



UNIVERSITÉ CADI AYYAD
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2015

Thèse N° 52

Les anomalies chromosomiques dans les syndromes dysmorphiques et malformatifs

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/04/2015
PAR

Mr. **Kossi Dodzi AMEDIMELE**

Né le 08 Décembre 1988 à Sokodé (TOGO)

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Syndrome dysmorphique – syndrome malformatif– anomalies chromosomiques–
anomalies de nombre – anomalies de structure–CHU Mohammed VI de Marrakech

JURY

Mr. **M. BOUSKRAOUI**

Professeur de Pédiatrie

PRÉSIDENT

M^{me}. **N. ABOUSSAIR**

Professeur agrégée de Génétique

RAPPORTEUR

Mr. **M. BOURROUS**

Professeur agrégé de Pédiatrie

Mr. **N. RADA**

Professeur agrégé de Pédiatrie

Mr. **E.E. KAMILI**

Professeur agrégé de Chirurgie Pédiatrique

JUGES



Serment d'hypocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

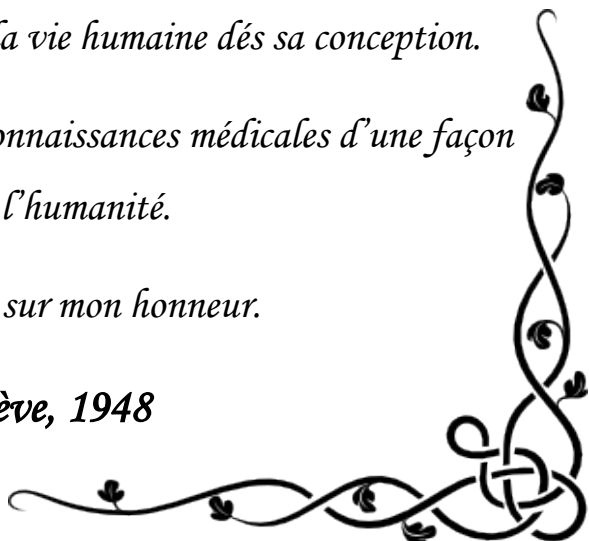
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyen Honoraire: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la recherche et la coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie

EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil (Militaire)	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha (Militaire)	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KOULALI IDRISI Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie - Virologie	KRIET Mohamed (Militaire)	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LAOUAD Inass	Néphrologie

BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi (Militaire)	Chirurgie Générale
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QAMOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie- générale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme (Militaire)	Rhumatologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
ARABI Hafid (Militaire)	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAHKIM Mohammed (Militaire)	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub (Militaire)	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah (Militaire)	Radiologie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	NADOUR Karim(Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness (Militaire)	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef (Militaire)	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid (Militaire)	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa (Militaire)	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah (Militaire)	Chirurgie Thoracique

DÉDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.....

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance

Aussi, c'est tout simplement que:



Je dédie cette thèse.....

**A LA MÉMOIRE DE MES TRES CHERS PARENTS, AMEDIMELE O. TCHALLA
ET BODJONA PNIWE**

Vous m'avez comblé de votre soutien et voué un amour inconditionnel. Vous avez été pour moi un exemple de courage et de sacrifice continu, que cet humble travail témoigne mon affection, mon éternel attachement et qu'il appelle sur moi votre continuelle bénédiction. Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect. Puisse vos âmes reposer en paix. Que Dieu, le tout puissant vous accorde sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son paradis.

**A MON TRES CHER FRERE AMEDIMELE KOMI ETEBA ET CHERE SŒUR
GNAMA KEBANDOU ALBERTINE**

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, et avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler. Merci pour votre présence toujours à mes côtés.

**A MA TRES CHERE SŒUR ALOULA HODALOU IMMACULEE ET SON
EPOUX MR TCHAMDJA SIMFEILE VINCENT**

Permettez-moi de vous témoigner tout le respect que vous méritez ainsi que ma profonde affection. Merci pour votre soutien durant les moments difficiles. Puisse ce travail être le témoignage de mes sentiments sincères. Je vous souhaite le bonheur et la santé.

ET MA CHERE GRAND-MERE MATERNELLE

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous. Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.

A TOUTE LA FAMILLE AMEDIMELE
A TOUTE LA FAMILLE BODJONA
Merci pour votre amour et encouragement

A MA CHÈRE AMIE OUSSEMBRE AWOUTOU MYRIAM
Merci pour ton soutien et encouragement

A TOUS MES AMIS ET COLLEGUES DE LA FMPM
ALZAZ LAHOUCINE, ALOUKY FADOUA, BOUARE FAH, FODE CAMARA,
ANSUMANA MOHAMMED KEITA, NINA CAMPAORE

A TOUTE LA COMMUNAUTE TOGOLAISE DE MARRAKECH

A TOUTE LA COMMUNAUTE TOGOLAISE D'EL JADIDA
Merci pour votre soutien et encouragement

A TOUS CEUX QUE J'AI OMIS INVOLONTAIREMENT DE CITER

REMERCIEMENTS

*A notre maître et président de thèse
Professeur Mohammed BOUSKRAOUI
Professeur en Pédiatrie*

Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous avons eu le grand privilège de compter parmi vos élèves et de pouvoir apprécier toute la richesse de votre enseignement. Vous nous avez honoré et comblé en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Grace à vous monsieur nous avons pu vérifier les valeurs, d'altruisme vis-à-vis des malades dont vous faites largement preuve, de l'esprit du commandement vis-à-vis du personnel, désormais vos hommes vous sont dévoués, et enfin le souci permanent de la perfection dans la réalisation des tous les travaux. Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de nos sincères remerciements pour votre encadrement et bienveillance au sein de votre service.

*A notre maître et rapporteur de thèse
Professeur Nisrine ABOUSSAIR
Professeur Agrégée en Génétique
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. Nous vous remercions de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Nous vous présentons nos respectueux hommages pour les nobles qualités humaines qui vous caractérisent. Veuillez croire à l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect.

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

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

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

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

*A notre maître et juge de thèse
Professeur EL OUAFI EL AOUNI KAMILI
Professeur Agrégé en Chirurgie pédiatrique
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

Cela nous fait un immense plaisir de vous compter parmi notre jury de thèse. Votre culture scientifique et votre simplicité exemplaire sont pour nous un objet de considération. Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités professionnelles et humaines qui ont toujours suscité notre admiration. Veuillez accepter, cher Maître, nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

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

En témoignage de ma gratitude et de mes remerciements.

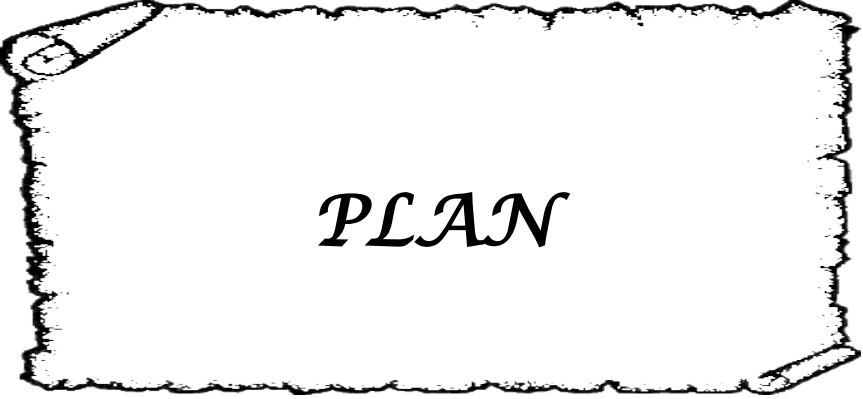
*A tous les patients de la consultation de génétique du CHU
Mohammed VI de Marrakech
Sans qui ce travail n'aurait été fait.*

*A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la
réalisation de ce travail*

*LISTE DES
ABRÉVIATIONS*

Liste des abréviations

A	: Adénine
C	: cytosine
del	: Délétion
der	: Dérivé
DS	: Déviation standard
i	: Isochromosome
M/F	: Masculin/ Féminin
mar	: Marqueur chromosomique
p	: Bras court d'un chromosome
q	: Bras long d'un chromosome
rob	: Roberstonienne
t	: Translocation
T	: Thymine
X	: Chromosome X
Y	: Chromosome Y



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	3
I. Objectifs de l'étude	4
II. Type d'étude	4
III. Critères d'inclusion	4
IV. Critères d'exclusion	5
V. Recueil des données	5
VI. Considérations éthiques	6
RÉSULTATS	7
I. Fréquence des anomalies chromosomiques :	8
II. Age	14
III. le sexe	15
IV. Fréquence selon l'âge maternel	15
V. Les données généalogiques	16
VI. Fréquence selon le motif de consultation	16
VII. Les principaux signes cliniques retrouvés	17
1. Examen dysmorphologique	17
2. Développement psychomoteur	18
VIII. Fréquence des malformations associées	18
DISCUSSION	21
I. Syndromes dysmorphiques et malformatifs	22
1. Généralités	22
2. Classification des syndromes malformatifs	22
3. Etiopathogénie des syndromes dysmorphiques et malformatifs	26
4. Diagnostic des syndromes dysmorphiques et malformatifs	32
II. Les anomalies chromosomiques	39
1. Epidémiologie	40
2. Etude des chromosomes	41
3. Les types d'anomalies chromosomiques	45
4. Conseil génétique	54
5. Diagnostic prénatal	56
III. Discussion des résultats de l'étude	57
1. La fréquence des anomalies chromosomiques	57
2. L'anomalie chromosomique et âge maternel	60
3. Selon les données généalogiques	61
4. Selon la tranche d'âge	62
5. Selon le sexe	63
6. Selon le développement psychomoteur	63
7. Selon les malformations associées	63
CONCLUSION	65

ANNEXES	67
RÉSUMÉS	70
BIBLIOGRAPHIE	74

INTRODUCTION

La pathologie malformative est un problème de santé publique qui concerne 3% des naissances et un tiers des hospitalisations en pédiatrie. La dysmorphologie clinique est l'étude du développement humain anormal avec un intérêt particulier pour les syndromes rares s'accompagnant de malformations ou d'anomalies morphologiques [1]. De nombreuses causes sont impliquées dans les syndromes dysmorphiques, environ 20% des malformations congénitales sont génétiquement transmises par une anomalie monogénique, 5 à 10% sont dues à des anomalies chromosomiques et 2 à 10% sont dues à des causes environnementales. Dans environ 60%, la cause est inconnue et présumée multifactorielle [2]. On estime actuellement que près de 1% des nouveau-nés vivants ont une anomalie chromosomique et que près de la moitié d'entre eux ont un retentissement phénotypique. En pathologie humaine, les anomalies chromosomiques constitutionnelles sont fréquentes ; elles sont responsables d'un grand nombre d'avortements spontanés, de mort-nés, la naissance de malformations congénitales et de retard mental. De même elles jouent un rôle dans la genèse des troubles du comportement et de la reproduction. L'impact des anomalies chromosomiques sur la morbidité et la mortalité est loin d'être négligeable. Leur diagnostic a bénéficié des progrès de la génétique moderne puisque des syndromes bien individualisés cliniquement mais d'étiologie inconnue se sont avérés être des microremaniements chromosomiques [3].

