L
 O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen
 Pr. ETTAIB Abdelkader
 Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
 Pr. HAMZAOUI Laila
 Pr. HMAMOUCHE Mohamed
 Pr. IBRAHIMI Azeddine
 Pr. KHANFRI Jamal Eddine
 Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
 Pr. REDHA Ahlam

Physiologie
 Biochimie – chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Biochimie – chimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Biophysique
 Chimie Organique
 Biologie moléculaire
 Biologie
 Chimie Organique
 Chimie

Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES

A mon cher père

Tu as été, et tu resteras toujours mon exemple et mon mentor. Merci d'être toujours là pour moi, de me soutenir dans les hauts et les bas et merci d'avoir veillé à ce que je reçois l'éducation qui m'a aidé pour réussir.

Tous les mots du monde ne suffiront pas pour t'exprimer ma gratitude envers tous ce que tu as fait pour moi.

Je te dédie ce travail pour te remercier et pour te montrer le fruit de tous les sacrifices que tu as fait pour moi.

A ma chère mère

Je ne te remercierai jamais assez pour tous ce que tu fais pour moi. Tu as dédié ta vie pour nous, pour que je sois prête pour la vie d'adulte.

J'espère qu'avec ce travail je puisse te montrer que tu as réussi, que toutes ces années d'études ont porté leur fruit et que toutes ces nuits sans sommeil en valaient la peine.

A mon frère et sa petite famille

Salim, merci d'avoir été un frère mais aussi un ami. Merci de soutenir et m'encourager dans tout ce que je fais.

Fadwa, merci d'avoir été la sœur que je n'ai jamais eu. Je remercie Dieu de t'avoir mise sur le chemin de mon frère.

Samy, notre rayon de soleil. Du haut de tes 70cm, tu as su nous rendre heureux et réchauffé nos cœurs avec ton rire contagieux.

Je vous dédis ce travail pour vous exprimer tout mon amour.

A mes amis :

Hakim.N - Wadoud.R - Oumaima.B -

Lamia.L - Walid.B – Bensouda -

Yasmina.R - Mehdi.J

Je ne saurais par où commencer. Toutes ces années d'amitié ne m'ont apporté que joie et bonheur. Merci d'avoir été là pour moi, d'avoir toujours eu les bons mots pour m'encourager et me tirer vers le haut.

Merci pour tous ce qu'on a vécu ensemble... And the best is yet to come.

Je vous aime.



REMERCIEMENTS

**A notre maître et Président de
thèse**

**M. le professeur Mohamed
Zakaria BICHRA**

Professeur en Psychiatrie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Veillez accepter, cher Maître,

A notre maître et rapporteur de thèse
M. le professeur Omar CHOKAIRI
Professeur en Histologie et
Cytogénétique

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail et pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre maître et juge de thèse

M. le professeur Abdelkader

BELMEKKI

Professeur en Hématologie

Biologique

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous avons eu le privilège de travailler vous.

Veillez accepter, cher maître, notre profonde reconnaissance et notre haute considération.

A notre maître et jury de thèse

M. le professeur Saad Mrani

Professeur en Virologie

Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail, c'est pour nous un grand plaisir de vous voir siéger parmi notre jury de thèse.

Veillez accepter, cher maître, ce travail en guise de remerciement et une preuve du respect que nous avons à votre égard.

**Aux enseignants et personnels
du laboratoire d'Histologie
Embryologie et
Cytogénétique :**

Je tiens à vous remercier pour
votre aide et votre soutien
durant mon cursus universitaire.
Et pour ce, je vous dédis ce
travail pour vous exprimer mon
profond respect et ma
gratitude.



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure du chromosome métaphasique.	54
Figure 2 : Structure des chromosomes métacentrique 1 et 16.....	55
Figure 3 : Structure des chromosomes submétacentriques 4 et 17.	55
Figure 4 : Structure des chromosomes acrocentriques 13 et 22.	56
Figure 5 : Morphologie des chromosomes en fonction de l'index centromérique	56
Figure 6 : Exemple de cas de trisomie 21 en bandes G.....	57
Figure 7 : Banding du chromosome 11.....	58
Figure 8 : Anomalie de nombre homogène et leur mécanisme de survenu.....	62
Figure 9 : Types de délétions.....	65
Figure 10 : Types d'inversion.....	66
Figure 11 : Mécanisme et types de duplication.	67
Figure 12 : Mécanisme de formation de l'isochrome.	68
Figure 13 : Mécanisme du chromosome en anneau.....	68
Figure 14 : Mécanisme de translocation réciproque.	70
Figure 15 : Exemple de tétravalent.	71
Figure 16 : translocation robertsonienne.....	71
Figure 17 : Mécanisme d'une insertion.....	73
Figure 18 : Exemple d'un site fragile sur le chromosome X.	74
Figure 19 : Exemple d'une disomie uniparentale.....	74
Figure 20 : Plusieurs doubles minute sur mitose.	75
Figure 21 : Tableau des indications globales du caryotype constitutionnel	79
Figure 22 : Exemple de translocation (14 ;21).....	80



SOMMAIRE

INTRODUCTION	31
HISTORIQUE.....	34
MATERIELS ET METHODES	38
I. Matériels :.....	39
II. Méthodes :	39
RESULTATS.....	42
I. Répartition des malades selon l'âge :.....	43
II. Répartition selon le sexe :	44
III. Répartition selon l'indication :.....	45
IV. Répartition selon les résultats du caryotype :.....	46
DISCUSSION	51
Les bases fondamentales :	52
I. Sur le plan technique :.....	52
II. L'analyse des chromosomes :.....	54
1. Structure du chromosome métaphasique :	54
2. Critères de classement de chromosomes :	56
3. Nomenclature :.....	58
III. Indications du caryotype métaphasique :	58
1. En période néonatale : diagnostic anténatal	58
2. Le nouveau-né et l'enfant :	59
3. L'adulte :.....	59
IV. Les anomalies chromosomiques :	59
1. Incidence :	60
2. Anomalies de nombre :	61
3. Anomalies de structure :	64
V. Instabilité chromosomique : maladies cassantes :.....	76
1. Anémie de Fanconi (AF) :.....	76
2. Syndrome de Bloom :	76

3. Syndrome de Bloom- Ataxie Téléangiectasie :.....	77
L'analyse des résultats.....	77
I. Répartition des patients selon l'âge et le sexe :.....	78
II. Répartition selon l'indication et les résultats du caryotype :.....	79
CONCLUSION	81
RESUME	81
BIBLIOGRAPHIE.....	81



INTRODUCTION

La cytogénétique classique correspond à un ensemble de techniques qui étudient le nombre et la structure des chromosomes à la recherche d'anomalies en rapport avec diverses pathologies telles que les malformations congénitales, le retard mental, les anomalies de la reproduction ainsi que certaines anomalies qui affectent certaines hémopathies et tumeurs solides.

Le premier examen qui a permis d'analyser les chromosomes est le caryotype. Le principal inconvénient de cette technique est son niveau de résolution qui ne dépasse pas cinq millions de bases (Mb). Au cours des années 1980, puis 1990 ont été développées de nouvelles technologies alliant les techniques de cytogénétique et de génétique moléculaire permettant d'identifier des anomalies chromosomiques jusqu'à 100 fois plus petites. On parle de techniques de cytogénétique moléculaire au premier rang desquelles l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) ou l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) ou CGH-array.

Ces progrès récents ont amené la transformation des méthodes et l'élargissement des applications. A l'heure actuelle, l'apport de la cytogénétique et de la biologie moléculaire est devenu indispensable à plusieurs pathologies humaines en ce qui concerne leur diagnostic et leur pronostic. Ces techniques permettent, à côté des investigations dans le cadre des pathologies génétiques, de faire la stadification et la recherche des types et des sous-types de nombreux cancers et hémopathies.

Même s'il est vrai que le caryotype standard est de loin dépassé par des techniques nouvelles, telles que l'hybridation in situ et les techniques de biologie moléculaire. Il garde malgré cela une place de choix pour donner dans certaines situations un diagnostic d'orientation pour des examens plus pointus en particulier quand on se trouve devant une symptomatologie que l'on ne peut étiqueter sans aucune assise généalogique.

Dans ce travail nous rapportons une série de 1152 cas de caryotypes sur une période de 12 ans de patients ayant consulté pour divers motifs et pour lesquels un caryotype a été réalisé.

A la lumière des données de la littérature, nous avons discuté les résultats des caryotypes que nous avons réalisés.

A blue scroll graphic with a gradient from light to dark blue. The scroll is unrolled in the middle, with the top and bottom edges curled up. The word "HISTORIQUE" is written in a bold, dark blue, serif font across the center of the unrolled portion.

HISTORIQUE

Dans l'histoire de la cytogénétique on décrit plusieurs périodes. T.C.Hsu a défini 4 périodes (Hsu, 1979) :

- La première période (1891-1923) ou « âge des Ténèbres de la Cytogénétique Humaine » débute par le travail d'un cytologiste D.Von Hanseman, qui en 1891, dénombre le premier 18,24 et plus de 40 chromosomes dans 3 cellules de tissu humain normal. En 1919, Branca définit le nombre somatique normal à 48 chromosomes. Tous ces auteurs ont utilisé des techniques d'histologie classique sur des prélèvements post-mortem de testicule humain. En 1912, Winiwarter améliore cette technique en prenant des biopsies de testicules prélevées chirurgicalement. A la suite de ces améliorations techniques, Winiwarter conclut à la présence de 47 chromosomes dans les spermatogonies (46A+X) et de 48 (46A+X+X) dans les ovogonies. Le chromosome Y est décrit plus tard par Painter (1921,1922) et conclut en 1923 à l'existence de 46A+X+Y pour l'homme et à 46A+X+X pour la femme (Painter, 1923) [1].

- La deuxième période (1952-1959) Deux cytologistes Albert Levan et Joe Hin Tijo, en 1956, déterminent le nombre de 46 chromosomes dans les cellules somatiques humaines. Cette découverte est à la base de l'étude systématique du caryotype humain.

Après cela, les progrès de la génétique seront fulgurants pendant toute la seconde moitié du XXème siècle, avec le passage d'une médecine clinique descriptive au diagnostic cytogénétique des pathologies [1,2].

- La troisième période (1959-1969) commence par la publication le 26 Janvier 1959 par Lejeune, Gauthier et Turpin dans les Comptes-rendus de l'Académie des Sciences (Paris) de la présence chez neuf enfants trisomiques d'un petit chromosome acrocentrique surnuméraire. Cette découverte marque la naissance de la « Cytogénétique clinique ». Rapidement, différentes anomalies de nombre et de structure chromosomiques sont décrites : le Syndrome de Klinefelter (47,XXY) par Jacobs et Strong (1959), la monosomie

du Syndrome de Turner (45,X) par Ford et coll. (1959), le syndrome triple-X par Jacobs et coll (1959), la trisomie 13 par Patau et coll (1960), la trisomie 18 par Edwards et coll (1960), la polyploïdie par Böök et Santesson (1960), la délétion du bras court du chromosome 5 de la maladie du cri-de-chat par Lejeune et coll (1963). Car (1963) établit que des anomalies chromosomiques peuvent être à l'origine d'avortements spontanés [2,3].

- La quatrième période de la cytogénétique (après 1969) est celle du banding chromosomique. La 1^{ère} technique est due à Caspersson, qui utilise la moutarde de quinacrine pour individualiser chaque chromosome par l'apparition de bandes caractéristiques : les bandes Q (Caspersson 1969,1970). D'autres techniques sont rapidement mises au point : banding G (Seabright, 1971), banding R (Dutrillaux et Lejeune, 1971), banding C (Summer et al, 1971), banding NOR (Howelle et al, 1975). La découverte des bandes chromosomiques permet la reconnaissance plus aisée de délétions, translocations, inversions, localisations de points de cassures, caractérisation des centromères et de la nature hétérochromatique de certains segments chromosomiques.

Puis, il y a eu l'émergence des techniques dites de haute résolution améliorant la résolution chromosomique et permettant la mise en évidence de remaniements plus fins. Parallèlement, la mise en place des techniques de biologie moléculaire va permettre de localiser des gènes responsables de maladies [4].

Dans les années 1990, la cytogénétique devient moléculaire par l'utilisation sondes marquées par des fluorochromes. Parallèlement, la mise en place de sondes correspondantes aux pathologies les plus connues va devenir un outil de diagnostic fin, permettant de détecter des microdélétions et d'autres remaniements [4,5].

La cytogénétique est donc passée de techniques d'apparence simples, à des techniques plus élaborées, plus fines à la recherche de séquences ponctuelles. Malgré cela, la cytogénétique classique garde toute sa valeur puisqu'elle permet de faire une analyse globale du génome et elle garde toujours un intérêt pour le diagnostic anténatal.



**MATERIELS
ET
METHODES**

I. Matériels :

Nous rapportons dans ce travail l'analyse de 1152 cas de caryotypes sur une période de 12 ans et réalisés au département de cytogénétique de la Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Il s'agit de patients ayant consultés dans différents services et hôpitaux à travers tout le Maroc, et adressés pour caryotype.

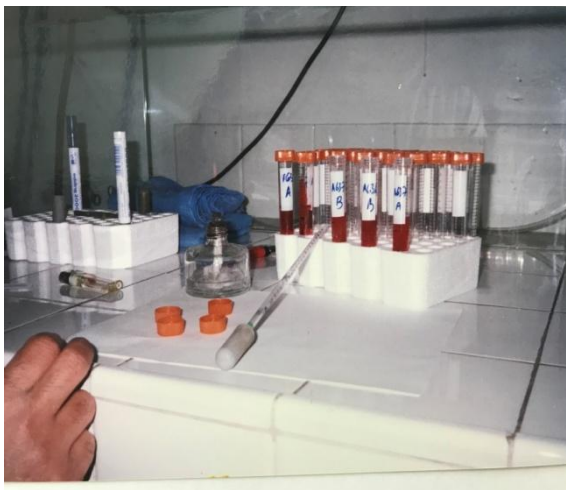
II. Méthodes :

Pour tous ces patients un même protocole a été mis en œuvre : la culture cellulaire des lymphocytes sur sang total.

La technique utilisée est la suivante :

Technique :

- Les cellules utilisées sont des lymphocytes sanguins obtenus par prélèvement de sang veineux au pli du coude en respectant les règles d'asepsie.
- Mise en culture sur des tubes en plastique coniques adaptés à la culture cellulaire : pour chaque patient 2 tubes sont utilisés, à raison de 0,6 mL de sang par tube.



- Cultures des lymphocytes avec phytohémagglutinine :
Sur un milieu de culture cellulaire de TC199 avec 5% de sérum de veau foetal.
Ajout de gouttes d'héparine à la concentration de 5000UI.
Ajout de la streptomycine pour éviter la multiplication de tout germe en rapport avec la manipulation.
- Toutes les opérations de culture se font dans une salle stérile sous une hôte stérile adaptée à la culture cellulaire.
- Pour certains cas, nous avons utilisé une autre alternative par la culture sur milieu RPMI.
- Les cultures sont arrêtées à la 72ème heure. Les mitoses ont été bloquées par l'addition dans chaque tube de 0,1 mL d'une solution de colchicine à 4U/mL.
- A la fin du traitement par la colchicine nous avons réalisé un choc hypotonique pour l'éclatement des noyaux.