*PATIENTS
&
MÉTHODES*

I. Objectifs de l'étude

L'objectif général de notre étude est de déterminer la fréquence des anomalies chromosomiques chez les patients dysmorphiques et ou malformés.

L'objectif spécifique est de déterminer les types d'anomalies chromosomiques de nombre ou de structure chez ces patients.

II. Type d'étude

Notre étude a été réalisée au service de génétique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période de 02 ans (janvier 2011– janvier 2013). Il s'agit d'une étude rétrospective sur un total de 122 patients dysmorphiques et ou malformés recrutés lors de la consultation de génétique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

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

III. Critères d'inclusion

Pour cette étude, nous avons retenu les dossiers des patients présentant un syndrome dysmorphique et ou malformatif et chez qui un caryotype a été réalisé.

L'étude cytogénétique est réalisée à partir de cultures de lymphocytes T à 37°C pendant 72 heures. Les cellules sont bloquées en métaphase par un inhibiteur du fuseau mitotique (colchicine). Après un choc hypotonique au chlorure de potassium (KCl), les mitoses sont fixées par un mélange méthanol/acide acétique. Les préparations chromosomiques ainsi obtenues sont

dénaturées par la chaleur (bandes RHG). Par la suite les lames sont colorées au Giemsa puis 20 à 50 mitoses sont observées au microscope à contraste de phase tout en utilisant un logiciel de traitement des chromosomes. La formule chromosomique a été rédigée initialement selon la nomenclature internationale ISCN 2009 (An International System for human Cytogenetic Nomenclature) [4]. Il est à signaler que dans cette étude nous avons repris les formules chromosomiques de tous les patients selon la récente nomenclature internationale ISCN 2013.

IV. Critères d'exclusion

Nous avons exclus tous les dossiers des patients dysmorphiques et ou malformés n'ayant pas de caryotype.

V. Recueil des données

Les données ont été collectées sur une fiche d'exploitation afin de résumer les données jugées essentielles pour répondre aux objectifs fixés par l'étude (voir annexes)

Les patients en totalité ont bénéficié :

- D'une anamnèse bien détaillée
- De l'établissement d'un arbre généalogique
- D'un examen dysmorphologique
- D'une étude cytogénétique à partir d'échantillon de sang veineux
- D'un bilan malformatif en fonction du tableau clinique
- Et d'un conseil génétique adapté.

L'arbre généalogique est une représentation graphique, qui résume en un seul schéma un grand nombre d'informations sur la composition d'une famille et l'état de santé de ses membres. La prise de l'arbre généalogique est un temps capital dans l'enquête génétique. Bien

pris, il permet d'interpréter rapidement le mode de transmission d'un trait phénotypique ou d'un état pathologique. (Voir annexes)

VI. Considérations éthiques

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

RÉSULTATS

I. Fréquence des anomalies chromosomiques :

Nous avons étudié au total 122 dossiers des patients qui se sont présentés pour syndrome dysmorphique et ou malformatif, l'étude de leur caryotype a montré que 68 patients (55,74 %) présentaient des anomalies chromosomiques et 54 patients avaient un caryotype normal (44,26%). (Figure1)

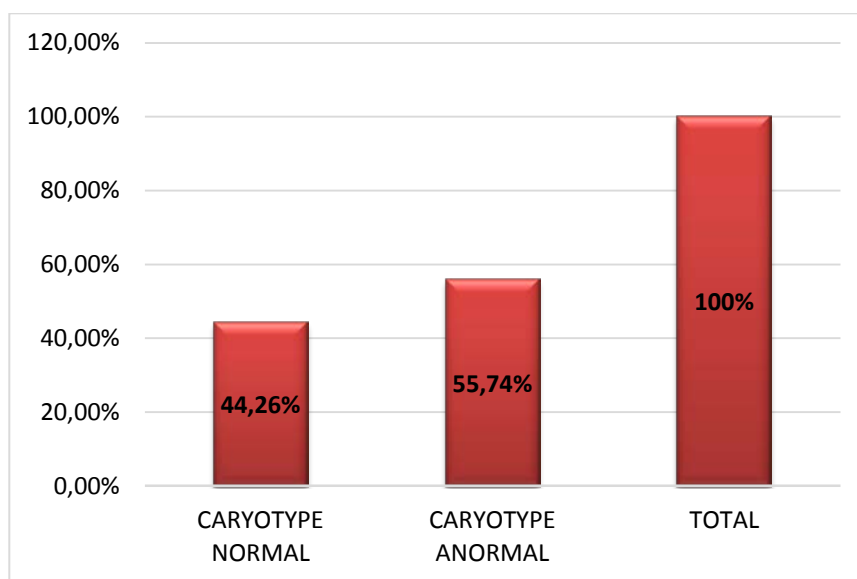


Figure 1 : Fréquence globale.

Parmi les 68 cas présentant un caryotype anormal, 54 ont une anomalie de nombre (44,27%) et 14 autres, une anomalie de structure (11,47%). Les anomalies de nombre retrouvées sont soit autosomiques tels la trisomie 21,18, 13 ou gonosomiques tels le syndrome de Turner et le syndrome de klinefelter (Tableau II). Quant aux anomalies de structure détectées chez 14 patients, elles sont diverses à savoir : des translocations roberstoniennes ou réciproques, des isochromosomes de l'X, des délétions et des dérivés chromosomiques. (Tableau I, II, III et figure 8). L'anomalie chromosomique prédominante dans notre série est la trisomie 21 suivie par le syndrome de Turner.

Tableau I : Fréquences des anomalies de nombre

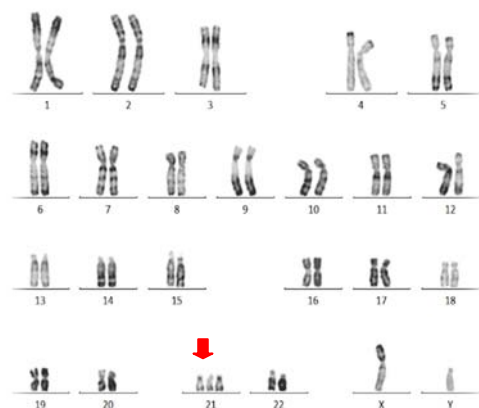
Anomalies de nombre	Types	Nombre de cas	Pourcentage
Autosomiques	<u>Trisomie 21 (Libre et Homogène)</u> 47,XY,+21 47,XX,+21	40	74,07%
	<u>Trisomie 21 (Libre en mosaïque)</u> 47,XY,+21 / 46,XY	4	7,41%
	<u>Trisomie 18 (Libre et Homogène)</u> 47,XX,+18	2	3,71%
	<u>Trisomie 18 (Libre en mosaïque)</u> 47,XX,+18 / 46,XX	1	1,85%
	<u>Trisomie 13 (Libre et Homogène)</u> 47,XY,+13	2	3,71%
Gonosomiques	<u>Syndrome de Turner</u> (45,X)	3	5,55%
	<u>Syndrome de klinefelter</u> 47,XXY	1	1,85%
	<u>Chimère</u> chi 46,XX[90] / 46,XY[10]	1	1,85%
Total		54	100%

Tableau II : Fréquences des anomalies de structure

Anomalies de structure	Nombre de cas	Pourcentage
<u>Syndrome de Turner</u>		
45,X/47,X,del(X)(q24),+mar	1	7,14%
45,X/46,X,i(X)(q10)	2	14,28%
46,X,i(Xq)	3	21,42%
<u>Translocations :</u>		
46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21	1	7,14%
46,XY,der(18),t(17;18)(q25;q21)	1	7,14%
46,XX,der(18),t(13;18)	1	7,14%
<u>Délétions</u>		
46,XY,del(7)(p13p15)	1	7,14%
46,XY,del(10)(p14)	1	7,14%
46,XY,del(18)(q22)	1	7,14%
<u>Dérivés</u>		
46,XX,der(9)	1	7,14%
46,XX,der(15)add(15)(p11)	1	7,14%
<u>Total</u>	14	100%



a)



b)

Figure 2: Trisomie 21 libre et homogène chez un garçon

- a) Faciès trisomique (visage lunaire, narines antéversées)
b) Caryotype anormal : 47,XY,+21

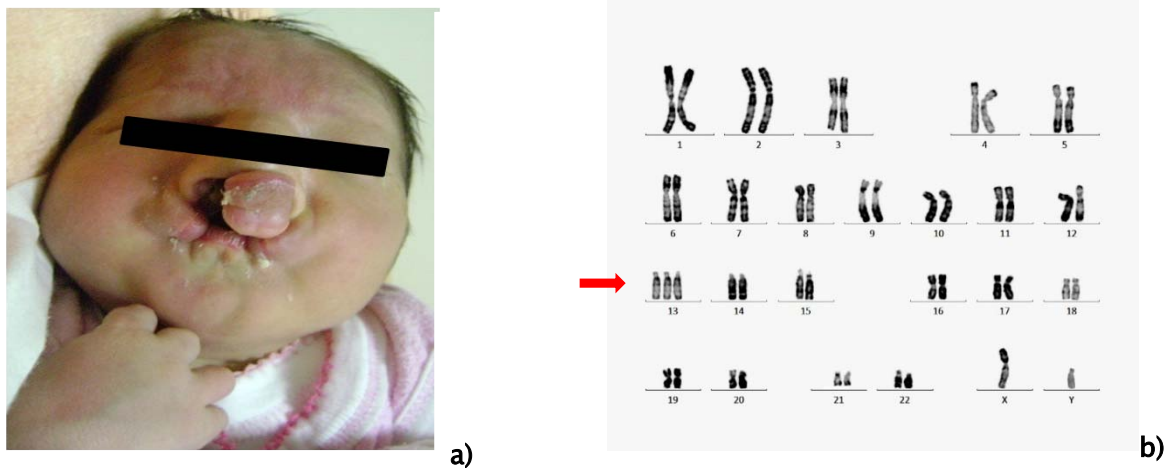


Figure 3 : Trisomie 13 libre et homogène chez un garçon.

- a) Dysmorphie faciale (fente labiopalatine bilatérale)
- b) Caryotype anormal : 47,XY,+13

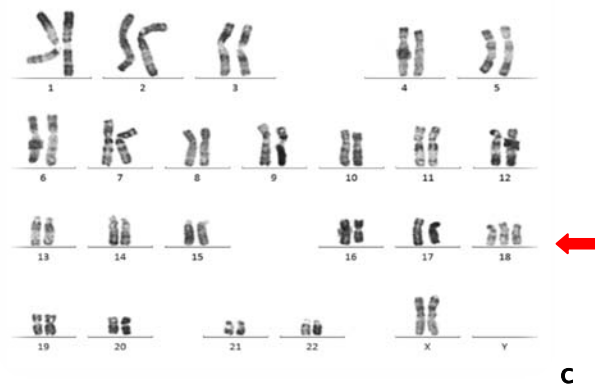
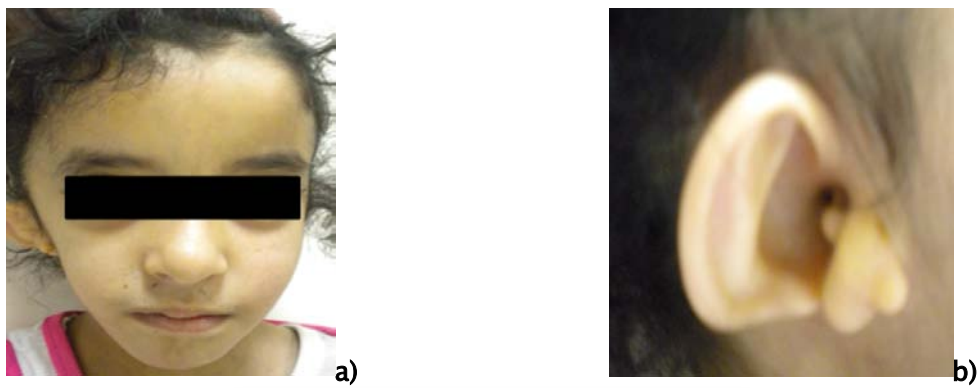


Figure 4 : Trisomie 18 libre et homogène chez une fille.

- a) Dysmorphie faciale
- b) Anomalies de l'oreille
- c) Caryotype anormal : 47,XX,+18

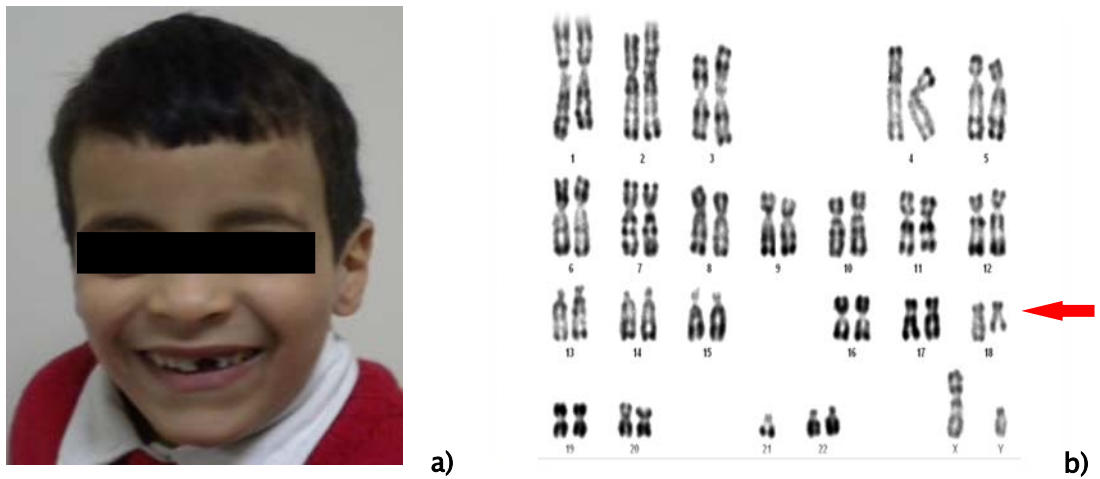


Figure 5 : Délétion terminale du bras long du chromosome 18 chez un garçon

- a) Dysmorphie faciale
- b) Caryotype anormal : 46,XY,del(18)(q22)

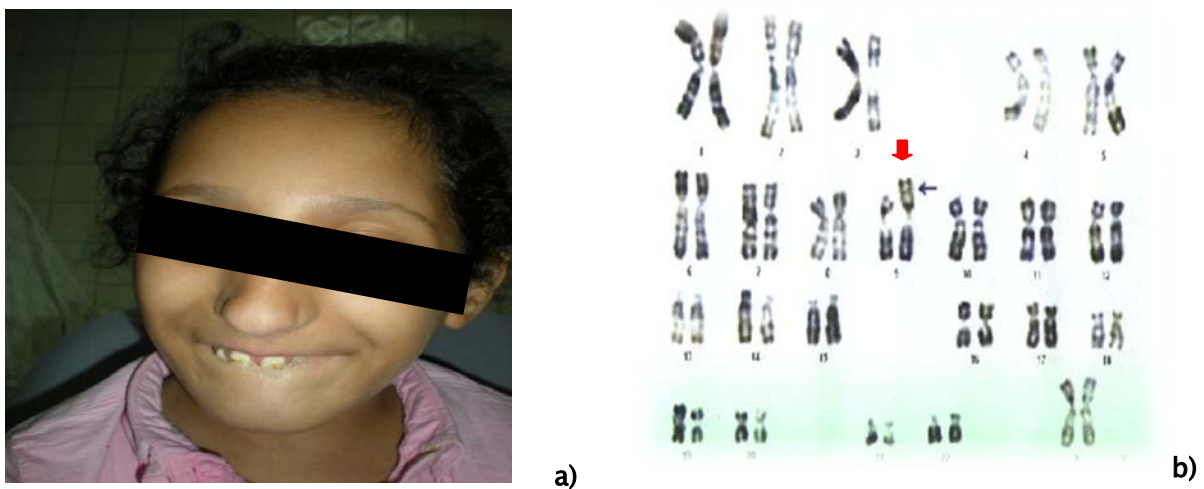


Figure 6: Dérivé du chromosome 9 chez une fille

- a) Dysmorphie faciale
- b) caryotype anormal: 46,XX,der(9)



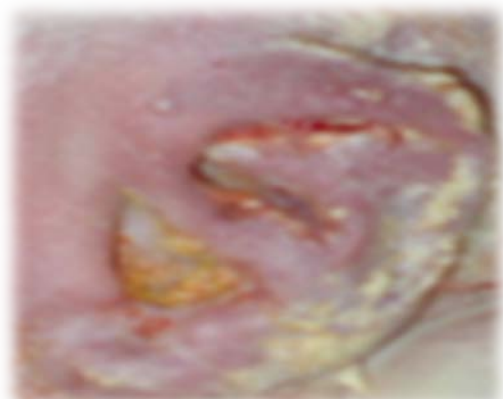
a)



b)



c)



d)

Figure 7 : Chimérisme chi 46,XX[90]/46,XY[10]

- a) Omphalocèle
- b) Paralysie faciale + nez bifide + dents natales
- c) Syndactylie du 3^{ème} et 4^{ème} doigt
- d) Oreille faunesque

Tableau IV : Fréquence des anomalies chromosomiques dans les différents syndromes

Anomalies chromosomiques	Trisomie21	Trisomie18	Trisomie13	TURNER	KLINEFELTER	AUTRES
Anomalies de nombre	44	3	2	3	1	1
Anomalies de structure	1	0	0	6	0	7
Total	45	3	2	9	1	8
Pourcentage	66,17%	4,41%	2,94%	13,23%	1,47%	11,78%

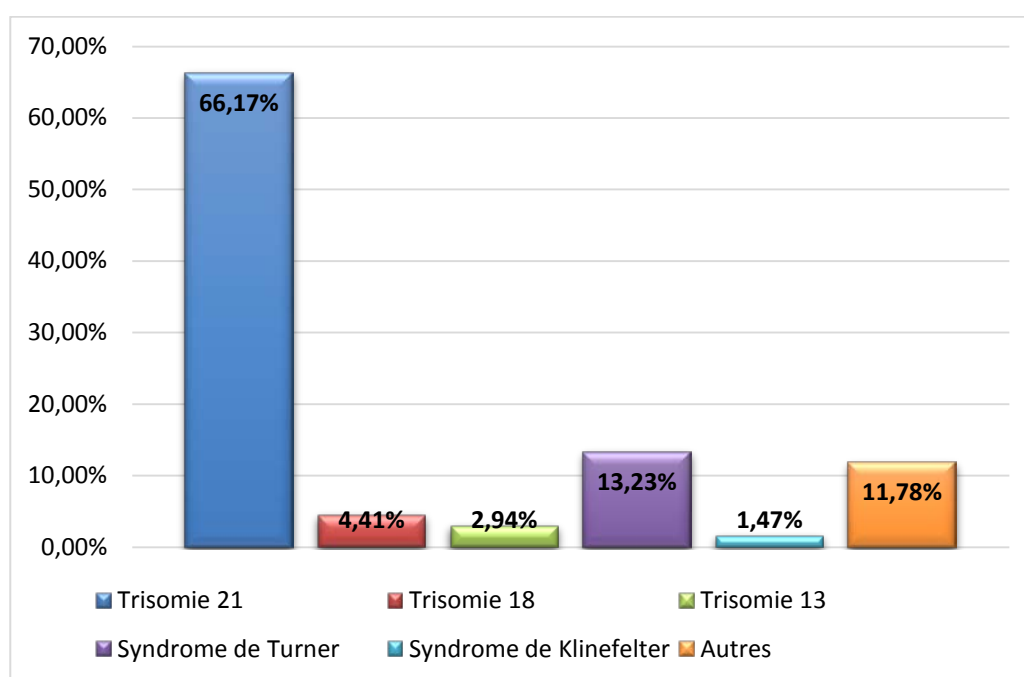


Figure 8 : Fréquence des anomalies chromosomiques dans les différents syndromes.