- Nous avons fixés ces préparations par un mélange d'éthanol, acide acétique et de chloroforme.
- Nous avons ensuite réalisé l'étalement en mettant sur chaque lame (12 lames par tube) 2 gouttes de la solution définitive obtenue par centrifugation.

- Nous avons réalisé pour 2 lames de chaque tube une coloration standard par le Giemsa pour s'assurer de la réussite de la culture.
- 6 lames de chaque tube ont été traitées par des techniques spéciales de Banding.

C'est la mise en évidence de bandes sur les chromosomes par différents artifices : les bandes que nous utilisons préférentiellement sont surtout les bandes Q parfois R.

Une cinquantaine de mitoses sont examinées pour chaque patient, les mitoses sont photographiées et analysées.



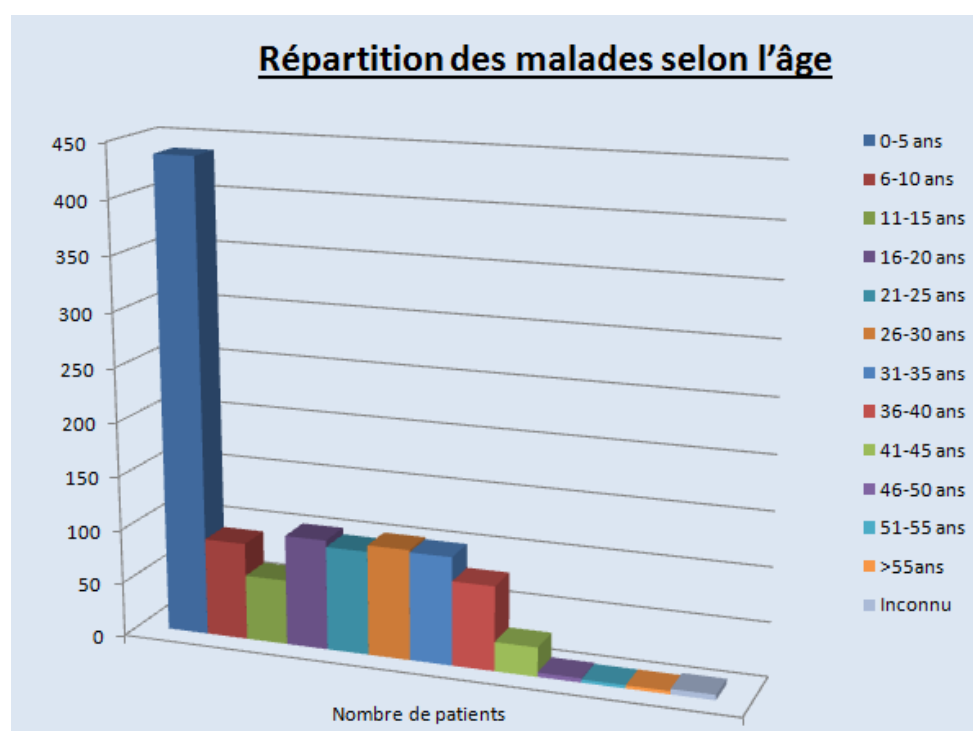
RESULTATS

Nous exposons ci-après les différents résultats que nous avons recueillis en exploitant les dossiers de patients qui nous ont été adressés.

I. Répartition des malades selon l'âge :

Nous avons répartis nos patients selon les tranches d'âge suivantes :

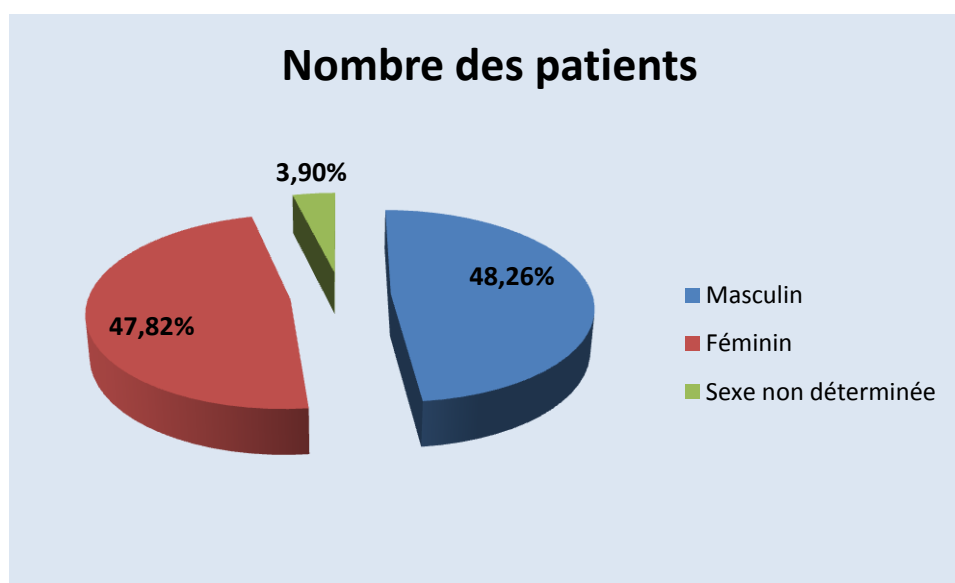
Age	Nombre de patients	Pourcentage
0-5 ans	437	37,93%
6-10 ans	90	7,81%
11-15 ans	60	5,20%
16-20 ans	102	8,85%
21-25 ans	96	8,33 %
26-30 ans	102	8,85%
31-35 ans	100	8,68%
36-40 ans	78	6,77%
41-45 ans	27	2,34%
46-50 ans	4	0,34%
51-55 ans	3	0,26%
>55 ans	3	0,26%
Inconnu	5	0,43%



Nos patients se répartissent de la manière suivante : le premier groupe représente un pic caractérisé par une tranche d'âge située en 0 et 15 ans, il représente presque la moitié de nos patients (49,5%) et dont les $\frac{3}{4}$ (73%) ne dépasse pas 5ans.

II. Répartition selon le sexe :

Sexe	Masculin	Féminin	Sexe non déterminée
Nombre des patients	556	551	45
Pourcentage	48,26%	47,82%	3,90%

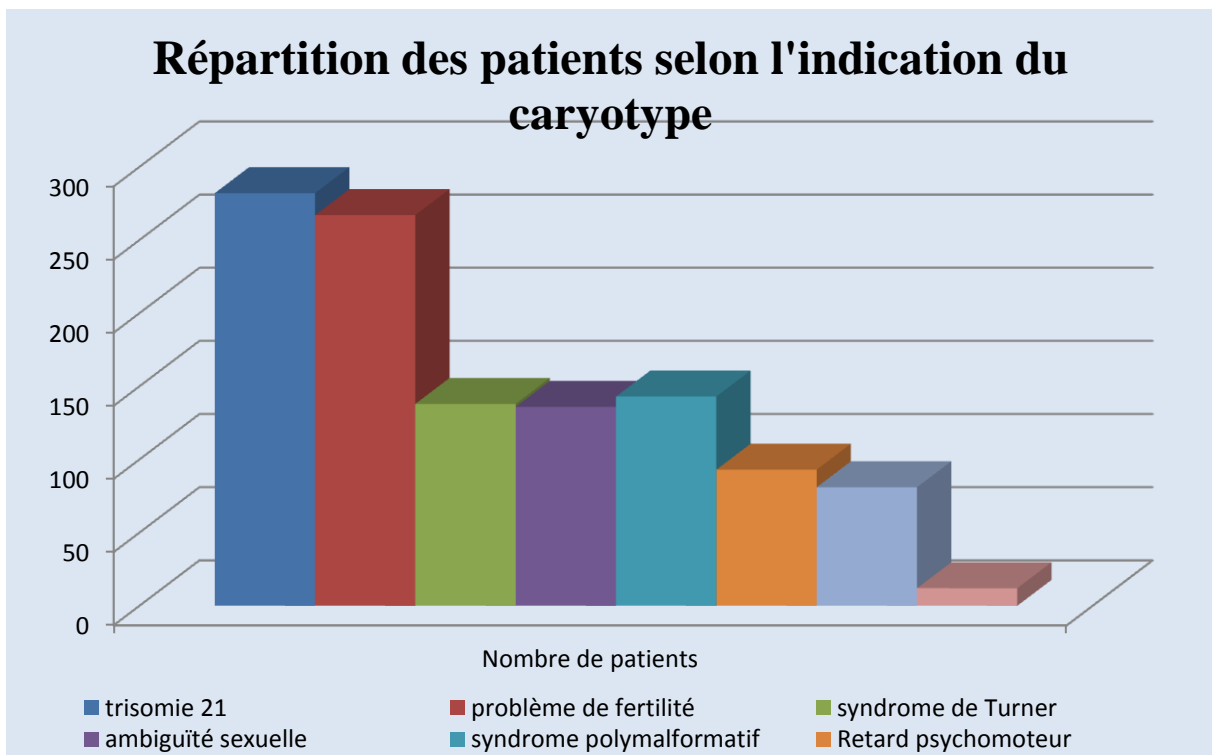


Nos patients se répartissent à égalité, avec une légère prédominance des hommes (48,26%) versus un taux féminin de (48,21%).

III. Répartition selon l'indication :

Nous rapportons dans ce tableau et ce diagramme, les indications pour lesquelles les patients ont été adressés pour caryotype.

Indication	Nombre de patients	%
Trisomie 21	282	24,47
Problème de fertilité	267	23,17
Syndrome de Turner	138	11,97
Ambiguïté sexuelle	136	11,80
Syndrome polymalformatif	143	12,41
Retard psychomoteur	93	8,07
Syndrome de Klinefelter	81	7,03
Leucémie myéloïde chronique	12	1,04
Total	1152	



Les indications ont été recueillies à partir des bons d'examens, parfois complétés autant que possible par un interrogatoire et un examen faits au laboratoire.

IV. Répartition selon les résultats du caryotype :

Parmi les 1152 cas venant des différentes régions du royaume, seuls 363 cas ont montré des anomalies du caryotype soit 32,32%.

1. Les patients consultants pour une trisomie 21 :

Indication	Nombre total	Nombre d'anomalie	% de confirmation	Type d'anomalie
Trisomie21	282	190	67%	<u>Libre homogène</u> : 86,17% 70 cas : 47,XX+21 94 cas 47,XY+21 <u>Translocation</u> : 2,12 % 1 cas 46,XY/46,XY t(21q,21q) 2 cas 46,XY t(Dq-21q) 1 cas 46,XX t(Dq-21q) <u>Mosaïque</u> : 11,7% 13 cas 46,XY/47,XY+21 9 cas 46,XX/47,XY+21

Pour la trisomie 21, nous avons obtenu 2/3 de confirmation du diagnostic sur un total de 282 patients.

2. Patients consultants pour un problème de fertilité :

Indication	Nombre total	Nombre d'anomalie confirmé	%	Type d'anomalie
Fausses couches à répétition	197	10	5,07%	3 cas : 47XXX 2 cas : 46XX/ qh 1 cas : 47XYY 1 cas : 46XX9(qh+) 1 cas : 46XXt (DD) 2 cas : 46XX/45XX-F
aménorrhée	74	12	16,21	1 cas : 45,X 4 cas : 46,XX/46,XY 1 cas : 46,XX/46,XX dupXp 112 2 cas : 46XX/45X/47XXX 1 cas : 46XX/45X/47XX+18/47XX+21 1 cas : 46XX/47XX+1D/45XX-1D 1 cas: 46XX/45X/50XX+3C+1F 1 cas: 46XX/47XX+1C
Stérilité	4	0	0%	
Décès d'un enfant	Un couple	0	0%	

Pour les indications concernant les problèmes de fertilité et les échecs de la reproduction, le nombre de cas confirmés est faible, avec différentes formules chromosomiques.

3. Cas consultants pour un Syndrome de Turner :

Indication	Nombre total	Nombre d'anomalies confirmées	%	Type d'anomalie
Syndrome de Turner	138	61	44,20	<u>28 cas homogène : 45,X</u> 46% <u>28 cas mosaïques : 46,XX/45,X</u> 1 cas : 46,XY/45,X <u>4 cas d'iso chromosome</u> 1 cas : 46,Xi(Xq)/45,X 3 cas : 46,Xi(Xq)

Pour le Syndrome de Turner nous obtenons un bon score de confirmation avec un pourcentage de l'ordre 44,2% sur 138 patientes.

4. Cas consultants pour un Syndrome de Klinefelter :

Indication	Nombre total	Nombre d'anomalies confirmées	%	Type d'anomalie
Syndrome de klinefelter	81	25	30,86%	47,XXY

1/3 des cas suspectés Klinefelter ont été confirmés.

5. Cas consultants pour ambiguïté sexuelle :

Indication	Nombre total	Nombre d'anomalies confirmées	%	Type d'anomalie
Ambiguïté sexuelle	136	52	38,23%	23cas :46,XY- 44,23% 19cas :46,XX - 36,53% 2cas :46,XX/46,XY - 3,8% 2cas :46,XY/45,X 1 cas :46,XX/45,X 1 cas:46,XX/47,XXY 1cas :46,XX/46,XXinv(7q) 1cas:46,XX/47,XY+13/47XXY 1 cas:46,Xr(Y)/45,X 1 cas:46,X/Yq-

L'ambiguïté sexuelle et les désordres de la différenciation sexuelle constituent une excellente indication pour réaliser un caryotype avant d'indiquer des examens plus sophistiqués.

6. Cas consultants pour un Syndrome polymalformatif :

Indication	Nombre total	Nombre d'anomalies confirmées	%	
Syndrome polymalformatif	143	12	8,39%	1cas :46XY/45,XY-20 1cas :46,XX/46XXq- 1cas :46,XY/45,X X-D/45,XYY-F 1cas :46,XX/46XX+9 1cas :46,XX/45,XX-5/45,XX-17 1cas :46,XYr(5)/47,XYr(5)+18 1cas :46,XY/45,X-21 1 cas:47,XY+D 1cas :46,XXdel(4) (p14) 2 cas :46,XX/45,XX-9 1cas :46,XXdel (8) (p2)

De 143 patients, seuls 12 ont montré des anomalies caryotypiques ce qui fait un pourcentage de 8,39 Soit un dixième des cas.

7. Cas consultants pour retard psychomoteur :

Indication	Nombre total	Nombre d'anomalies confirmées	%	Type d'anomalie
Retard mental	93	2	2%	Suspicion d'une anomalie liée à 1'X chez un 46,XY

Pour cette indication sur 93 cas, nous avons 2 cas de suspicion d'anomalie dans laquelle le déficit mental serait d'origine génétique soit 2% d'anomalies sont recensées.

8. Cas consultants pour une leucémie myéloïde chronique :

Indication	Nombre total	Nombre d'anomalies confirmées	%	Type d'anomalie
Leucémie	12	0	0%	

Pour les 12 cas qui nous ont été adressés, nous n'avons pu mettre en évidence aucune anomalie caryotypique pour ces patients bien qu'ils soient étiquetés LMC.



DISCUSSION

Le caryotype est la représentation obtenue par microphotographie de l'aspect morphologique de l'ensemble des chromosomes d'une cellule en métaphase. C'est donc la configuration chromosomique d'un sujet.

Etant l'examen clé de la cytogénétique, c'est aussi le seul examen d'analyse globale du génome.

Les bases fondamentales :

La morphologie et le nombre des chromosomes sont constants et caractéristiques de l'espèce considérée. Le caryotype humain normal comprend 46 chromosomes. Il est dit euploïde avec 44 autosomes et 2 gonosomes [6].