II. Age

Les résultats obtenus en fonction de la tranche d'âge des patients ont montré que la grande majorité des consultations et la grande majorité des anomalies chromosomiques concernent la tranche d'âge inférieure à 5ans. (Tableau IV)

Tableau IV : Fréquence en fonction de la tranche d'âge

Age	Nombre de cas	Caryotype anormal	Pourcentage
< 5ans	70	45	36,8%
5-10 ans	34	16	13,11%
10-15 ans	10	3	2,45%
15-20 ans	5	3	2,45%
>20 ans	3	1	0,81%
Total	122	68	55,74%

III. le sexe

On a noté une légère prédominance féminine avec un sex-ratio (M/F) de 0,914 (Tableau V)

Tableau V : Fréquence selon le sexe.

sexe	Masculin	Féminin	Anomalie de la différenciation sexuelle	Total
Nombre de cas	54	67	1	122
Caryotypes anormaux	32	35	1	68
Pourcentage	26,24%	28,68%	0,82%	55,74%

IV. Fréquence selon l'âge maternel

L'analyse de l'âge maternel des 68 patients présentant une anomalie chromosomique a montré que, la majorité des anomalies chromosomiques est retrouvée dans la tranche d'âge comprise entre 30 ans et 40 ans. (Tableau VI)

Tableau VI : Fréquence des anomalies chromosomique en fonction de l'âge maternel

Age	<20ans	20-30 ans	30-40 ans	40-50ans	indéterminés	Total
Nombre de cas	3	16	28	18	3	68
Pourcentage	4,41%	23,53%	41,18%	26,47%	4,41%	100%

V. Les données généalogiques

On a noté des antécédents familiaux chez un seul patient présentant une trisomie 21 et qui avait un cousin trisomique 21 également.

La consanguinité a été retrouvée chez 9 patients (13,23%) présentant une anomalie chromosomique mais n'ayant pas de cas similaires dans la famille.

VI. Fréquence selon le motif de consultation

Le dénominateur commun à tous les motifs de consultations recensés était le syndrome dysmorphique et ou malformatif, mais quelques symptômes sont le plus souvent associés (retard mental, retard psychomoteur, retard staturo-pondéral ou anomalies des organes génitaux externes). (Tableau VII)

Tableau VII : Fréquence en fonction des motifs de consultation

Motifs de consultations	Nombre de cas avec Caryotype normal	Nombre de cas avec Caryotype anormal	Total	Pourcentage
Faciès trisomiques	0	43	43	35,24 %
Syndromes polymalformatifs	15	10	25	20,49%
Syndrome de Turner	11	5	16	13,11%
Dysmorphie + retard des acquisitions psychomotrices	14	1	15	12,30%
Dysmorphie + retard mental	7	4	11	9,01%
Syndrome dysmorphique + anomalies des organes génitaux externes	2	2	4	3,28%
Dysmorphie + retard staturo-pondéral	2	1	3	2,45 %
Suspicion de Trisomie 18	1	1	2	1,64%
Suspicion du syndrome de klinefelter	1	1	2	1,64%
Suspicion de Trisomie 13	1	0	1	0,82 %
Total	54	68	122	100 %

VII. Les principaux signes cliniques retrouvés

1. Examen dysmorphologique

Syndrome dysmorphique	Etage	Signes cliniques
Face	<u>Supérieur</u> :	Front fuyant, visage lunaire, visage triangulaire épicanthus bilatéral, yeux anti mongoloïde, yeux, mongoloïdes, hypertélorisme, strabisme, énoptalmie, exoptalmie.
	<u>Moyen</u> :	Oreilles bas implantées, microtie, oreilles mal ourlées, oreilles faunesques, narines antéversées, hypoplasie des ailes du nez, nez bulbeux, nez crochu, pointe du nez bifide.
	<u>Inférieur</u> :	Philtrum court, philtrum long, lèvres éversées, microstomie, langue bifide, bouche en chapeau de gendarme, fente labiopalatine, sillon mentonnier, rétrognathisme, microrétrognathisme, prognathisme.
Extrémités	<u>Mains</u> :	Doigts effilés, chevauchement des doigts, syndactylie, clinodactylie, camptodactylie, hexadactylie, hippocratisme digital, pli palmaire unique (PPTU).
	<u>Pied</u> :	Pied valgus, pied bot latéral, chevauchement des orteils, syndactylie des orteils.

➤ Autres signes cliniques

- Anomalies des organes génitaux externes
- Absence de caractères sexuels secondaires
- Hernie inguinale
- Hernie ombilicale
- Retard staturo-pondéral

- Angiomes
- Nævi cutanés
- Taches café au lait
- Paralysie faciale

2. Développement psychomoteur

Il a été difficile de mettre en évidence un retard des acquisitions psychomotrices chez l'ensemble des patients puisque nombreux étaient âgés de moins de 6 mois. Néanmoins chez les patients présentant une anomalie chromosomique, 42,65% présentent un retard des acquisitions psychomotrices (Tableau VIII).

Tableau VIII : Répartition des patients porteurs d'une anomalie chromosomique en fonction de leur développement psychomoteur.

Caryotypes	Retard psychomoteur	Bon développement	Non identifiés	Total
Anomalies chromosomiques	29	8	31	68
Pourcentage	42,65%	11,76%	45,59%	100 %

VIII. Fréquence des malformations associées

Dans le but de détecter les malformations associées, un bilan malformatif a été réalisé par des investigations radiologiques. Ce bilan inclut une tomodensitométrie cérébrale, une échographie transfontanellaire, une échocardiographie, une échographie abdominale et un examen ophtalmologique en fonction du tableau clinique. Chez les 68 patients présentant une anomalie chromosomique, 31 parmi eux (45,58%) ont des malformations soit cardiovasculaires, génito-rénales, cérébrales, digestives et ou oculaires (Figure 9). Les malformations cardiovasculaires sont prédominantes dans notre série. (Tableau IX)

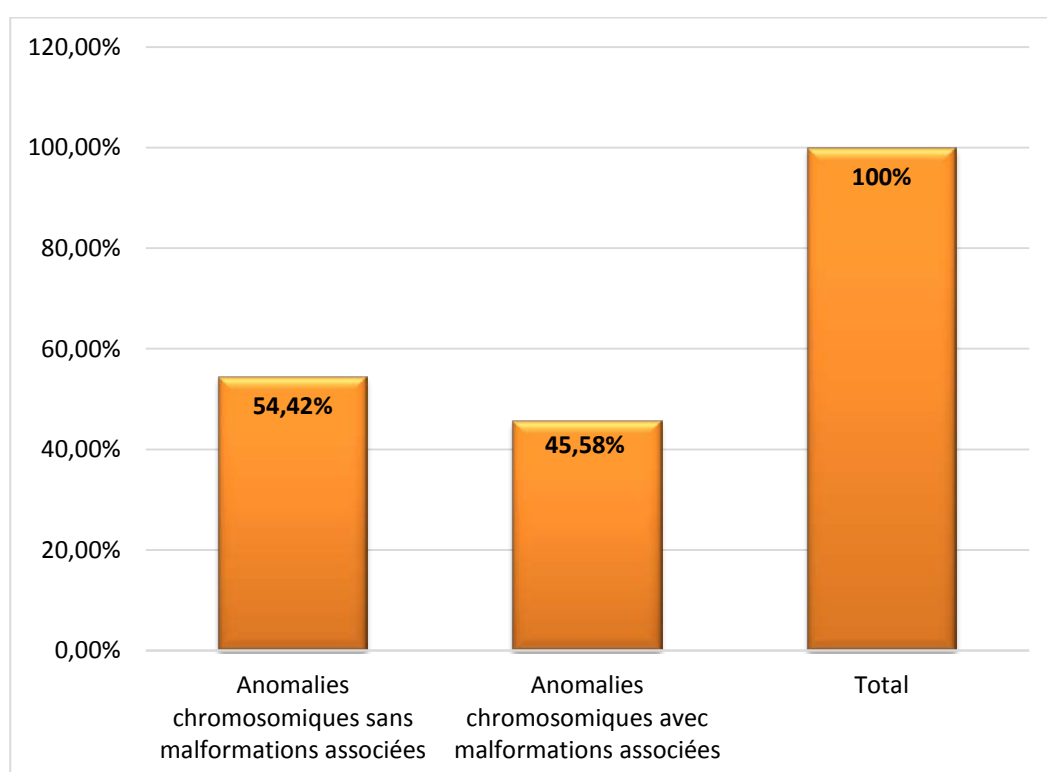


Figure 9 : Fréquence des malformations associées et anomalies chromosomiques détectées chez les patients

Tableau IX : Les types de malformations associées dépistées.

Type de malformations	Nombres	Pourcentage (%)
<u>Cardiovasculaire :</u>		
Communication interauriculaire	19	22,90%
Communication interventriculaire	19	22,90%
Persistance du canal artériel	7	8,43%
Atrésie mitrale	4	4,82%
Shunt Gauche-Droit	3	3,61%
Sténose pulmonaire	3	3,61%
Canal atrioventriculaire	1	1,20%
Hypoplasie du Ventricule gauche	1	1,20%
Coarctation de l'aorte	1	1,20%
Dilatation des sinus coronaires	1	1,20%
<u>Cérébrale :</u>		
Atrophie cortico s/corticale	3	3,61%
Syndrome de dandy Walker	2	2,40%
Dilatation de ventricule	2	2,40%
Atrophie fronto pariétale	1	1,20%
holoprosencéphalie semi lobaire	1	1,20%
<u>Génito-Rénale :</u>		
Utérus hypoplasique	2	2,40%
Hydronéphrose	1	1,20%
Agénésie rénale	1	1,20%
Rein en fer à cheval	1	1,20%
<u>Digestive :</u>		
Atrésie de l'œsophage	1	1,20%
Omphalocèle	1	1,20%
<u>Oculaire</u>		
Glaucome	4	4,82%
Cataracte bilatérale	3	3,61%
Total	83	100%

DISCUSSION

I. Syndromes dysmorphiques et malformatifs

1. Généralités

Le terme de dysmorphologie a été introduit en 1966 par l'américain David Smith pour décrire l'étude des malformations congénitales [1]. Le terme dysmorphologie ou en anglais « dysmorphology », est dérivé du terme grec « dys » (désordre) et « morph » (forme) [5]. Les malformations résultent d'un processus pathologique pendant la période embryonnaire, et ce processus pathologique peut-être intrinsèque, extrinsèque ou la combinaison des deux [6]. La pathologie malformative peut intéresser n'importe quelle partie du corps et survient dans les trois premiers mois de la vie intra-utérine [7]. La dysmorphologie connaît actuellement un développement grandissant grâce à l'identification de nombreux gènes de développement impliqués dans le déterminisme de syndromes dysmorphiques. Actuellement il y a au moins 3500 syndromes distincts, bien que plusieurs nouveaux syndromes dysmorphiques soient décrits chaque année [8].

2. Classification des syndromes malformatifs

Les anomalies de la morphogenèse sont regroupées en deux groupes : les anomalies dites isolées et les anomalies dites multiples.

2-1 Les anomalies isolées [7]:

On peut distinguer (figure 10) :

- Une malformation : défaut morphologique d'un organe résultant d'un processus intrinsèque anormal de développement (Agénésie, polydactylie).
- Une déformation : secondaire à l'action des forces mécaniques exogènes ou endogènes (Pied bot).

- Une disruption : défaut morphologique d'un organe résultant d'une interruption exogène (brides amniotiques).
- Une dysplasie : organisation anormale d'un tissu (maladie d'Ehlers–Danlos).

a. Les malformations

Les malformations sont des anomalies du développement embryonnaire normal, elles sont classées soient en anomalies mineures ou majeures en fonction de la gravité. Le terme « malformations majeures » englobe tous les défauts structurels isolés ou combinés tels les séquences, les associations et les syndromes [2]. Les malformations majeures ont des conséquences médicales et sociales. Leur incidence apparait plus élevée dans les produits d'avortements, chez les morts nés et faible chez les nouveaux nés. Les anomalies mineures n'ont pas de conséquences médicales ou sociales, mais la présence de deux ou plusieurs anomalies mineures est un indicateur de la présence d'anomalies majeures. Le risque d'avoir une malformation majeure augmente avec le nombre de malformations mineures présentes. (Figure 11)

Il n'y a pas de distinction claire existante entre les variations normales et les anomalies mineures ou entre anomalies mineures et malformations majeures, de ce fait Holmes–Gang sépare les variations normales des malformations mineures en considérant comme normale certaines modifications qui surviennent chez 4 % de la population [6].

b. Les déformations

Les déformations sont habituellement réversibles en postnatal et dépendent de la durée et le degré de croissance au moment de la compression. Les déformations sont dues à des forces extrinsèques mais peuvent également entraîner un œdème qui peut exercer des forces de compression intrinsèque [6].

c. Les disruptions [6]

Les disruptions résultent d'un processus anormal qui altère la fonction normale des structures pendant et après leur formation. Un large éventail de changements morphologiques peut-être secondaire aux disruptions y compris les modifications de forme et de configuration, la fusion des parties qui ne sont pas habituellement divisées ou la perte d'une partie précédemment présente. Les causes des disruptions sont habituellement environnementales mais les causes génétiques sont aussi possibles.

Ces critères de désignation de malformation, de disruption ou de déformation ont été modifiés par Spranger et Al, qui ont présenté un travail sur la nomenclature des erreurs de morphologie. Selon leur définition les malformations sont toutes d'origine génétique ; les disruptions se produisent pendant ou après l'organogenèse et les déformations sont causées seulement par des facteurs extrinsèques [6].

2-2 Les anomalies multiples

Regroupent :

- Associations : Ensemble d'anomalies concomitantes, non fortuites et sans lien [2]. Par exemple l'association VACTERL :
 - ✓ V anomalies Vertébrales
 - ✓ A atrésie Anale
 - ✓ C anomalies Cardiaques
 - ✓ T anomalies Trachéo-oesophageales
 - ✓ E fistule oesophageale
 - ✓ R atrésie Rénale
 - ✓ L anomalies des Membres (Limb defect)
- Séquences : anomalie primitive associée à des anomalies structurales secondaires. Par exemple la séquence de Pierre Robin (Micrognathie, Glossoptose, Fente palatine) qui est l'anomalie primitive de la mandibule.

- syndrome : Ensemble de malformations primitives liées à une étiologie commune. Par exemple : Le syndrome de Patau (la trisomie 13)

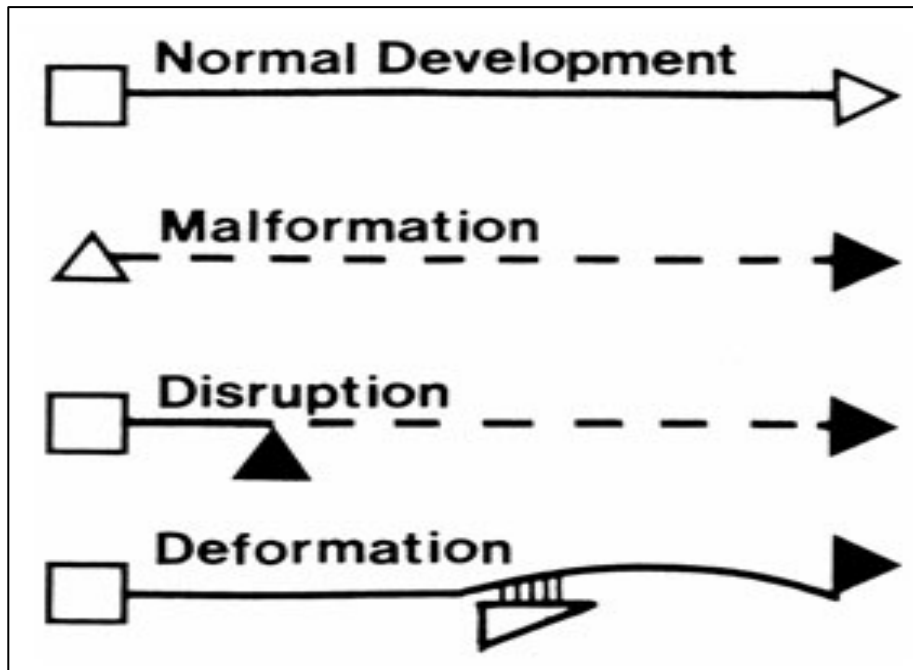


Figure 10: Aspect schématique des différentes altérations uniques de la morphogénèse [2, 9].

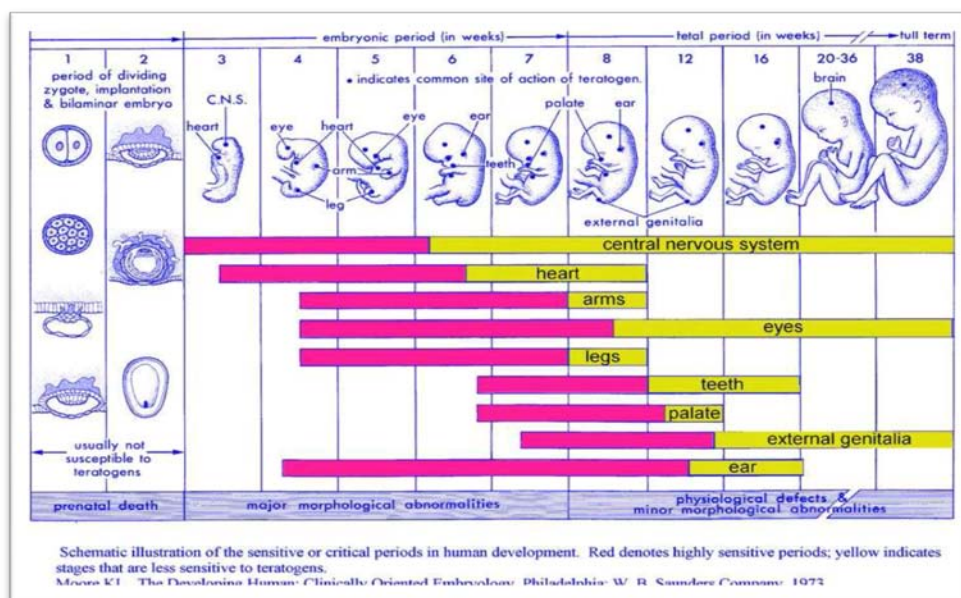


Figure 11 : Périodes critiques du développement pour différents organes (d'après Moore KL 1973[10]).