Les techniques cytogénétiques pour obtenir un caryotype visent à obtenir un maximum de cellules à un stade où les chromosomes sont bien visibles et séparés les uns des autres au maximum (métaphase). Pour cela le meilleur moyen est de réaliser des cultures [7,8] pour optimiser au maximum le nombre de cellules en division.

I. Sur le plan technique :

La culture cellulaire est intéressante aussi bien pour les cellules qui se divisent spontanément (cas des villosités choriales, de certaines cellules sanguines tumorales de la moelle...), soit celles à index mitotique bas (fibroblastes, lymphocytes ou tout type cellulaire capable de se diviser).

La durée de cette culture est variable en fonction du type cellulaire [9] considérée et de quantité de matériel biologique disponible au départ :

- Les lymphocytes sanguins (cellules les plus utilisées) sont incubés 48 à 72 heures dans un milieu de culture.
- Les fibroblastes : obtenues après biopsie cutanée le plus souvent nécessitant une culture cellulaire de une à trois semaines.
- Les cellules de la moelle osseuse : une culture de 24 à 48 heures en fonction de la pathologie étudiée.

- Le caryotype fœtal peut être réalisé sur :
 - Cellules amniotiques : culture de 10 à 15 jours
 - Cellule du trophoblaste
 - Cellules fœtales en circulation maternelle

Le blocage des mitoses se fait en métaphase. Pour cela, on utilise un poison du fuseau de division qui empêche la progression de la mitose vers l'anaphase en bloquant la polymérisation des tubulines dans les microtubules.

L'éclatement du noyau et la libération des chromosomes se fait par l'action d'une solution hypotonique ce qui entraîne leur gonflement suivi de l'éclatement de membrane nucléaire et la dispersion des chromosomes. Cette étape est indispensable pour l'obtention d'un étalement correct des chromosomes.

Enfin, la dernière étape consiste en une fixation par un mélange d'alcool et d'acide acétique. Cette acidification du milieu permet l'arrêt du choc cellulaire. La préparation est alors étalée en laissant tomber quelques gouttes de la suspension cellulaire sur une lame propre [9].

Pour reconnaître spécifiquement chaque paire chromosomique, on utilise des techniques de marquage particulières qui permettent d'obtenir l'apparition de bandes chromosomiques (banding) [10,11]. C'est la succession de bandes sombres et claires le long d'un chromosome, identique chez tous les individus pour un chromosome donné, qui en permet l'identification précise, selon le même principe qu'un code à barres.

Il existe deux principales techniques de marquage en bandes des chromosomes utilisés en routine :

- **les bandes G**, obtenues par digestion trypsinique modérée des chromosomes.
- **les bandes R**, obtenues par dénaturation thermique ménagée.

D'autres techniques de marquage complémentaires existent qui permettent d'analyser certaines régions particulières du génome.

Concernant nos caryotypes, nous avons tenu à appliquer de façon stricte le protocole de culture des lymphocytes sur sang total.

II. L'analyse des chromosomes :

1. Structure du chromosome métaphasique :

Le chromosome métaphasique est visualisé lors de la métaphase de la mitose, meilleur moment d'analyse des chromosomes où la condensation de la chromatine est maximale [8,9].

Il est constitué de deux chromatides, chaque chromatide représentant une des deux molécules d'ADN identiques associées au niveau du centromère, qui constitue la constriction du fuseau de division.

La constriction centromérique est un repère qui permet de séparer le chromosome en deux régions principales : un bras court p (par conception situé au dessus du centromère) et un bras long q (en-dessous du centromère).

Les extrémités des bras chromosomiques sont dénommées télomères

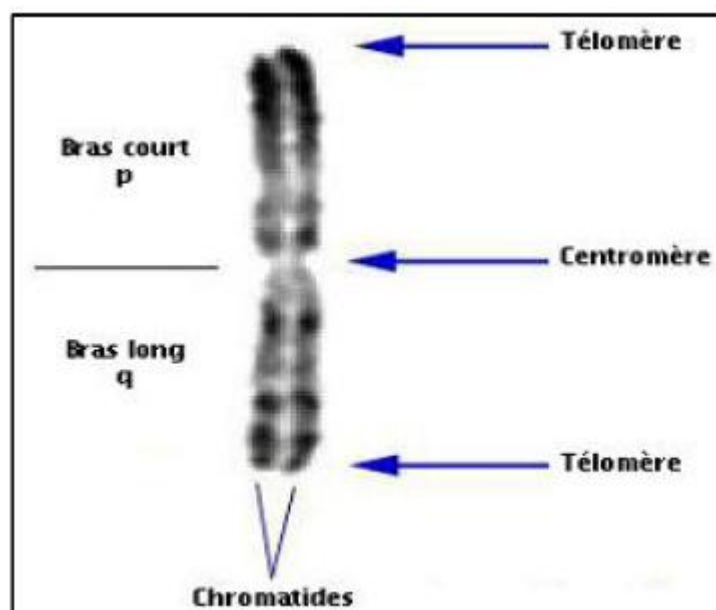


Figure 1 : Structure du chromosome métaphasique.

En fonction de la taille respective des bras courts et longs, on reconnaît trois groupes morphologiques de chromosomes :

- **Les chromosomes métacentriques**, dont les bras courts et longs sont de taille semblable. 5.

Exemples : chromosome 1, 2, 3, 16, 19, 20, X.

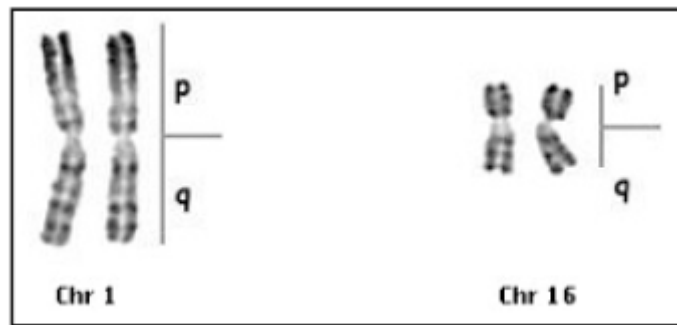


Figure 2 : Structure des chromosomes métacentrique 1 et 16.

- **Les chromosomes submétacentriques**, dont les bras courts sont franchement plus courts que les bras longs.

Exemples : chromosomes 4, 5, 6 à 12, 17, 18, Y.

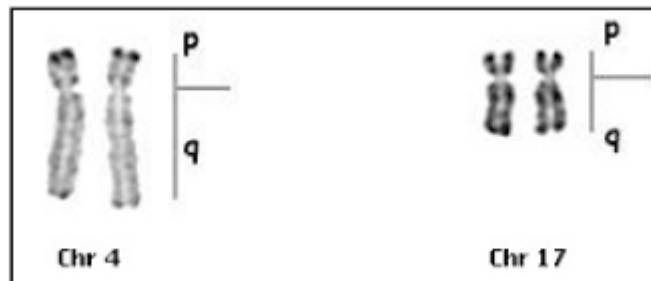


Figure 3 : Structure des chromosomes submétacentriques 4 et 17.

- **Les chromosomes acrocentriques**, dont le bras court est peu ou pas visible. La particularité essentielle de ce groupe de chromosomes est qu'ils hébergent les mêmes gènes sur leur bras courts. Il s'agit des gènes responsables de la synthèse des ARN ribosomiques.

Exemple : chromosome 13, 14, 15, 21, 22 [10].



Figure 4 : Structure des chromosomes acrocentriques 13 et 22.

2. Critères de classement de chromosomes : [11]

Plusieurs critères vont permettre de reconnaître et de classer les chromosomes :

- **la taille**, par convention, les chromosomes sont classés du plus grand au plus petit.
- **l'index centromérique (IC)**, c'est-à-dire le rapport entre la taille du bras court et la taille du chromosome ($p/p+q$).

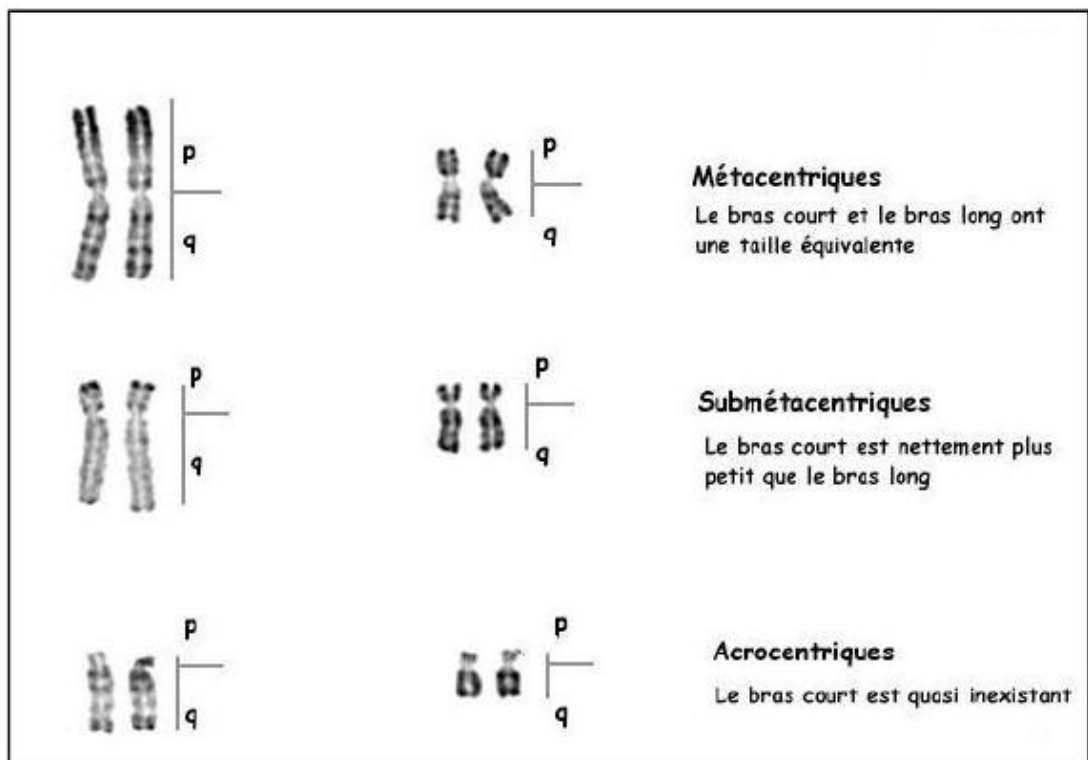


Figure 5 : Morphologie des chromosomes en fonction de l'index centromérique.

En fonction de la taille et de la position du centromère, les chromosomes sont classés en 7 groupes :

- **le groupe A** : les grands médians et submédians 1, 2,3.
- **le groupe B** : les grands distaux 4,5.
- **le groupe C** : les médians et submédians moyens 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 et X.
- **le groupe D** : les grands acrocentriques 13, 14, et 15.
- **le groupe E** : les petits submédians 16, 17, et 18.
- **le groupe F** : les petits médians 19, 20.
- **le groupe G** : les petits acrocentriques 21, 22 et Y.

Un caryotype standard a une résolution de 300 à 550 bandes.

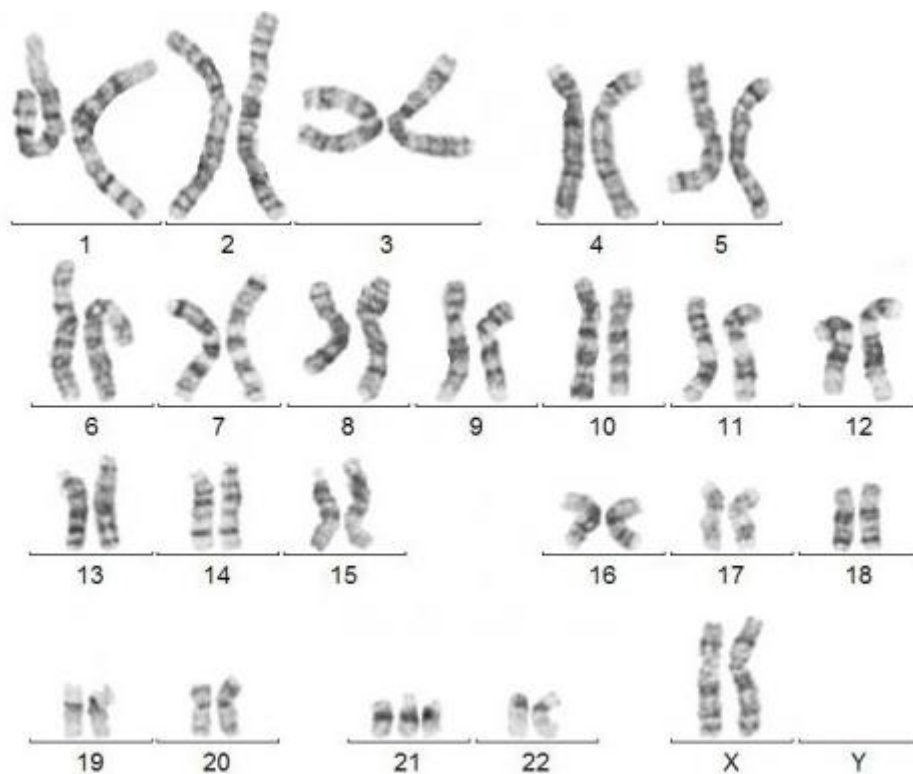


Figure 6 : Exemple de cas de trisomie 21 en bandes G.

Certaines techniques dites de haute résolution permettent d'augmenter le nombre de bandes visualisées en bloquant les chromosomes au tout début de leur condensation (en pro métaphase) : on peut ainsi obtenir 800 ou même 1000 bandes par lot haploïde.

3. Nomenclature :

La formule chromosomique normale de l'homme : 46,XY et celle de la femme : 46,XX.

Chaque bras chromosomique est divisé en régions numérotées de 1 à 3, chaque région est divisée en bandes numérotées, et certaines bandes en sous-bandes.

Donc pour la précision d'une zone sur un chromosome, on utilise : le numéro du chromosome, bras court ou bras long, région, bande, sous bande.

Exemple : Xq_{27.3} : bras long du chromosome X, région 2 bande 7 et sous bande 3 [11].

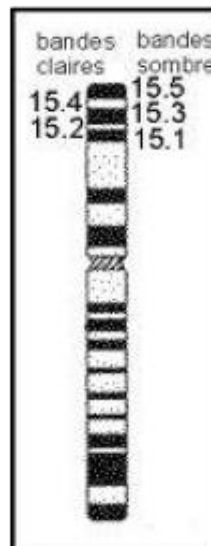


Figure 7 : Banding du chromosome 11.

III. Indications du caryotype métaphasique : [12,13]

1. En période néonatale : diagnostic anténatal

- Antécédents d'anomalies chromosomiques.
- Anomalie chromosomique de structure équilibrée chez un parent.
- Age maternel avancé.
- Signes d'appel échographiques.
- Risque élevé aux tests sériques.
- Diagnostic du sexe dans les maladies récessives liées à l'X.
- Instabilité chromosomique.

2. Le nouveau-né et l'enfant :

- Ambiguïté sexuelle
- Polymalformations
- Retard psychomoteur
- Dysmorphie (surtout avec retard mental)
- Retard de croissance chez une fille
- Impubérisme
- Maladie cassantes
- Leucémies

3. L'adulte :

- Aménorrhée, anomalies du spermogramme
- Hypogonadisme d'origine basse
- Maladie abortive
- Leucémies
- Bilan d'une procréation médicalement assistée PMA

IV. Les anomalies chromosomiques :

On appelle anomalie chromosomique tout remaniement du nombre ou de la structure des chromosomes.

Ces remaniements peuvent s'observer de manière :

Constitutionnelle : l'anomalie chromosomique touche tous les organes et les tissus de l'individu. L'accident chromosomique existait déjà chez l'embryon ; il s'est produit avant la fécondation, dans l'un des gamètes, ou peu après, dans une des cellules du zygote [13,14].

Acquise : un ou plusieurs organes sont touchés, les autres organes sont normaux. L'accident chromosomique s'est produit au cours de la vie de l'individu.

Les anomalies peuvent être **homogènes** quand toutes les cellules examinées portent l'anomalie de façon générale. Cette dernière se produit par une mal ségrégation méiotique (non disjonction). Elle peut être donc à l'origine des anomalies constitutionnelles ou d'un clone cellulaire.

Les anomalies peuvent être **mosaïque** : quand un individu est porteur de 2 à plusieurs formules chromosomiques, ces anomalies résultent d'un accident post-zygotique.

Leurs conséquences sont variables en fonction du remaniement considéré. En règle générale, les remaniements dits **équilibrés** (c'est-à-dire sans perte ni gain de matériel génétique) n'ont habituellement pas de conséquence pour le sujet porteur alors que les remaniements **déséquilibrés** se traduisent par des manifestations cliniques d'autant plus graves que la perte ou le gain de matériel est plus important.

1. Incidence :

Les anomalies chromosomiques sont très fréquentes et surviennent chez environ 1 à 2% des naissances vivantes, 5% des mortinaissances et 2/3 des pertes fœtales précoces au 1^{er} trimestre de la grossesse. Les anomalies chromosomiques sont plus fréquentes chez les personnes avec déficience intellectuelle et jouent un rôle important dans le développement de certaines néoplasies [11].

Dans les hémopathies malignes on décrit des anomalies dans :

- La leucémie myéloïde chronique : 95%
- La leucémie aigue lymphoïde : 70 à 80%
- La leucémie aigue myéloïde : 50%

2. Anomalies de nombre :

2.1. L'aneuploïdie :

Une cellule aneuploïde est une cellule qui possède un nombre anormal de chromosomes par perte d'un chromosome entier ou présence d'un ou plusieurs chromosomes surnuméraires [12].

Elles résultent d'une mauvaise ségrégation des chromosomes au cours de la division cellulaire, les deux chromosomes d'une même paire migrant tous les deux vers la même cellule fille. On obtient une cellule fille avec trois copies du même chromosome (soit 47 chromosomes) et une deuxième cellule fille avec une seule copie (soit 45 chromosomes).

Ces malségrégations peuvent s'observer aussi bien au cours de la mitose de l'une des deux divisions de la méiose.

Après fécondation :

- Les gamètes possédant un autosome en excès produisent un zygote trisomique : de nombreuses **trisomies** ne sont pas viables et involuent très précocement, ou sous forme de fausses couches spontanées. D'autres sont plus ou moins viables : trisomie 21, 13, 18, et 8.
- Les gamètes nullosomiques produisent des monosomies. Les monosomies, bien que produites en nombre théoriquement égal aux trisomies, subissent une élimination précoce encore plus stricte.
- Pour les gonosomes, la viabilité des concepts déséquilibrés est plus grande, et le phénomène de non disjonction apparaît alors ; dans la grande variété de ses conséquences : trisomie X et Y, monosomie X, tétra et pentasomie Y sont viables.

Les malségrégations méiotiques sont habituellement accidentelles, mais elles sont favorisées par l'accroissement de l'âge maternel et par l'existence de certains remaniements chromosomiques chez l'un des parents [14].

2.2. La polyploïdie :

Une cellule polyploïde renferme un multiple de lots haploïdes de chromosomes.

Ces accidents surviennent en général lors de la fécondation plus rarement lors de la gamétogénèse, ils sont donc banals et sont estimés à 2-3% des œufs fécondés [13].

Nomenclature :

Selon la nomenclature de l'ISCN (conférence de Denver 1960) [11], pour le caryotype anormal, on indique successivement :

- Le nombre total de chromosomes (autosomes et gonosomes ou sexuels)
- Une virgule
- Les chromosomes sexuels
- Une virgule
- Le signe + pour le chromosome surnuméraire, ou le signe – pour le chromosome manquant
- Et enfin, le numéro du chromosome surnuméraire ou manquant

Exemple : trisomie 21 chez une fille s'écrit : (47,XX,+21) et la monosomie 21 chez un garçon s'écrit : (45,XY,-21).

Quand il s'agit d'une aberration portant sur les chromosomes sexuels, on indique :

- Le nombre total de chromosomes (autosomes et gonosomes ou sexuels)
- Une virgule
- Les chromosomes sexuels

Exemple : monosomie X (Syndrome de Turner) s'écrit : (45,X) et le Syndrome de Klinefelter (47,XXY).

Pour la **polyploïdie**, on indique :

- Le nombre total de chromosomes (autosomes et gonosomes ou sexuels)
- Une virgule

- Les chromosomes sexuels

Exemple : triploïdie (69,XXY) ou (69,XXX) ... tétraploïdie (92,XXXXY) ou (92,XXXX)...

Pour la **mosaïque** on indique les différentes populations cellulaires séparées par (/).

Exemple : (45,X/46,XX) ; (45,X/46,XX/47,XXX) soit (mos45,X/46,XX/47,XXX)...

3. Anomalies de structure :

Les anomalies de structures sont le résultat de cassures des chromosomes durant la méiose suivies de recollement anormal. Ces anomalies sont aléatoires mais il existe des sites préférentiels (anomalies récurrentes).

Une délétion, une duplication ou la formation d'un isochromosome se traduiront par un phénotype anormal, il s'agit d'anomalies déséquilibrées tandis que l'insertion, l'inversion, ainsi que la translocation peuvent être équilibrées.

Ces réarrangements peuvent porter sur un seul ou plusieurs chromosomes et peuvent être transmis (anomalie familiale) ou de novo [15].

3.1. Aberrations portant sur un seul chromosome :

a. Délétion :

Une délétion résulte d'une cassure chromosomique avec perte du segment distal (délétion terminale) ou de deux cassures sur le même bras avec perte du segment intercalaire (délétion interstitielle ou intercalaire).

Une délétion est une anomalie déséquilibrée qui entraîne une « monosomie partielle » par perte des gènes portés sur le segment délété.

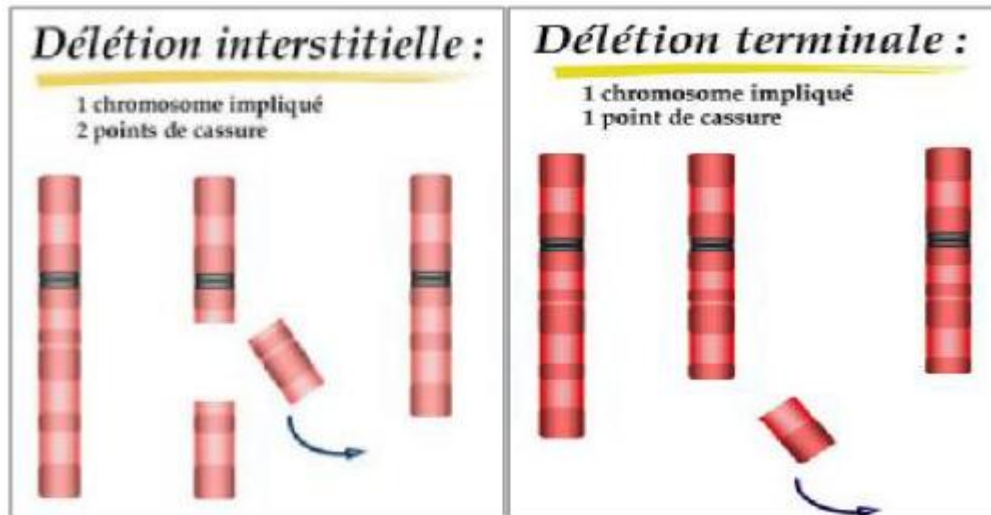


Figure 9 : Types de délétions.

Selon l'ISCN, la délétion est noté del, suivi du numéro du chromosome dans une première parenthèse, suivi dans une deuxième parenthèse des 2 points de cassure indiquant la région délétée (délétion interstitielle). Dans le cas où la délétion semble terminale, un seul point de cassure est noté.

Cas particuliers : les microdélétions

Il s'agit, comme leur nom le suggère, d'une catégorie particulière de délétions de toute petite taille dont la caractéristique principale est de ne pas être visible sur le caryotype standard [16].

Ces pertes ne sont dépistées qu'avec les techniques de haute résolution ou actuellement par FISH avec des sondes moléculaires spécifiques. Cette dernière approche est à la fois plus sensible et plus spécifique que le caryotype haute résolution, mais elle n'est applicable que quand la clinique est suffisamment évocatrice de tel ou tel syndrome pour orienter le choix de la région chromosomique à explorer et donc de la sonde à utiliser [12].

b. Inversion :

Une inversion résulte de 2 cassures sur un même chromosome suivi de recollement après inversion du segment intermédiaire.

L'inversion est paracentrique si les points de cassure sont localisés sur un même bras ; et elle est péricentrique si les points de cassure sont localisés de part et d'autre du centromère.

L'inversion est une anomalie équilibrée mais entraîne des difficultés d'appariement lors de la méiose [13].

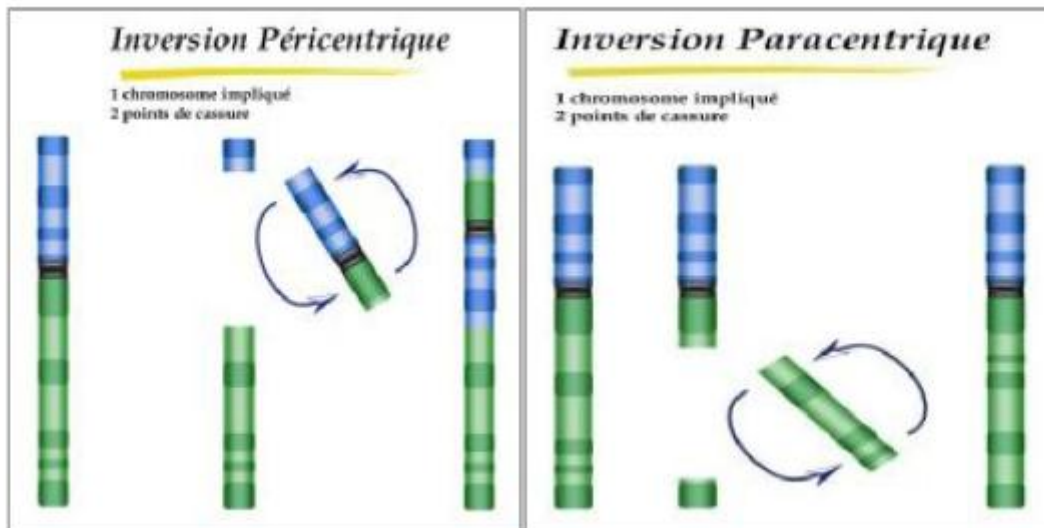


Figure 10 : Types d'inversion.

Selon l'ISCN [11], l'inversion est notée inv, suivi du numéro du chromosome dans une parenthèse, suivi d'une autre parenthèse indiquant les points de cassure.

Exemple : inv (9) (p11q13).

c. Duplication :

Une duplication se définit comme la répétition une ou deux fois d'un segment de chromosome. Le segment dupliqué peut-être : dans la même orientation que le segment d'origine, c'est une duplication directe « en tandem » ou inversé à 180° par rapport au segment d'origine, c'est une duplication indirecte « en miroir ».

La duplication est une anomalie chromosomique déséquilibrée [12].

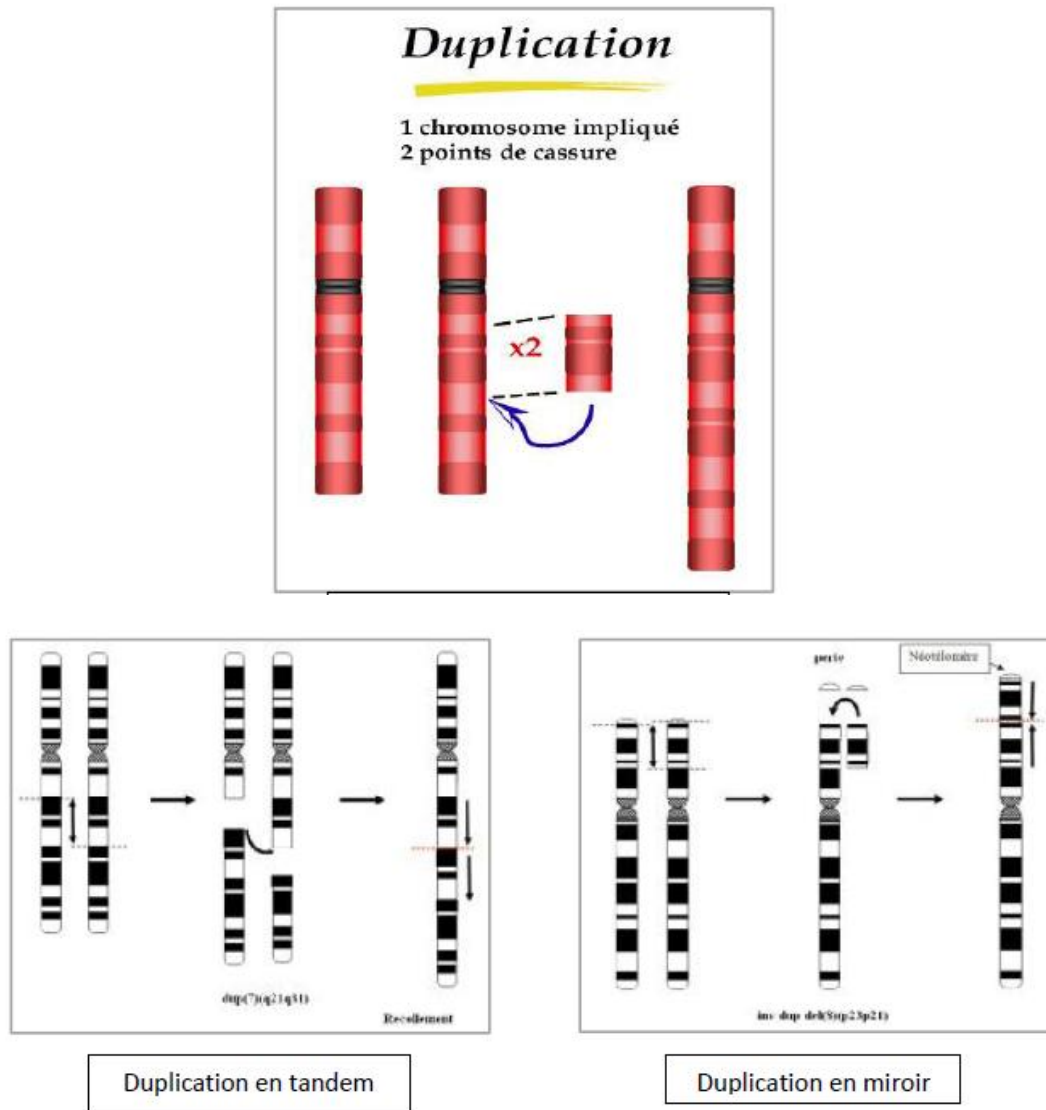


Figure 11 : Mécanisme et types de duplication.