3. Etiopathogénie des syndromes dysmorphiques et malformatifs

Compte tenu de la complexité du développement embryonnaire, il n'est pas étonnant que les malformations congénitales aient des étiologies multiples. Les malformations d'origine chromosomique ou monogénique (transmission autosomique dominante ou récessive ou lié à l'X) représenteraient 20–25% des malformations congénitales [11, 12, 13,14]. Moins de 10% des malformations seraient dues à des causes environnementales au sens large du terme.

On considère que pour plus de 60% des malformations, la cause précise est inconnue. Parmi ces causes inconnues, les causes polygéniques, les interactions gène–environnement, les erreurs spontanées de développement et enfin l'interaction synergique entre plusieurs facteurs ont été évoquées [12, 13, 14]. (Tableau X)

Tableau X : causes et incidences des malformations congénitales à la naissance [6]

Causes	Incidences
Génétiques	15–25%
–chromosomique	10–15%
–génique (monogénique)	2–10%
Environnementales	8–12 %
–pathologies maternelles	6–8%
–utérus /placenta	2–3%
–médicament /chimique	0,5–1%
Multifactorielle	20–25%
Idiopathique	40–60%

3-1 Les malformations d'origine monogénique

Une mutation d'un gène peut être à l'origine de malformation : il s'agit dans ce cas des malformations d'origine monogénique. Pour ces anomalies, le plus souvent les malformations ne sont pas isolées et surviennent dans le cadre d'un syndrome. Le syndrome de Meckel se manifeste par exemple par un encéphalocèle, une polydactylie et une polykystose rénale.

Ces désordres sont le plus souvent hérités et peuvent être autosomiques dominants, récessifs ou liés à l'X [12].

Dans le cadre d'anomalies autosomiques dominantes, les manifestations sont présentes à l'état hétérozygote : c'est-à-dire quand une seule copie du gène atteint est mutée. Un individu atteint a alors un parent atteint et à 50% de probabilité de le transmettre à sa descendance [12]. Dans le cadre d'anomalies autosomiques récessives, les manifestations apparaissent quand les deux copies du gène sont atteintes. Une copie est reçue de chaque parent, tous les deux étant porteurs et non atteints [12]. (Figure 12)

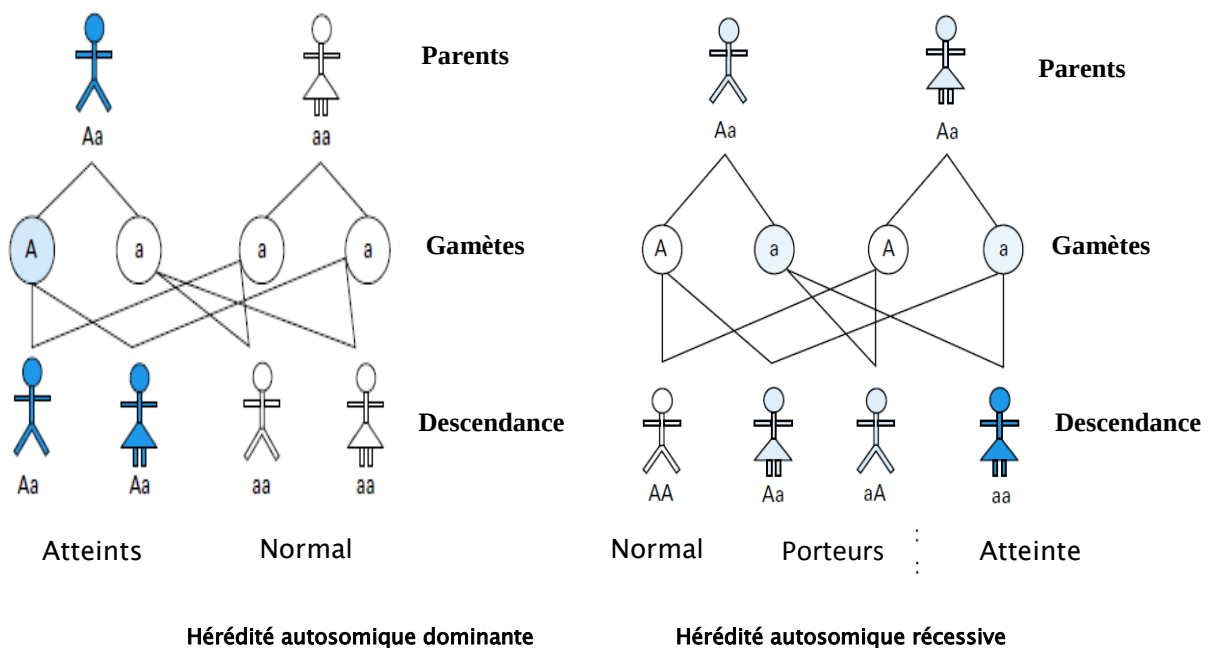


Figure 12 : hérédités autosomiques dominante et récessive

Dans le cadre de l'hérédité lié au sexe, la maladie est transmise par l'un des deux chromosomes sexuels. La forme la plus fréquente est la forme récessive liée à l'X. Dans ce cas seuls les hommes sont atteints et transmettent l'anomalie à leurs filles qui seront en général des vectrices [12]. (Figure13)

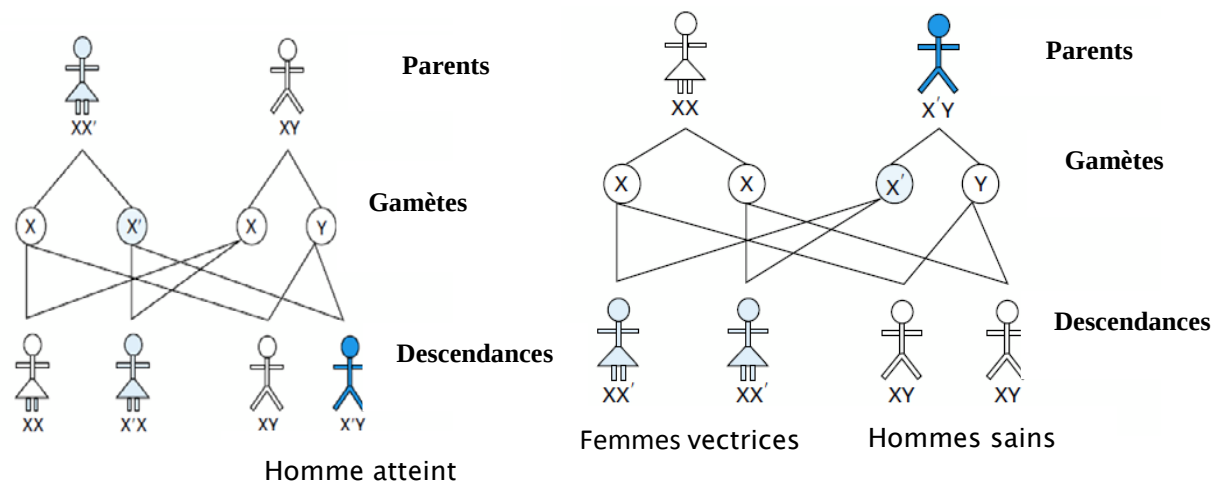


Figure 13 : Hérité lié à l'X.

3-2 Autres déterminants et facteurs de risque des syndromes dysmorphiques

a. Le sexe

Des variations de prévalence des malformations existent selon le sexe. Les anomalies du tube neural sont par exemple plus fréquentes chez les filles, tout comme les malformations de hanches et les fentes palatines. En revanche, les fentes labiales sont plus fréquentes chez les garçons.

Dans le cadre des syndromes dysmorphiques d'origine chromosomique, il existe également des variations selon le sexe dépendant du type de syndrome concerné. Par exemple dans le syndrome de Down (Trisomie 21) le sexe-ratio est de 3M/2F par contre dans le syndrome d'Edward (Trisomie 18) il est de 4F/1M [15,16]. De même une légère prédominance féminine est notée dans le syndrome de Patau (Trisomie 13) [15]. Dans d'autres syndromes, seul un sexe est touché par exemple le sexe masculin dans le syndrome de Klinefelter et le sexe féminin dans le syndrome de Turner [15].

b. L'Age maternel

Pour les malformations d'origine non chromosomique, une étude réalisée à partir des données de 23 registres participant à EUROCAT (European Concerted Action on Congenital

Anomalies and Twins) ne trouvait pas d'association entre les malformations d'origine non chromosomique et l'âge élevé de la mère [17]. Il semblait cependant qu'une association significative avec un âge élevé de la mère était retrouvée dans certains pays comme l'Allemagne et la Pologne et pour certains types de malformations : les syndromes d'alcoolisation fœtale, les encéphalocèles, les atrésies de l'œsophage. Dans cette même étude, l'âge maternel inférieur à 20 ans par rapport à l'âge maternel de référence (25–29 ans) était associé à une augmentation du risque de malformations d'origine non chromosomique.

C'était particulièrement le cas pour certains pays (la France, l'Irlande et le Portugal) et pour certains types de malformations (gastrochisis, atrésie tricuspidiennne, anencéphalie et anomalies du système digestif). D'autres études retrouvaient un excès de malformations non chromosomiques chez les mères jeunes [18, 19]. L'interprétation de ces observations est délicate. L'âge jeune de la mère est souvent associé à un plus faible niveau socio-économique qui peut lui-même être associé à une origine géographique différente (avec potentiellement une susceptibilité génétique différente), et à des modes de vie différents (tabac, alcool, supplémentation vitaminique par exemple). Au contraire l'âge élevé de la mère est souvent associé à un niveau d'études élevé ou une parité élevée.