Selon l'ISCN, une duplication est notée dup, suivi du numéro du chromosome dans une première parenthèse, suivi dans une deuxième parenthèse des 2 points de cassure indiquant la région dupliquée.

d. Isochromosome :

Un isochromosome est un chromosome anormal, formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras.

Ce réarrangement sur le chromosome X s'écrit comme tel : i(Xq).

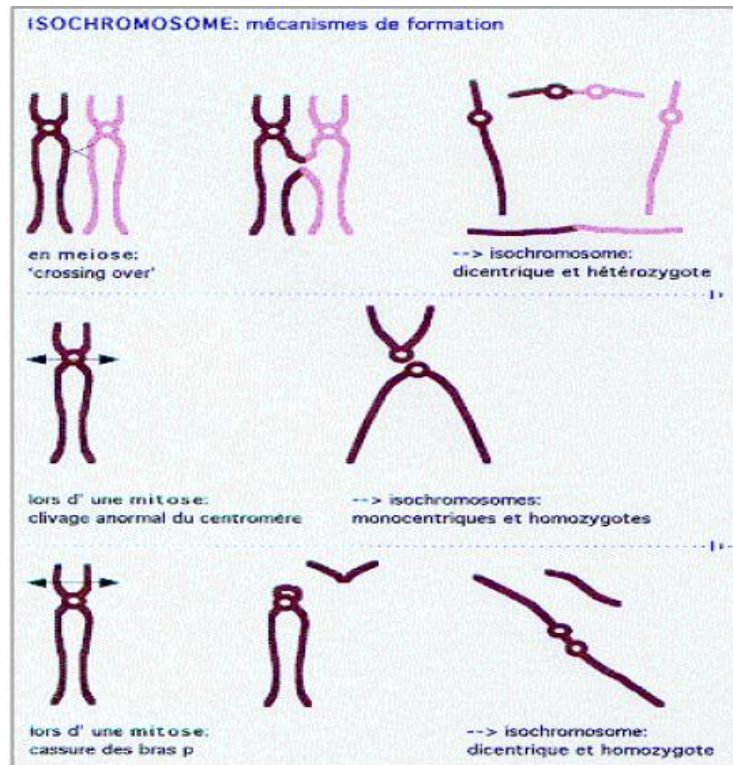


Figure 12 : Mécanisme de formation de l'isochrome.

e. Chromosome en anneau :

Un chromosome en anneau correspond à des délétions plus ou moins étendues (souvent peu importantes) aux deux extrémités d'un chromosome et recollement du segment intermédiaire (par absence de télomères), ce qui aboutit à une structure annulaire.

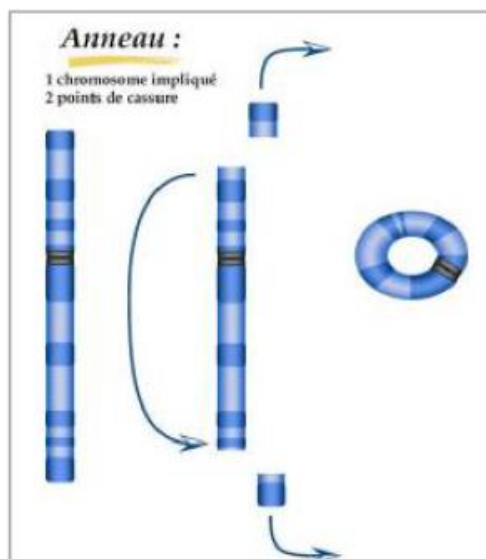


Figure 13 : Mécanisme du chromosome en anneau.

Un anneau est une anomalie déséquilibrée. L'anneau du 13 est celui qui est le plus fréquemment rencontré [13].

Selon l'ISCN, l'anneau chromosomique est noté r (ring), suivi du numéro du chromosome dans une parenthèse, suivi éventuellement d'une deuxième parenthèse indiquant les points de cassure, si ceux-ci sont localisables.

Exemple : r(13)(p12q33).

f. Marqueur chromosomique :

Il s'agit d'un élément chromosomique surnuméraire non reconnaissable. Il dérive souvent des chromosomes acrocentriques et en particulier le 15. Ses conséquences phénotypiques dépendent de son origine et de sa constitution génique [13].

Selon l'ISCN, le marqueur chromosomique est noté mar.

Exemple : 47,XY,+mar.

3.2. Aberrations portant sur deux chromosomes : les translocations

C'est la transposition d'un fragment chromosomique sur un autre chromosome suite à une cassure chromosomique.

Il s'agit d'une anomalie le plus souvent équilibrée impliquant souvent deux chromosomes mais parfois complexe avec un risque de déséquilibre chez la descendance.

En présence de deux points de cassures : translocation réciproque ou robertsonienne, et en présence de trois points de cassures : insertion interchromosomique [10].

a. Translocation réciproque :

Il s'agit d'un échange de matériel entre deux chromosomes non homologues après cassure sur chacun des chromosomes impliqués.

Dans la majorité des cas, une translocation réciproque est apparemment équilibrée et l'individu est phénotypiquement normal. Mais, si cet échange s'accompagne d'une perte de matériel génétique, elle est déséquilibrée.

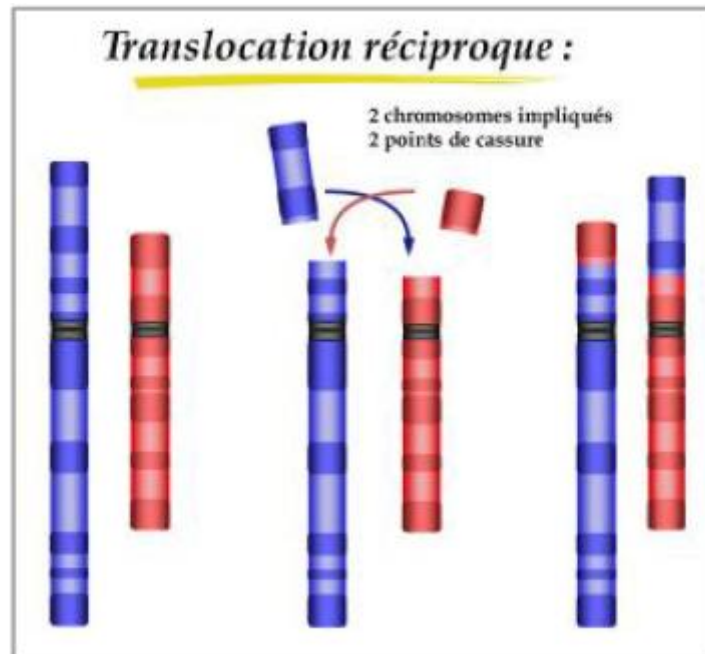


Figure 14 : Mécanisme de translocation réciproque.

Selon l'ISCN, cette anomalie est notée t, suivi d'une parenthèse indiquant les numéros des 2 chromosomes impliqués, séparés d'un point virgule ; une deuxième parenthèse indique les points de cassure sur chacun des 2 chromosomes.

Exemple : 46,XY, t(2 ;6)(p13 ;q32).

Les translocations réciproques sont responsables d'anomalie de la reproduction, de stérilité, de fausses couches à répétition ou la naissance d'un enfant polymalformé car les translocations empêchent le déroulement normal de la méiose [16].

Au moment de la méiose, lors de l'appariement des chromosomes, les chromosomes transloqués vont former un tétravalent ce qui entraîne des difficultés de ségrégation.

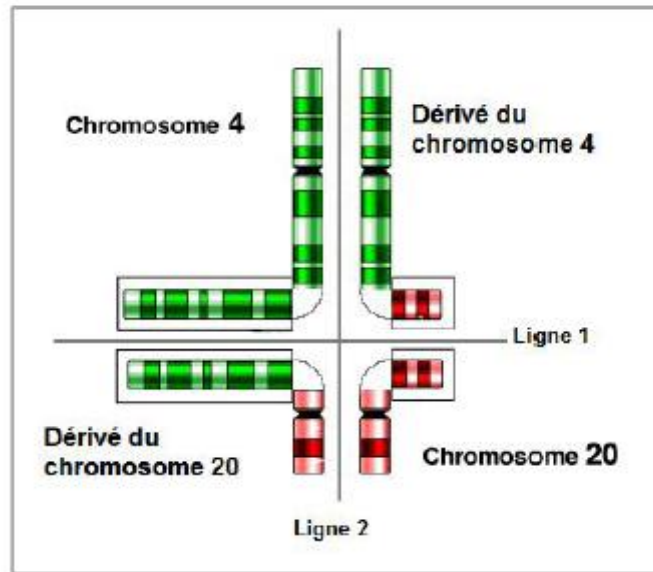


Figure 15 : Exemple de tétravalent.

b. Translocation robertsonienne :

Translocation impliquant deux chromosomes acrocentriques (chromosomes 13, 14, 15, 21 et 22) dont le bras court de très petite taille ne code que pour des gènes répétés.

La translocation consiste en une fusion des chromosomes avec perte des bras courts, sans aucune conséquence clinique directe pour le sujet porteur.

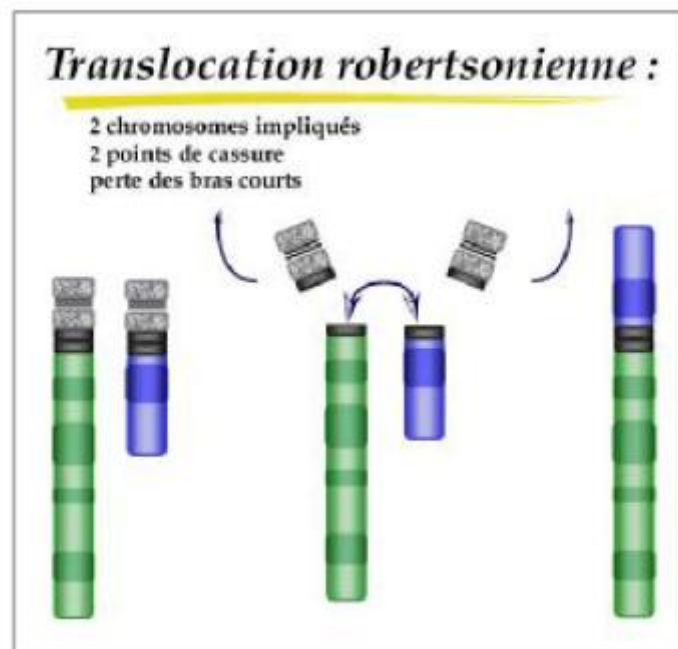


Figure 16 : translocation robertsonienne.

Les deux chromosomes impliqués :

- Soit ils fusionnent par leurs centromères (fusion centromérique) formant un chromosome monocentrique [17].
- Soit par cassures dans les régions juxtacentriques des bras courts, puis fusion entre ces deux bras courts donnant ainsi un chromosome dicentrique (95% des cas).

Les fusions centriques représentent l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans la population humaine. La plus fréquente est la t(14q21q). Cette anomalie aboutit à des gamètes déséquilibrés avec des zygotes monosomiques ou trisomiques (en effet ce type de translocation est responsable des formes familiales de la trisomie 13 et 21) [12,13].

Selon l'ISCN, elle est notée t, suivi d'une parenthèse indiquant le numéro de chaque chromosome suivi de la notation q.

Exemple : 45,XX,t(14q21q).

c. Insertion :

Il s'agit d'un cas particulier de translocation avec transfert d'un segment chromosomique intercalaire à l'intérieur d'un autre chromosome.

Cette anomalie nécessite trois points de cassure : l'un sur le chromosome receveur et les deux autres sur le chromosome donneur, libérant ainsi le fragment intercalaire [18].

Le chromosome donneur peut être aussi le chromosome receveur, dans ce cas là, il s'agit du déplacement d'un fragment chromosomique d'un site à un autre sur le même chromosome.

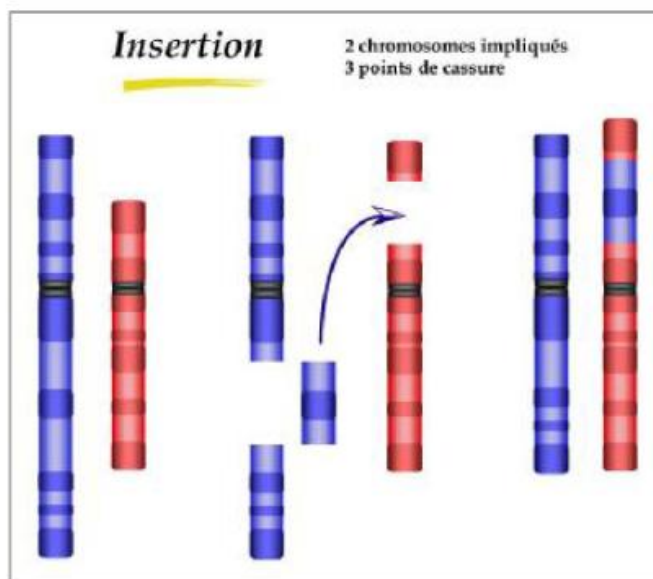


Figure 17 : Mécanisme d'une insertion.

Selon l'ISCN, une insertion est notée ins, suivi d'une parenthèse indiquant le numéro du chromosome qui reçoit l'insertion, [11,13].

Exemple : ins(2)(p13q31q34)

3.3. Anomalies particulières :

a. Sites fragiles : [19]

C'est une zone de fragilité constitutionnelle (cassure ou lacune) localisée sur un chromosome donné. Il se transmet comme un caractère dominant avec pénétrance variable [20].

Pour le mettre en évidence, il faut des techniques spéciales de culture sans acide folique [10,21].

L'anomalie la plus connue est la fragilité du site q_{27.3} sur le chromosome X responsable du syndrome de l'X fragile, une des causes majeures du retard mental chez le garçon et qui peut toucher également toute la famille [22 ,23].

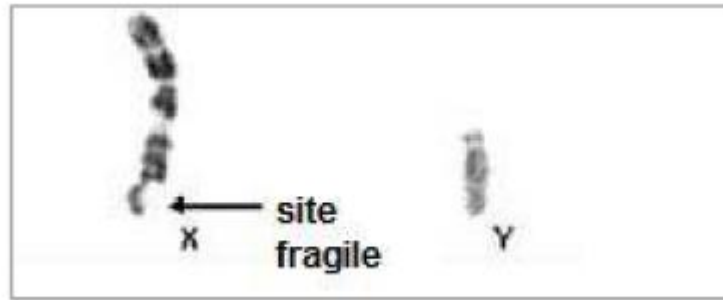


Figure 18 : Exemple d'un site fragile sur le chromosome X.

b. Disomie uniparentale (DUP) :

Présence de deux allèles identiques homologues provenant du même parent voire de deux chromosomes entiers [24,25].

Une DUP peut être observée pour presque toutes les paires chromosomiques, mais seules certaines disomies sont associées à des manifestations cliniques en révélant une maladie récessive rare (cas d'isodisomie) ou une pathologie liée à l'empreinte parentale (Syndrome de Prader-Willi/Angelman) [26].