Le facteur étiologique le plus important en pathologie chromosomique humaine est l'association entre l'augmentation de l'âge maternel avancé et la fréquence des trisomies [3]. Il existe une association constante d'un pays à l'autre entre l'âge maternel supérieur à 35 ans et la survenue d'anomalies chromosomiques [20, 21] notamment avec la trisomie 21 et également avec les trisomies 13 et 18 [22]. À partir des travaux menés pour étudier l'origine parentale du chromosome 21 surnuméraire et le stade méiotique de la non disjonction, la biologie moléculaire a expliqué comment intervient l'âge maternel sur la fréquence des trisomies, en particulier la trisomie 21. Plus de 400 familles ont été étudiées et les résultats des études sont concordants : dans plus de 90 % des cas le chromosome 21 supplémentaire est maternel, la non-disjonction ayant lieu le plus souvent à la première division méiotique ; dans 5 % des cas environ, la non-disjonction est paternelle et a lieu à la deuxième division [23]. A part l'âge

maternel, peu de facteurs ont été associés à des anomalies chromosomiques. Certaines études réalisées parlent d'une association entre l'âge paternel et la trisomie 21, c'est ce que rapporte Stene et al. (1977) montrant une augmentation du risque de la trisomie 21 pour les pères d'âge supérieur à 55 ans. Les mêmes résultats ont été trouvés par Matsunaga et al. (1978) et Erickson et Bejerkedal (1981). Par contre d'autres études n'ont pas pu prouver la relation existante entre la trisomie 21 et l'âge paternel (par exemple Roth et al. 1983 ; Roecker and Huether 1983) [20]. La raison de l'effet de l'âge maternel n'est pas connue, plusieurs hypothèses ont été proposées en particulier celle d'un << vieillissement >> de l'œuf. De même la fréquence des anomalies chromosomique dans les fausses couches spontanées dépend de l'âge maternel. Cette fréquence est plus élevée quand l'âge maternel est supérieur à 35 ans, ceci est attribué au vieillissement des ovocytes. De même la détérioration ovulaire est sans doute responsable du déclin de la fertilité féminine au-delà de 40 ans [24].

D'après de nombreuses études, l'âge maternel reste le seul facteur causal dont la démonstration a été faite dans la trisomie 21. Cette relation a été décrite par Penrose, il y a plus de 60 ans, bien avant que la base chromosomique du syndrome de Down ne soit élucidée [25]. Par la suite, l'étude des autres trisomies observées dans l'espèce humaine a montré que la grande majorité d'entre elles étaient également influencées par l'âge maternel. Son importance est considérable. Jusqu'à 25 ans, environ 2 % des grossesses sont trisomiques mais à 40 ans cette proportion atteint 35 % [26]. En outre, l'effet de l'âge maternel est spécifique du chromosome impliqué. En particulier, l'effet est important pour les trisomies impliquant les plus petits chromosomes mais est absent pour les plus grands [27].

Malgré ces avancées, la base biologique de cet effet de l'âge maternel reste largement incomprise. Les études de l'origine parentale des aneuploïdies montrent que l'effet de l'âge maternel est lié à la non disjonction méiotiques d'origine maternelle et non à celle d'origine paternelle. Il semble donc clair que l'ovaire et non pas l'utérus en soit la source. Plusieurs hypothèses ont donc été proposées : une diminution avec l'âge dans la fréquence des chiasmata ovocytaires [28], une diminution avec l'âge du pool des ovocytes matures [29], une diminution

avec l'âge de la sélection contre les ovocytes aneuploïdes [30], un changement avec l'âge dans le microenvironnement folliculaire [31] ou dans le cycle cellulaire méiotique [32]. Il est à noter qu'une étude cas-témoins montre qu'une ovariectomie unilatérale précède plus fréquemment la naissance d'un enfant trisomique que celle d'un enfant normal [33]. Cette étude vient corroborer l'hypothèse selon laquelle la diminution avec l'âge du pool des ovocytes matures est un facteur de prédisposition pour la trisomie 21.

En outre, les études semblent bien indiquer que la première division méiotique est particulièrement vulnérable. Un modèle récent suggère donc que la recombinaison anormale et non-disjonction sont liées de façon causale [34]. Ce modèle propose l'existence de deux événements. Le premier est indépendant de l'âge maternel puisqu'il survient dans l'ovaire fœtal et implique la formation d'un bivalent instable. Le second événement est dépendant de l'âge maternel car il survient dans l'ovaire adulte et implique une gestion anormale de ce bivalent. Ce modèle implique que la fréquence de recombinaison n'est pas affectée par l'âge et que la mauvaise gestion du bivalent résulte avec l'âge d'une mauvaise maturation de l'ovocyte, d'un changement dans le milieu hormonal ou dans les protéines impliquées dans la ségrégation des chromosomes [35].

Un grand nombre de facteurs, qu'ils soient extrinsèques (les radiations ionisantes, la contraception orale, les médicaments pour la procréation et le tabac) ou intrinsèques ont été évoqués dans les étiologies des anomalies chromosomique en général et dans la trisomie 21. Mais le facteur le plus important est l'âge maternel avancé [20].

c. Autres facteurs incriminés

Outre l'âge maternel, un grand nombre de facteurs génétiques ou environnementaux ont également été incriminés dans la diathèse (prédisposition) aux aneuploïdies. Parmi ces facteurs, on note une irradiation parentale [36], les contraceptifs oraux [37], les anticorps antithyroïdiens [38], les saisons [39], la parité [40], le diabète maternel [41], la consanguinité [42]. Cependant aucune de ces associations n'a été établie de façon convaincante. Plus récemment, une

association entre métabolisme de l'acide folique et trisomie 21 a été mise en évidence. En particulier, dans une étude cas-témoins une augmentation de la fréquence d'un polymorphisme du méthylène tétrahydrofolateréductase (MTHFR) 677C>T, chez les mères d'enfants trisomiques a été observée [43]. La présence de ce polymorphisme s'accompagne d'une réduction de l'activité enzymatique de la MTHFR entraînant des troubles de la méthylation, augmentant ainsi la probabilité de non-disjonction. Une autre étude portant cette fois sur le polymorphisme la méthionine synthase réductase (MTRR) 66A>C, d'une autre enzyme du métabolisme de l'acide folique est venue confirmer cette première observation [44]. En outre, la présence combinée de ces polymorphismes augmente de façon importante le risque de non disjonction. Ces études semblent donc indiquer qu'une méthylation anormale pourrait être un facteur de risque de non-disjonction et qu'une supplémentation en acide folique pourrait atténuer ce risque de façon significative [45]. Enfin, Hassold et al. [46] ont montré que cette association ne semblait pas s'étendre aux trisomies impliquant les autres chromosomes. En conclusion, une association entre polymorphisme du métabolisme de l'acide folique et non disjonction reste à démontrer.

Enfin, une étude cas-témoins récente a montré cependant une association entre tabagisme actif et trisomie 21 résultant d'une erreur de la deuxième division méiotique. De façon surprenante, cette association n'est observée que chez les femmes de moins de 35 ans. Enfin, la prise de contraceptif oral combinée au tabagisme augmente de façon importante cette association [47].

4. Diagnostic des syndromes dysmorphiques et malformatifs

4-1 Informations anamnestiques

L'enquête familiale est un élément essentiel du bilan. Elle n'est pas toujours aisée et les barrières linguistiques ou les tabous familiaux peuvent rendre difficile la réalisation de l'anamnèse généalogique. Cependant, dans un nombre non négligeable de cas, l'établissement de l'arbre généalogique permet d'évoquer un mode d'hérédité précis et, par là même, de

restreindre le champ des hypothèses diagnostiques [1]. Les antécédents de fausses couches sont rarement signalés spontanément, ils constituent cependant un argument précieux en faveur d'une anomalie chromosomique familiale. L'histoire de la grossesse (recherche de la prise d'un agent tératogène, d'un épisode infectieux) et de l'accouchement doit être détaillée. L'anamnèse clinique doit être minutieuse et reconstituer l'histoire pédiatrique de l'enfant [1].

L'évaluation du développement staturo-pondéral et psychomoteur est primordiale comme élément d'orientation dans le diagnostic étiologique en dysmorphologie. Le phénotype comportemental peut parfois permettre une réelle orientation diagnostique, tel que les accès de rire immotivés dans le syndrome d'Angelman [5 ; 7].

4-2 Examen dysmorphologique

Cet examen est essentiellement descriptif et il est indispensable de noter tous les éléments recueillis et d'établir les mensurations. Les photographies font partie intégrante de cet examen. Pour des observations complètes et détaillées il est indispensable de différencier deux types de malformations ou des anomalies rencontrées en dysmorphologie, les anomalies mineures et majeures. L'approche doit être systématique par régions anatomiques mais n'obéit pas obligatoirement à un rituel [1]. Nous présentons sur le tableau XII, la liste des anomalies mineures fréquemment rapportées en dysmorphologie [5].

Tableau XII : Liste de quelques anomalies mineures fréquemment rapportées en dysmorphologie [5].