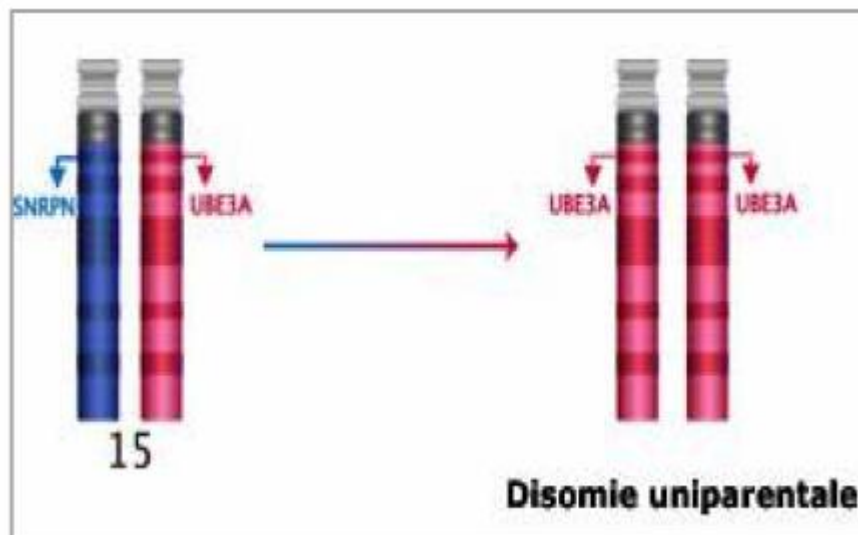


Figure 19 : Exemple d'une disomie uniparentale.

c. Fragments minus ; HSR :

Fragments minus (notés DM : double minute) ; très petit(s) supplémentaires (s), souvent par 2, acentriques, généralement très nombreux.

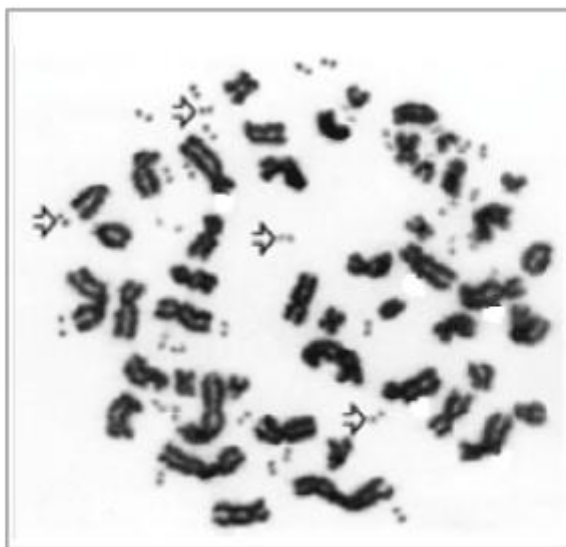


Figure 20 : Plusieurs doubles minute sur mitose.

HSR : noté ainsi pour « homogeneously staining region » : région de coloration homogène

Expérimentalement, les HSR peuvent se rencontrer après une exposition chronique à certains toxiques.

DM et HSR sont des éléments hautement corrélés à la présence d'une amplification génique importante. On les rencontre lors des processus malins, en particulier en cas de tumeur solide [10,12].

d. polymorphisme chromosomique :

Correspondant à de l'hétérochromatine constitutive et il est sans conséquence phénotypique.

La transmission est familiale comme un trait autosomique dominant. Les plus connus sont :

- l'inversion péricentrique du chromosome 9
- la longueur de bras long du chromosome Y
- la longueur et la morphologie des bras courts des chromosomes acrocentriques
- taille de la constriction secondaire des chromosomes 1, 9 et 16 [12,13].

V. Instabilité chromosomique : maladies cassantes :

1. Anémie de Fanconi (AF) :

L'hypersensibilité cellulaire aux agents pontant l'ADN est à la base du diagnostic biologique et le test de cassures chromosomiques reste indispensable pour affirmer un diagnostic de l'AF [27].

On recherche l'existence de cassures chromosomiques spontanées et, surtout, l'augmentation du nombre de ces cassures après exposition à un agent dit « cassant » : caryolysine, cyclophosphamide...

Certaines figures chromosomiques, dont l'apparition est secondaire aux cassures : figures tri-radiales et tétra-radiales, sont aussi caractéristiques pour le cytogénéticien.

De façon rare, ce test de cassure peut être normal dans le sang du fait d'une réversion génétique (mosaïcisme somatique). Plus récemment un nouveau test diagnostique, dont la mise au point a été possible grâce à la compréhension de la voie Fanconi, a montré son intérêt : le test FancD2. Il se fait sur les lymphocytes du sang mais aussi sur les fibroblastes obtenus après biopsie de peau ; cette dernière approche permet le diagnostic des formes avec réversion génétique [28].

2. Syndrome de Bloom :

Le syndrome de Bloom se caractérise par un retard de croissance pré et post-natal ainsi que par des érythèmes survenant le plus souvent au visage lors de l'exposition au soleil. Le diabète et les infections pulmonaires ou articulaires sont fréquents. Les garçons sont infertiles et les filles présentent une ménopause précoce. Des troubles de l'apprentissage sont habituels. Les individus atteints de ce syndrome ont une incidence de cancer très élevée ce qui constitue la principale cause de mortalité. Ces cancers surviennent précocement.

Le diagnostic est posé par l'identification d'une augmentation du taux d'échange entre les chromatides sœurs en comparaison avec des cellules

normales lors de l'exposition à la bromodésoxyuridine. Cette anomalie ne survient que chez les individus porteurs du syndrome de Bloom et constitue l'unique moyen d'en faire le diagnostic [12,14].

3. Syndrome de Bloom- Ataxie Télangiectasie :

Elle se caractérise par une ataxie cérébelleuse progressive survenant entre un et quatre ans, une apraxie oculomotrice, des infections fréquentes secondaires à un déficit immunitaire surtout humoral, une chorée-athétose, des télangiectasies apparaissant tardivement mais surtout évidentes au niveau de la conjonctive et une augmentation du risque de cancer, surtout de leucémie et de lymphome.

Le diagnostic de cette maladie est facile en raison d'une augmentation quasi systématique de l'alpha-foetoprotéine au-dessus de 10ng/ml (ainsi qu'un déficit en IgA et E).

La cytogénétique de l'ataxie télangiectasie est absolument caractéristique de cette maladie avec de nombreuses cassures chromosomiques équilibrées et deux tiers de ces remaniements n'impliquent que les chromosomes 7 et/ou 14 [29].

L'analyse des résultats

Le caryotype standard permet d'identifier différents types d'anomalies. La principale limite du caryotype est son niveau de résolution qui ne dépasse pas 5-10 millions de paires de bases (Mb). Les techniques de cytogénétique, qui sont apparues à partir des années 90, combinent les techniques de génétique chromosomique et de génétique moléculaire et permettent d'identifier des anomalies chromosomiques de plus petite taille.

Dans ce qui suit, nous allons discuter les indications et les résultats du caryotype en comparaison avec les données de la littérature.

I. Répartition des patients selon l'âge et le sexe :

Dans cette série, nous avons réparti nos patients en tranches d'âge croissantes. Concernant l'âge au moment de la consultation, nous constatons que 38% de nos patients ont moins de 5 ans, et en définitive plus de 50% des patients ont entre 1 et 15 ans.

Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature, puisque le caryotype est avant tout un examen fait chez l'enfant, dans le cadre d'un syndrome dysmorphique, un retard mental ou psychomoteur, un retard pubertaire et pour des problèmes de différenciation sexuelle. Ces patients sont donc adressés surtout par les services de pédiatries [14].

Chez l'adulte et l'adolescent, les problèmes de fertilité et de puberté constituent essentiellement le motif de consultation le plus fréquent. Leur âge réalise le deuxième pic d'une importance plus réduite et correspond à des patients au début ou en pleine période génitale, dont l'âge est compris entre 16 et 45 ans. Ce lot représente la seconde moitié (environ 45%).

Au-delà de 45 ans, les demandes de caryotype sont très réduites (1,3%), elles concernent en particulier la recherche d'anomalies chromosomiques au cours des hémopathies malignes notamment pour les leucémies dans notre série.

Concernant la répartition selon le sexe de nos patients, nous constatons qu'ils se répartissent à égalité : les hommes représentent 48,26% versus un taux du sexe féminin de 48,21%. Il faut noter cependant que pour environ 4% le sexe est indéterminé, il s'agit dans ce cas là des enfants qui présentent des syndromes intersexués.

Nos données, aussi bien pour l'âge que pour le sexe, sont en accord avec les données bibliographiques et en particulier avec un travail fait au Centre Hospitalier Universitaire de Rennes sur 16181 caryotypes constitutionnels [30,31].

II. Répartition selon l'indication et les résultats du caryotype :

Le caryotype garde bien sa place dans le diagnostic et le suivi de nombreuses pathologies comme le montre le tableau suivant qui compare les indications entre le caryotype, l'hybridation in situ fluorescente (FISH) et l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) [14].

Période	Technique	Types d'anomalies
<i>Prénatal</i>		
Syndrome malformatif	ACPA	Déséquilibrés
Dépistage T21 > 1/250	Caryotype	Déséquilibrés
Antécédent	Caryotype et FISH	Déséquilibrés
<i>Nouveau-né</i>		
Syndrome malformatif connu (T21 par exemple)	Caryotype	Déséquilibrés
Suspicion d'un syndrome microdélétionnel	Caryotype + FISH	Déséquilibrés
Syndrome malformatif complexe	ACPA	Déséquilibrés
Ambiguïté sexuelle	Caryotype	Dysgonosomies
Mort-né	ACPA	Déséquilibrés
<i>Enfant</i>		
Déficience intellectuelle	ACPA	Déséquilibrés
Retard de croissance	Caryotype	Déséquilibrés
<i>Adolescent</i>		
Retard de croissance	Caryotype	Déséquilibrés
Retard pubertaire	Caryotype	Déséquilibrés
<i>Adulte</i>		
Anomalie chromosomique familiale	Caryotype	Équilibrés
Antécédents de morts fœtales ou de malformations récurrentes	Caryotype	Équilibrés
Antécédents de fausses couches	Caryotype	Équilibrés
Bilan d'infertilité avant PMA	Caryotype	Équilibrés
Azoospermie ou oligospermie sévère	Caryotype	Équilibrés
Aménorrhée ou ménopause précoce	Caryotype	Équilibrés
Tumeurs solides ou hémopathies	Caryotype ± ACPA	Équilibré et déséquilibré

ACPA : analyse chromosomique sur puce à ADN ; ADN : acide désoxyribonucléique ; FISH : hybridation in situ en fluorescence ; PMA : procréation médicalement assistée.

Figure 21 : Tableau des indications globales du caryotype constitutionnel. [14]

Ce tableau montre bien que les indications du caryotype constitutionnel embrassent toute une panoplie de pathologies aussi bien en prénatal chez le nouveau-né, l'enfant, l'adolescent et à l'âge adulte.

Dans notre série :

- ❖ **La trisomie 21**, constitue presque le ¼ des indications (24,47%), la plus fréquente des aberrations chromosomiques, c'est aussi le diagnostic le plus évoqué devant un syndrome dysmorphique.

La prévalence de la trisomie 21 était de 1/800 naissances dans les années 1990 ; cependant, avec les stratégies de diagnostic prénatal, cette prévalence a diminué et se situe actuellement aux alentours de 1/1100 à 1/1200 [32].

On constate que sur 282 cas de patients qui ont effectué un caryotype pour suspicion de trisomie 21, seuls 188 cas ont été confirmés, soit les 2/3 des cas, 67%, un pourcentage qui confirme la fréquence de cette aberration chromosomique.

Le plus grand pourcentage de ces patients (86,17%) présente une trisomie libre homogène, ce qui concorde avec les données de la littérature (92 à 95%) [33].

2,12% présentent une trisomie par translocation chiffre superposable aux données de la littérature (3%) également. Ces translocations apparaissent le plus souvent de novo dans 95% des cas [14,34], et se produit entre un chromosome 21 et un chromosome du groupe D, en particulier t(14q ;21q) ou t(13q ;21q) puis en dernier viennent celles entre un chromosome du groupe G t(21q ;21q) ou t(21q ;22q). Le risque pour ces cas est la récurrence dans la même famille, le caryotype parental est indispensable pour faire un conseil génétique préventif.

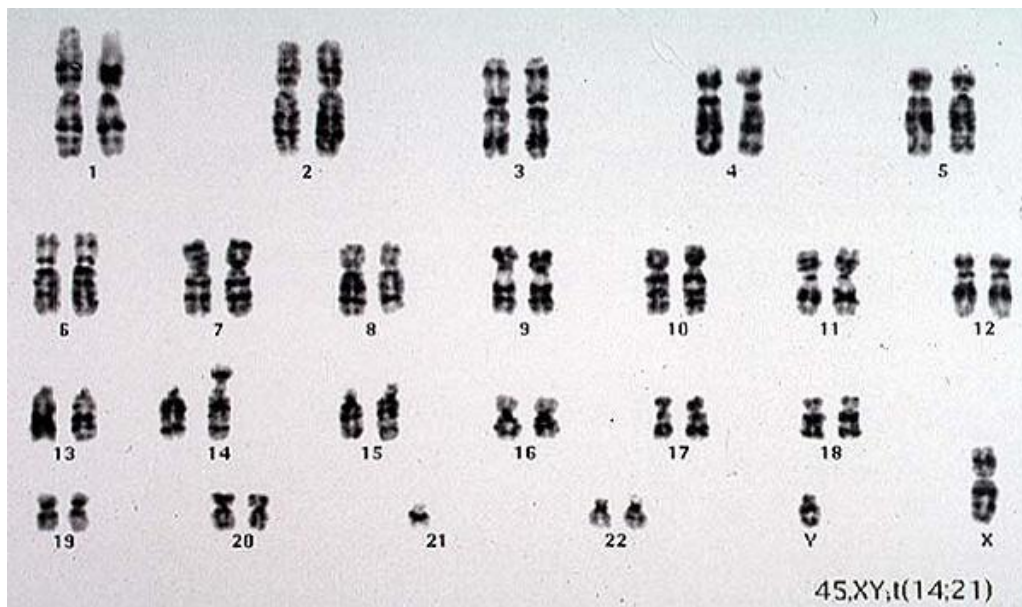


Figure 22 : Exemple de translocation (14 ;21)

Dans notre série 11,70% de nos patients trisomiques sont en mosaïque, ce chiffre dépasse de loin les estimations de la littérature (3%) [14], ceci peut

être notamment expliqué par le fait que ces sujets ont meilleur pronostic, ce qui augmente leur chance de vie et par la suite bien sûr leur diagnostic. Il serait judicieux de développer des centres de diagnostic anténatal et de débattre de l'opportunité de ces techniques dans le respect de la morale et de la religion.

Les techniques les plus récentes et non invasives de diagnostic anténatal font appel aux cellules fœtales en circulation dans le sang maternel [35].

❖ **Les problèmes de fertilité :**

Les principales indications du caryotype constitutionnel chez la femme en échec de reproduction sont : les avortements spontanés à répétition (≥ 3), l'aménorrhée primaire et l'insuffisance ovarienne précoce [36].

Le pourcentage d'anomalies chromosomiques retrouvées chez la femme est de 2% dans la littérature [37].

Dans les fausses couches spontanées, la femme est plus touchée que l'homme avec 5,21 contre 1,71% [38].

Chez les femmes, les anomalies les plus rencontrées sont des anomalies de nombre des chromosomes X, homogènes ou en mosaïque. Les autres anomalies sont des translocations réciproques des translocations robertsoniennes, des inversions et plus rarement, des marqueurs surnuméraires ou des anomalies de structure du chromosome X.

Les anomalies des gonosomes sont les principales causes chromosomiques des infertilités d'origine féminine (un tiers des cas d'aménorrhée primaire et 13% des cas d'insuffisance ovarienne précoce).

Chez l'homme, les anomalies chromosomiques constituent également une cause majeure d'infertilité masculine [39]. Ces anomalies résultent le plus souvent d'une anomalie de la ségrégation des chromosomes au cours de la méiose dont le nombre augmente avec l'âge. Elles ont pour conséquence des fausses couches spontanées plus ou moins précoces, des malformations et des retards psychomoteurs chez l'enfant.

En cytogénétique postnatale, le caryotype constitutionnel a montré une incidence 10 à 15 fois plus élevée d'anomalies chromosomiques chez les hommes infertiles que dans la population générale [39].

Dans notre série, 1/5 des patients (soit 23,17%) ont été adressés pour une aménorrhée primaire, des avortements à répétition, fausses couches ou des difficultés à concevoir.

Ces situations sont très fréquentes. Cependant, le nombre des cas pour lesquels une anomalie a été mise en évidence est faible, de l'ordre de 21,28%. Pour les $\frac{3}{4}$ restants, le caryotype est resté muet d'où la nécessité dans ces cas là, d'avoir un abord multidisciplinaire et s'adresser à des techniques moléculaires de pointe pour assoir un diagnostic génétique de certitude.

La plupart des anomalies de notre série touchent les gonosomes en accord avec la littérature, il s'agit souvent de mosaïques et d'anomalies des autosomes associées parfois. Certains cas montrent la présence du chromosome Y ce qui classe ces anomalies dans le cadre des pathologies de la différenciation sexuelle à type d'hermaphrodisme et de pseudohermaphrodisme.

Nous avons classés ces cas, précisément, dans le cadre des indications pour des problèmes de fertilité car sur le plan clinique, ces patients ne montraient aucune ambiguïté des organes génitaux externes, leur motif de consultation était des problèmes d'infertilité exclusivement.

En dehors des anomalies patentes, le caryotype constitutionnel reste en défaut, particulièrement quand il s'agit de délétions et de microdélétions que seuls FISH et la biologie moléculaire pourraient mettre en évidence.

❖ **Le syndrome polymalformatif non étiqueté :**

Les patients adressés pour ce syndrome, viennent en 3^{ème} position des indications, avec un pourcentage de 12,41%.

Il s'agit là de patients jeunes pour lesquels les symptômes cliniques n'évoquent pas un syndrome particulier. Pour ces cas, nous n'avons que 8,3%, pour lesquels nous avons une anomalie chromosomique patente. Ces anomalies sont hétérogènes avec de nombreuses mosaïques. Pour tous les autres, le caryotype était tout à fait normal, ceci n'exclut pas la présence d'anomalies caryotypiques que seules FISH et la biologie moléculaire pouvait étiqueter.

❖ **Le syndrome de Turner :**

C'est un motif assez important de consultation (11,97%) dans notre série.

Le syndrome de Turner rentre dans le cadre des hypogonadismes hypergonadotrophiques. C'est une affection génétique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X, affectant 1/2500 des nouveau-nés de sexe féminin [40]. Il associe de manière quasi constante un retard statural et une insuffisance ovarienne avec infertilité.

La formule chromosomique (45,X) n'est pas liée à l'âge maternel. Le chromosome X restant est d'origine maternelle dans 80% des cas. Dans sa forme homogène, elle est létale puisque 99% des conceptions (45,X) donnent lieu à un avortement spontané. Le taux d'avortement spontané est estimé à 65% entre 12 et 40 semaines d'aménorrhée.

Dans notre série, 45% des indications ont été faites pour retard pubertaire entre l'âge de 13 et 20 ans.

La monosomie (45,X), représente environ 50% des cas, d'autres formules telles que les mosaïques (45,X/46,XX) et les anomalies de nombre et de structure du chromosome X ou Y sont également rencontrés dans le syndrome de Turner [41].

Dans notre série, également, nous avons pratiquement 45% de formes en monosomie X et 45% en mosaïque, ce qui concorde pratiquement avec les données bibliographiques.

❖ **Le syndrome de Klinefelter :**

Il s'agit également d'un hypogonadisme hypergonadotrophique, sa prévalence se situe entre 1/600 et 1/1000 naissances de garçons.

Le chromosome X supplémentaire est dans 50% des cas d'origine maternelle et dans 50% des cas d'origine paternelle. L'âge maternel est un facteur de risque pour cette formule chromosomique.

Le risque de récurrence est inférieur à 1%. Un homme (47,XXY) quand il est fertile, ce qui est rare, ou quand on procède aux techniques de procréation assistée a un risque un peu augmenter d'avoir un enfant porteur d'une anomalie des chromosomes sexuels. Aussi le diagnostic préimplantatoire ou le diagnostic prénatal est recommandé lors d'une grossesse où le père est (47,XXY).

Les hommes atteints du syndrome de Klinefelter sont grands avec une taille finale en moyenne de 186cm contre 177 cm chez un homme 46,XY. Il peut aussi avoir une gynécomastie et de façon générale, le développement intellectuel est normal.

Dans 90% des cas, le caryotype est (47,XXY) homogène (c'est le syndrome de Klinefelter classique). Dans environ 10% des cas, on observe une variante chromosomique, les plus fréquentes sont les mosaïques avec un meilleur pronostic. La présence de plus de 2 X est responsable de déficit mental avéré [42].

Dans notre série, tous les patients portaient la formule classique (47,XXY).

Grâce aux techniques de procréation assistée, on peut réaliser des fécondations par injection intra-cytoplasmique de sperme pour des patients klinefelteriens qui peuvent être couronnés d'un succès.

❖ **L'ambiguïté sexuelle :**

Elle représente une entité pathologique qui se manifeste par l'indifférenciation des organes génitaux externes (OGE). Ces derniers

sont, le facteur déterminant du sexe du nouveau-né qui sera déclaré garçon ou fille selon la nature de ses OGE [44,45].

La différenciation des organes sexuels est sous la dépendance des chromosomes sexuels (chromosomes X et Y chez l'homme, 2 chromosomes X chez la femme).

Le diagnostic d'ambiguïté sexuelle est en règle générale un diagnostic d'urgence porté en période néo-natale.

Dans notre série, pour 61,77%, le caryotype est resté muet bien que les patients présentaient des anomalies de la différenciation sexuelle et avaient besoin d'être orientés sur leur situation quant au sexe génétique.

Pour les autres 38,23%, nous avons un sexe génétique discordant avec le sexe clinique, ces patients se répartissent comme suit :

- 19 cas de sexe masculin déclaré mais avec un sexe génétique opposé (46,XX).
- 23 cas de sexe féminin déclaré mais avec un sexe génétique opposé (46,XY).
- Tous les autres cas sont sous forme de mosaïque et donc la décision du choix du sexe devient très compliquée.

De manière générale, toute ambiguïté sexuelle requiert une prise en charge rigoureuse et multidisciplinaire avec nécessairement et en première intention l'analyse cytogénétique qui reste l'examen clé pour éviter la mise en route d'explorations inutiles et parfois traumatisantes [46,47].

Les explorations par cytogénétique moléculaire et par les techniques de biologie moléculaire sont d'une importance capitale dans les cas de discordance entre le sexe civil et génétique, dans les cas mosaïques et surtout pour ceux pour lesquels le caryotype est resté tout à fait muet [48].

❖ **Le retard mental :**

Il peut être isolé ou syndromique, touche 2 à 3% de la population générale. Les anomalies chromosomiques constituent l'une des causes les plus fréquentes. Les patients, mais souffre d'une résolution limitée [49].

Récemment, le développement de nouveaux outils de cytogénétique moléculaire permet de détecter des anomalies de plus en plus petites et ainsi d'augmenter le taux de détection de 15 à 20%. Ces anomalies sont des microremaniements à types de délétions, microdélétions, duplications et microduplications [50].

Le décryptage des bases moléculaires, cytogénétiques ou métaboliques de ces retards mentaux montre que près de la moitié ont une origine génétique. Un diagnostic précis peut permettre d'affiner la prise en charge et de préciser le pronostic. Par ailleurs, les outils moléculaires et cytogénétiques permettront d'aider le conseil génétique qui vise à déterminer les risques de récurrence dans la famille [51].

La trisomie 21 est bien entendu la première cause chromosomique de déficit mental.

Sur le plan moléculaire, la fragilité de l'X est la cause prédominante dans ce type de pathologies. C'est une génopathie héréditaire, dont le symptôme principal est le déficit intellectuel (DI), en rapport avec une fragilité de l'extrémité du chromosome X en Xq_{27.3} [52]. C'est un type de mutations dynamiques ou instables qui est en rapport avec une expansion de triplets CGG (Cytosine-Guanine-Guanine) au niveau d'un gène dénommé FMR1 (Fragile Mental Retardation 1) [53,54]. Cette mutation entraîne le silençage du gène ce qui a pour conséquence l'absence de la protéine correspondante la FMRP (Fragile Mental Retardation Protein) entraînant l'altération du développement dendritique et synaptique [55].

Dans notre série, sur 93 cas adressés pour caryotype, nous n'avons pas pu mettre en évidence des anomalies pouvant expliquer ce déficit mental sur

le plan cytogénétique. En dehors d'un seul cas, chez qui, nous avons suspectés la présence d'une fragilité du bras long du chromosome X.

Il ressort de l'analyse de notre série que le caryotype standard montre ses faiblesses pour faire le diagnostic des anomalies chromosomiques cryptiques dans le cadre du déficit mental.

❖ **Les anomalies chromosomiques dans les hémopathies malignes et les tumeurs solides :**

En ce qui les concerne, la cytogénétique a clairement établi le rôle clé que jouent les réarrangements chromosomiques dans l'initiation et la progression néoplasique. Les méthodes d'investigation ont considérablement évolué depuis l'analyse par bandes de la morphologie des chromosomes. En plus de ses contributions à la description, au pronostic et à la compréhension de l'oncogenèse et de la progression tumorale, la cytogénomique fournit les informations nécessaires à l'utilisation rationnelle de nouvelles thérapies ciblées [56,57].

❖ **La leucémie myéloïde chronique (LMC) :**

Dans notre série, nous avons été sollicités pour la recherche du chromosome de Philadelphie dans le cadre de cette dernière.

La LMC est la plus fréquente des hémopathies malignes chez l'adulte. Elle est caractérisée par la présence de chromosome Philadelphie, qui est un chromosome 22 raccourci et délété avec translocation et échange chromosomique avec le chromosome 9, t(22,9).

Nous avons recherché le chromosome Philadelphie sur un prélèvement sanguin. La technique la plus adéquate est la recherche sur un prélèvement de moelle sanguine. Malheureusement, notre recherche n'a pas abouti et donc sur les 12 cas, nous ne rapportons aucune anomalie.

Les techniques cytogénétiques restent donc en dessous des attentes dans le cadre de la recherche des anomalies chromosomiques des hémopathies malignes et des tumeurs solides.



CONCLUSION

La cytogénétique classique a apporté une aide précieuse dans la description et le diagnostic de nombreux syndromes chromosomiques. Devant l'arsenal des nouvelles techniques, elle montre ses limites et ses insuffisances. Elle reste cependant toujours d'actualité quand il s'agit de faire une analyse globale du génome et pour orienter la recherche vers une pathologie donnée avant de mettre en place des examens moléculaires plus pointus.

Sans pour autant délaisser ces techniques conventionnelles, elles s'allient actuellement avec les techniques de la biologie moléculaire pour fonder de nouvelles techniques pointues de cytogénétique moléculaire pour arriver à cerner les différentes anomalies génétiques.

Enfin, quelque soit la technique utilisée, le diagnostic à établir nécessitera toujours une approche médicale multidisciplinaire. Le patient et son entourage occupant bien entendu une place de choix aussi bien pour le diagnostic que pour les décisions thérapeutiques à prendre.



RESUME

Résumé

Titre : Aspects cytogénétiques et indications à propos d'une série de 1152 caryotypes.

Auteur : Leïla KHANFRI

Mots Clés : Caryotype - Trisomie 21- Infertilité – Retard mental – Ambiguïté sexuelle

La cytogénétique classique correspond à un ensemble de techniques biologiques qui étudient le nombre et la structure des chromosomes à la recherche d'anomalies en rapport avec diverses pathologies. Le principal inconvénient de cette technique est son niveau de résolution faible.

Nous rapportons dans cette thèse les indications et les aspects cytogénétiques d'une série de 1152 caryotypes. La moitié de nos patients ont un âge qui va de 1 à 15 ans, pour la plupart (25%) l'indication est la recherche de la trisomie 21 dans le cadre d'un syndrome dysmorphique et/ou retard mental.

Viennent ensuite les syndromes polymalformatifs non étiquetés, les autres étiologies du retard mental et les états intersexués.

Il y a égalité de demandes de caryotype pour les deux sexes, nous notons que 4% ont un sexe indéterminé. Pour l'adulte, les demandes de caryotype concernent surtout les échecs de reproduction (25%).

Concernant la trisomie 21, elle a été confirmée chez les individus suspectés (67%). Elle est libre et homogène dans 86% des cas et en mosaïque dans 11,7% des cas. On note aussi un léger excès non significatif des garçons (58%).

Les syndromes de Turner et de Klinefelter occupent des places moyennes de confirmation de diagnostic avec respectivement 44,2 et 30,8%.

Concernant les états intersexués, le caryotype a permis de confirmer un diagnostic de sexe dans 30% des cas ; dans les autres cas, il s'agissait de mosaïques difficiles à étiqueter.

Pour les retards mentaux, en dehors de la trisomie 21, le caryotype standard n'a pas pu donner d'indications sur le type d'anomalie chromosomique sous-jacente.

Cependant le caryotype garde sa place comme examen d'exploration globale du génome.

Abstract

Title : Cytogenetic aspects and indications about a series of 1152 karyotypes.

Author : Leïla KHANFRI

Key words : Karyotype - Trisomy 21- Infertility - Mental retardation - Sexual ambiguity

Classical cytogenetic is a set of biological techniques that study the number and structure of chromosomes in search of abnormalities related to various pathologies. The main disadvantage of this technique is its low resolution level.

We report in this thesis the indications and the cytogenetic aspects of a series of 1152 karyotypes. Half of our patients have an age ranging from 1 to 15 years, for most (25%) the indication is the search for trisomy 21 in the context of a dysmorphic syndrome and / or mental retardation.

Next come non-labeled polymalformative syndromes, other etiologies of mental retardation and intersex states.

There is equal karyotype demand for both sexes; we note that 4% have an indeterminate sex. For the adult, karyotype applications mainly concern reproductive failure (25%).

Trisomy 21 was confirmed in suspected individuals (67%). It is free and homogeneous in 86% of cases and mosaic in 11.7% of cases. There is also a slight, insignificant excess of boys (58%).

The Turner and Klinefelter syndromes occupy average diagnostic confirmation places with 44.2 and 30.8% respectively.

For intersex conditions, the karyotype confirmed a sex diagnosis in 30% of cases; in other cases, they were mosaics that were difficult to label.

For mental retardation, apart from trisomy 21, the standard karyotype was unable to give any indication of the type of underlying chromosomal abnormality.

However, the karyotype remains relevant as a global exploration examination of the genome.

ملخص

عنوان: مظاهر الوراثة الخلوية ومؤشرات عن سلسلة مكونة من 1152 نمط نووي.

مؤلف: ليلى خنفري

الكلمات الرئيسية: النمط النووي - تثالث الصبغي 21 - العقم - التخلف العقلي - التباس جنسي

علم الوراثة الخلوية الكلاسيكية هو عبارة عن مجموعة من التقنيات البيولوجية التي تدرس عدد وهيكل الصبغيات بحثاً عن التشوهات المرتبطة بمختلف الأمراض. العيب الرئيسي لهذه التقنية هو انخفاض مستوى الدقة.

نقدم لكم في هذه الأطروحة مؤشرات وجوانب الوراثة الخلوية لسلسلة مكونة من 1152 نمط نووي (caryotype). نصف مرضانا لديهم عمر يتراوح ما بين 1 و15 سنة، وبالنسبة لمعظمهم (الربع) فإن المؤشر هو البحث عن التثالث الصبغي 21 (Trisomie 21) في سياق متلازمة التشوه العميق و/أو التخلف العقلي.

بعد ذلك تأتي متلازمات تعدد التشوهات (polymalformatif) غير المصنفة، ثم مسببات التخلف العقلي وحالات ثنائي الجنس.

لاحظنا أن هناك تساوي بين الجنسين في طلب النمط النووي، وأن في 4% من الطلبات الجنس غير محدد.

بالنسبة للراشدين، طلبات النمط النووي تأتي بشكل رئيسي في حالة الفشل في الإنجاب (الربع). فيما يتعلق بالتثالث الصبغي 21، فقد تم تأكيده عند الأفراد المشتبه بهم (67%). هذا التثالث الصبغي 21 فهو حر ومتجانس في 86% من الحالات وعلى شكل فسيفسائي في 11.7% من الحالات، مع الإشارة أن هناك أيضاً زيادة طفيفة من الذكور (58%).

فيما يتعلق بمتلازمتا "تيرنر" و "كلينفيلتر"، فهما تشغلان متوسط تأكيد التشخيص بنسبة 44.2 و30.8% على التوالي.

فيما يتعلق بحالات ثنائي الجنس، أكد النمط النووي التشخيص الجنسي في 30% من الحالات. وفي حالات أخرى كانت على شكل فسيفسائي صعبة التصنيف

بالنسبة للتخلف العقلي، وبصرف النظر عن التثالث الصبغي 21، لم يمكننا النمط النووي المعياري من توفير أي مؤشر لنوع التشوهات الصبغية المرتبط به.

ومع ذلك، فإن النمط النووي يحتفظ بمكانته كاستكشاف إجمالي للجينوم.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Vigouroux. A, Chassaing. N** Évolution des techniques de diagnostic en génétique. Archives de Pédiatrie, Volume 16, Issue 6, June 2009, Pages 915-917
- [2] **Berger. R** Cytogénétique humaine. De 1956 à 2006. Pathologie Biologie, Volume 55, Issue 1, February 2007, Pages 1-12
- [3] **Vago.P** Un demi-siècle de cytogénétique humaine et médicale. Morphologie, Volume 93, Issue 301, August–September 2009, Pages 42-50
- [4] **Mounolou. JC, Frindlansky. F** La génétique fondamentale. Nature Sciences Sociétés, Volume 10, Issue 1, 2002, Pages 97-98
- [5] **Siffroi. J.-P, Chantot-Bastaraud. S.** L’avenir de la cytogénétique après le séquençage du génome humain Morphologie, Volume 88, Issue 280, April 2004, Pages 19-23
- [6] **Lamoril .J, Bogard .M.** La médecine génomique, une réalité en pleine évolution Deuxième partie. Ann Biol Clin 2014 ; 72(1) : 25-48
- [7] **Hallouët. P, Borry. A** Multiplication cellulaire, Mémo-guide de biologie et de physiologie humaines, 2009, Pages 48-52
- [8] **Viallard. J.F, Lacombe. J.F, Belloc. F, Pellegrin. J.L, Reiffers. J.** Mécanismes moléculaires contrôlant le cycle cellulaire : aspects fondamentaux et implications en cancérologie. Cancer/Radiothérapie, Volume 5, Issue 2, April 2001, Pages 109-129
- [9] **Keren. B, Schluth-Bolard. C, Egea. G, Sanlaville. D** Nouvelles méthodes d’analyse globale du génome humain. Archives de Pédiatrie, Volume 17, Issue 11, November 2010, Pages 1605-1608
- [10] **Dutrillaux. B, Couturier .J.**« la pratique de l'analyse chromosomique ». éd Masson1980,p :70.
- [11] **Karger. S, Basel. A** I.S.C.N. « An international system for human cytogénetic nomenclature ». Génétics. éditionMielman, 1995.
- [12] **Larget-piet .L, Larget-piet. A et Puissant. H.** « détection des anomalies du caryotype » . nature, 1995 , 183 , p :302-303.
- [13] **Grouchy. J et Tuleau C.** « atlas des maladies chromosomiques à partir des cultures cellulaires .modifications techniques ». éd Masson 1982;13;p: 141-143.

- [14] **Dimassia. S, Tilla. M, Sanlaville. D.** Anomalies chromosomiques
Journal de pédiatrie et de puériculture (2017) **30**, 249—270
- [15] **Carlos A. Bacino , Brendan Lee** *Methods of Chromosome Analysis* Carlos A. Bacino and Brendan Lee Nelson Textbook of Pediatrics, 2011 Chapter 81, 604-627
- [16] **Kliegman R. M, Bonita. M, Stanton .J** Cytogénétiques Nelson Textbook of Pediatrics, 2011, chapter 76
- [17] **Gardner. RJM, Sutherland GR.** Chromosome abnormalities and genetic counseling, ed 3 New York, 2003, Oxford University Press, p. 33
- [18] **Lespinasse. J, Nadeau.G.** Apport de la génétique chromosomique moléculaire au diagnostic prénatal et périnatal des anomalies chromosomiques et des maladies géniques, La Presse Médicale, Volume 34, Issue 17, October 2005, Pages 1257-1263
- [19] **Carlos A. Bacino , Seema R. Lalani , , Ankita Patel** Comparison of chromosome analysis and chromosomal microarray analysis: what is the value of chromosome analysis in today's genomic array era? *Genetics in Medicine* volume 15, pages 450–457 (2013)
- [20] **Sutherland, G.R.** Fragile sites on human chromosomes: Demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science* 1977, 265–266.
- [21] **Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, Kim E, Fotheringham I, Leal J.** Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A(7):1648–58.
- [22] **Rösch. D** Le syndrome X fragile : Diagnostic et annonce du diagnostic dans le syndrome X fragile. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 18 (2005) 265–272.
- [23] **Coffey, S. M., Cook, K., Tartaglia, N., Tassone, F., Nguyen, D. V., Pan, R., Bronsky, H. E., Yuhas, J., Borodyanskaya, M., Grigsby, J., Doerflinger, M., Hagerman, P. J., & Hagerman, R. J.** Expanded clinical phenotype of women with the FMR1 premutation. *American Journal of Medical Genetics*, (2008) 146A, 1009–1016.
- [24] **Diene. G, Postel-Vinay. A, Pinto. G, Polak. M, Tauber.M.** Le syndrome de Prader-Willi, *Annales d'Endocrinologie*, Volume 68, Issues 2–3, June 2007, Pages 129-137

[25] **Dupont. JM, Cuisset . L**, Bases génétiques des syndromes de Prader-Willi et d'Angelman implications pour la conduite du diagnostic biologique Archives de Pédiatrie, Volume 5, Issue 4, April 1998, Pages 418-424

[26] **Shao XY, Zhang R, Hu C, Wang CR, Lu JY, Qin W, Yu HY, Bao YQ, Cheng XB, Jia, WP** Precise microdeletion detection of Prader-Willi Syndrome with array comparative genome hybridization., Biomed Environ Sci. 2010 Jun;23(3):194-8.

[27] **Macé. G , Briot .D, ,Guervilly. J.H,Rosselli. F.** Fanconi anemia: cellular and molecular features Pathologie Biologie Volume 55, Issue 1, February 2007, Pages 19-28

[28] **Lanneaux. J, Poidvin.F,Soole.G, Leclerc.M,Grimaud.J, Dalle. H.** Fanconi anemia in 2012 Archives de Pédiatrie Volume 19, Issue 10, October 2012, Pages 1100-1109

[29] **BottC. L ,Thumerelle.J, Cuvelier.A, Deschildre.L,Vallée.A.** Mise au point sur l'ataxie-télangiectasie : de la clinique à la physiopathologie Archives de Pédiatrie Volume 13, Issue 3, March 2006, Pages 293-298

[30] **Picad. F.** « Etude de 16181 caryotype constitutionnels réalisés au laboratoire de cytogénétique de la faculté de médecine de Rennes ». Thèse de doctorat en médecine 110 99 ,Université de Rennes IM 017 , 1999.

[31] **Le Caignec. F** Caryotype humain : Technique –Indications Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale Nantes France 2010 – 2011

[32] **Vigan C, Khoshnood B, Cadio E, et al.** Diagnostic prénatal et prévalence de la trisomie 21 en population parisienne, 2001-2005. Gyn Obst Fert 2008 ; 36: 146–50.

[33] **R. Touraine, B.de Fréminville, D. Sanlaville** La Trisomie 21 ; Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale France , 2010-2011

[34] **Bornstein E, Lenchner E, Donnenfeld A, et al.** Complete trisomy 21 vs translocation Down syndrome: a comparison of modes of ascertainment. Am J Obstet Gynecol 2010;203:391.e1-5.

- [35] **Norwitz ER, Levy B.** Noninvasive prenatal testing: the future is now. *Rev Obstet Gynecol* 2013;6:48—62
- [36] **Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM.** Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2005;20(2):437-42.
- [37] **Gekas J, Thepot F, Turleau C, Siffroi JP, Dadoune JP, Wasels R, Benzacken B et Association des cytogénéticiens de langue française.** Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum Reprod* 2001;16:82-90.
- [38] **Elghezal H, Ibn Rekaya M, Hidar S, Denguezli W, Trabelsi K, Saad A.** Prévalence des anomalies chromosomiques chez les couples atteints d'avortements spontanés, à répétition: à propos de 1 400 couples. *M/S hors série* 2006;2,22:154-1105.
- [39] **Antonelli A, Gandini L, Petrinelli P, Marcucci L, Elli R, Lombardo F and al.** Chromosomal alterations and male infertility. *J Endocr Invest* 2000;23:677-83
- [40] **Gruchy N, Vialard F, Blondeel E, Le Meur N, Joly-Hélas G, Chambon P, et al.** Pregnancy outcomes of prenatally diagnosed Turner syndrome: a French multicenter retrospective study including a series of 975 cases. *Prenat Diagn* 2014;34:1133—8.
- [41] **GRAVHOLT CH.** Turner syndrome in adulthood. *Horm Res*, 2005, 64 Suppl 2: 86-93.
- [41] **Cabrol S.** Turner syndrome. *Ann Endocrinol* 2007;68:2—9.
- [42] **Anders Bojesen Svend Juul Claus Højbjerg Gravholt** Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 88, Issue 2, 1 February 2003, Pages 622–626,*
- [43] **Jonathan D. Schiff Gianpiero D. Palermo Lucinda L. Veeck Marc Goldstein Zev Rosenwaks Peter N. Schlegel** Success of Testicular Sperm Injection and Intracytoplasmic Sperm Injection in Men with Klinefelter Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 90, Issue 11, 1 November 2005, Pages 6263–6267*

- [44] **Kutten. F, D'Acoment . MF et Mowszowicz.L:** Anomalies de la différenciation sexuelle. EMC, Endocrinologie-Nutrition, 10-033-A-10,2003, 26p.
- [45] **C. Ravel, S. Chantot-bastarud, J.-P. Siffroi** Molecular mechanisms in sex détermination : from gène regulation to pathology Gynécologie Obstetrique & fertilité 32 (2004); 584 – 594.
- [46] **Levy. R., Mirlesse. V, Gourand . L.** Prise en charge des ambiguïtés sexuelles en médecine foétale. J Pédiatr Puericulture 2002 ; 15 : 105-9.
- [47] **R. BRAUNER:**Conduite pratique devant une intersexualité. J. pédiatr Puériculture 2002; 15; 117-20.
- [48] **Bouayed .A.N** Apport de la cytogénétique moléculaire au diagnostic des anomalies chromosomiques Ann Biol Clin 2004, 62 : 629-37.
- [49] **Schluth-Bolard. C, Till . M, Edery. P, Sanlaville. D** Syndromes chromosomiques émergents. Pathologie Biologie 56 (2008) 380
- [50] **A. Goldenberg, P. Saugier-Veber.** Genetics of mental retardation. Pathologie Biologie 58 (2010) 331–342.
- [51] **V. Caballero Pérez, F.J. López Pisón, M.D. Miramar Gallart, A. González Álvarez, M.C. García Jiménez, J.P. García Iñiguez, C. Orden Rueda, I. Gil Hernández, C. Fuertes Rodrigo, R. Fernando Martínez, A. Rodríguez Valle , M.J. Alcaine Villarroya.** Phenotype in patients with intellectual disability and pathological results in array CGH, Neurología. 2017;32(9):568—578.
- [52] **Stankiewicz P, Beaudet AL.** Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. Curr Opin Genet Dev 2007 ; 17(3) : 182-92.
- [53] **Giovanni Neri.** The Clinical Phenotype of the Fragile X Syndrome and Related Disorders in Fragile X Syndrome From Genetics to Targeted Treatment *Edited by:Rob Willemsen and R. Frank Kooy (2017).*
- [54] **Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, Kim E, Fotheringham I, Leal J.** Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. Am J Med Genet A. 2014; 164A(7):1648–58.

[55] **Heba . O , Tarek .M, Heba, Ghada . H, Salem. M.S.Z.** Molecular characterization of X chromosome fragility. The Egyptian Journal of Medical Human Genetics (2016) 17, 165–172.

[56] **Bernheim A** Cytogenetics, cytogenomics and cancer. Bull Cancer. 2004 Jan;91(1):29-43

[57] **Lafage-Pochitaloff. M** Notions de base en cytogénétique conventionnelle et moléculaire : application au diagnostic des hémopathies malignes. Pathologie Biologie, Volume 51, Issue 6, 1 August 2003, Pages 307-311

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضني هدفي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب و الصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 74

سنة : 2018

مظاهر الوراثة الخلوية و مؤشرات عن سلسلة مكونة من 1152

نمط نووي
أطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم الخميس 29 مارس 2018

من طرف

السيدة : ليلى خنفري

المزودة في 11 نونبر 1991 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الرئيسية : النمط النووي – تثالث الصبغي 21 - العقم - التخلف العقلي - التباس جنسي

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : محمد زكرياء بيشرا

أستاذ في طب الأمراض النفسية

مشرف

السيد : عمر شقيري

استاذ في علم الأنسجة و علم الأجنة

أعضاء

السيد : عبد القادر بلمكي

استاذ في علم الدم البيولوجي

السيد : سعد الامراني