Cranio-faciale	Autres : tronc et membres	Peau
• Fontanelle sagittale • Hypertélorisme • Narines antéversées • Malrotation des oreilles • Oreilles bas implantées • Hétérochromie oculaire • Philtrum plat • Incisive unique centrale • Micrognathie • Puits pré-auriculaire • Hypodontie • Anomalies de l'hélix	• Xiphoïde bifide • Clinodactylie du cinquième doigt • Excès de peau de la nuque • Mamelons surnuméraires • Hernie ombilicale	• Taches hypo pigmentées • Taches café au lait

a. Examen Cranio-facial

Le crâne est étudié dans ses formes et ses dimensions. L'inspection du crâne est faite de face, de profil et en vue supérieure, afin de juger de sa configuration, de sa symétrie, et de l'impression générale des proportions du crâne par rapport aux repères faciaux. La mesure du périmètre crânien (mesure de la circonférence occipito-frontale) est indispensable, elle permet d'estimer la croissance cérébrale et de définir la notion de macrocéphalie (supérieur à -2 DS), de microcéphalie (inférieur à -2 DS) et ou de normocéphalie. Il est nécessaire de différencier des variations non pathologiques de la forme du crâne (dolichocéphalie, saillie de la suture métopique, plagiocéphalie...) correspondant soit à une variante de la normale (ex : crâne volontiers dolichocéphale des enfants prématurés, déformation crânienne intra-utérine), soit à une anomalie mineure soit à de véritables anomalies morphologiques comme les craniosténoses (scaphocéphalie, trigonocéphalie, brachycéphalie...) dont le diagnostic est facilité par l'examen des sutures crâniennes et confirmé par les explorations radiologiques. Une déformation à type d'occiput plat (plagiocéphalie) est volontiers liée à la position en décubitus dorsal du nourrisson et peut être secondaire à une hypotonie plutôt qu'à une véritable synostose coronale unilatérale prématurée. Une discrète asymétrie crânienne est parfois observée chez l'individu normal. Des anomalies focales des os crâniens doivent être notées, comme une hyperostose (bosses frontales ou pariétales) [5].

b. Examen de la face

L'examen du crâne sera suivi par l'examen de la face qui sera divisé en deux étapes, en premier par l'évaluation de l'aspect général, en deuxième, un examen minutieux en subdivisant la face en trois étages (supérieur, moyen et inférieur) [1;5; 48] (figure 14)

L'inspection permet de caractériser l'évaluation générale de l'aspect de la face. Le visage peut avoir une forme allongée, large, étroite, ovale, ronde, triangulaire, plate ou se caractériser par des traits grossiers. L'expression du visage doit aussi être observée [1]. Le visage peut être subdivisé en 3 parties afin de guider l'analyse morphologique : l'étage supérieur délimité entre le front et les sourcils, l'étage moyen délimité entre les sourcils et la racine inférieure du nez et

enfin l'étage inférieur délimité entre la racine inférieure du nez et le menton (Figure.15). D'autres délimitations de ces 3 étages ont été rapportées dans la littérature [1 ; 4 ; 48]. L'étage supérieur de la face permet d'identifier un front haut ou bas, large ou étroit (rétraction temporale), bombé ou plat, vertical ou fuyant, lisse ou ridé (vieillesse prématurée). La hauteur et la forme de l'implantation des cheveux sur le front doivent être évaluées [1].

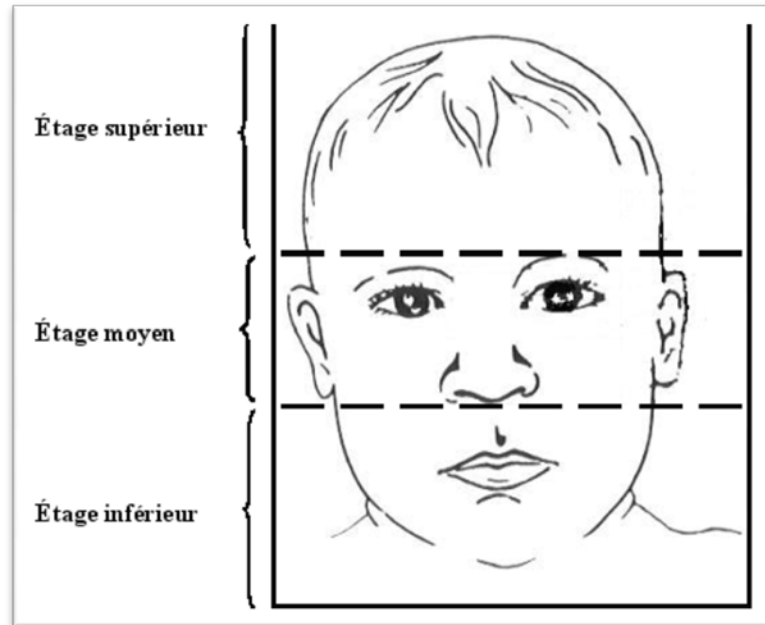


Figure 14: subdivision de la face [1]

L'examen de l'étage moyen de la face permet de mettre en évidence une rétraction ou une protrusion de l'étage moyen en recherchant l'alignement du front, du philtrum et du menton qui en principe se trouvent sur la même ligne verticale. L'étage moyen intègre l'étude de la région périorbitaire, le nez et les oreilles. L'étude de la région périorbitaire inclut les fentes palpébrales, les orbites, les globes oculaires et les cils. Les fentes palpébrales sont mesurées (blépharophimosis si étroites), et leur orientation est notée (aspect mongoloïde en haut et en dehors [trisomie 21], aspect anti-mongoloïde en bas et en dehors). Les notions d'hypertélorisme et d'hypotélorisme doivent être recherchées après comparaison à des courbes de référence selon l'âge. L'aspect des sourcils doit être précisé, tel que les anomalies de configuration (synophris observé dans le syndrome de Cornelia de Lange) [5 ; 49].

L'étude des globes oculaires recherche des anomalies de taille des globes (microphthalmie, anophtalmie, mégalo cornée), des anomalies de l'iris, en premier les anomalies de coloration, de pigmentation ou des anomalies morphologiques comme un colobome irien [1,50]. La configuration du nez donne des informations sur les événements embryonnaires qui se sont produits entre la deuxième et la cinquième semaine de gestation. Il existe une grande variation normale de taille et de forme générale du nez. La taille du nez est évaluée et sa description morphologique est détaillée (racine, crête nasale, pointe, ailes du nez, narines, columelle, cloison nasale) [1,6].

On recherche au niveau des oreilles des anomalies de taille (macrotie, microtie), d'implantation (haute, basse), d'orientation (rotation postérieure ou antérieure), et de forme (hélix, anthélix, tragus, antitragus, lobule, conque...) (figure 16). L'implantation normale des oreilles est définie par la ligne horizontale qui joint le canthus externe de l'œil à l'occiput et coupe l'oreille au niveau de son tiers supérieur [1,6]. Des marqueurs pré ou rétro-auriculaires sont recherchés comme des puits ou pertuis, des appendices pré-tragiens (chondromes, condylomes), retrouvés dans la dysplasie oculo-auriculo-vertébrale ou des indentations lobaires dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann [1,6].

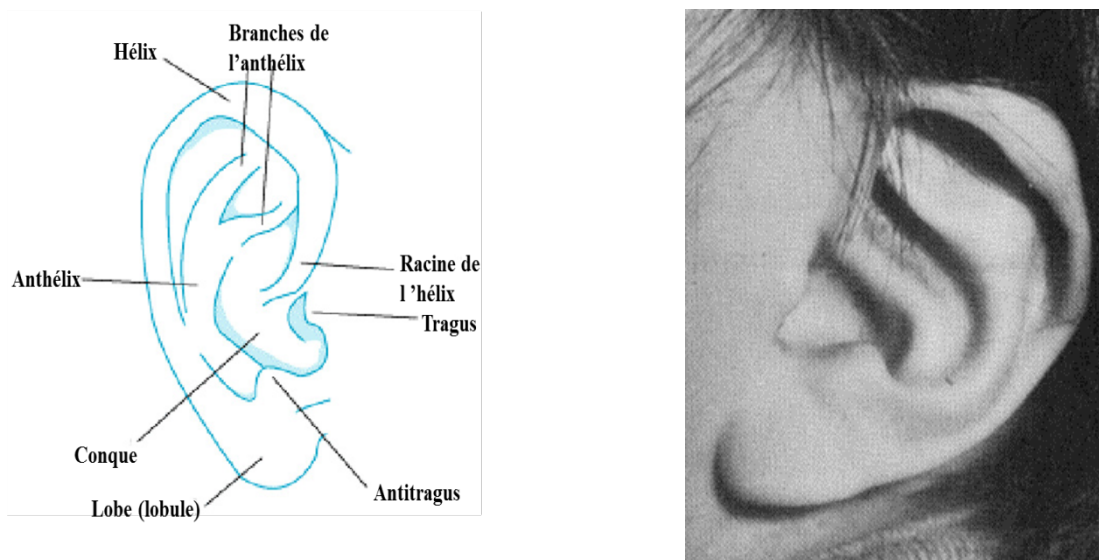


Figure 15 : Aspect et différents constituants de l'oreille normale [6].

L'examen de l'étage inférieur de la face débute en premier par l'examen du menton, à la recherche d'anomalie de position (rétrognathie, prognathie) ou de taille (micrognathie) [6]. Le Philtrum est la région du visage entre la base du nez et le vermillon de la lèvre supérieure. La configuration, la taille et le relief des piliers du philtrum doivent être notées. La taille de la bouche permet de définir une microstomie ou une macrostomie relative en cas d'anomalie. L'étude de la cavité orale comprend le palais, la luette, la langue, les gencives et les dents. L'anomalie majeure la plus fréquente est la fente palatine dont la luette bifide représente un équivalent mineur. La langue peut être le siège d'anomalie : microglossie, aglossie, ou macroglossie ; langue proéminente ou glossoptose, langue lobulée, fendue ou fissurée. L'examen des dents est important en dysmorphologie [1 ; 6].

c. L'examen des extrémités

L'analyse des mains et des pieds est un élément important d'information sur l'embryogenèse précoce des membres [1]. En effet la morphogenèse des membres a lieu pendant une période de 4 semaines entre la 5ème et la 8ème semaine de gestation [6]. Les anomalies des membres peuvent être isolées, ou syndromiques. C'est souvent l'atteinte d'un autre système qui permet l'affirmation d'un cadre syndromique [6]. L'étude des extrémités s'inscrit dans l'ensemble des membres qui peuvent présenter toutes les anomalies possibles au niveau des différents segments, regroupant les amputations ou défauts transverses terminaux, les anomalies longitudinales, les hypoplasies du rayon radial, les hypoplasies du rayon cubital, les ectrodactylies, les polydactylies les syndactylies et les symphalangies [1 ; 6]. Ces anomalies sont analysées au niveau des pièces osseuses sur les radiographies du squelette.

L'analyse clinique des mains et des pieds comprend leur aspect général, la longueur (brachydactylie, arachnodactylie), la mobilité des doigts (camptodactylie, clinodactylie...) ; l'étude des plis de flexion de la paume de la main, des doigts et de l'extrémité pulpaire des doigts (dermatoglyphes) [7] (Figure. 16). Des anomalies similaires à celles décrites au niveau des mains peuvent se retrouver au niveau des pieds [6].

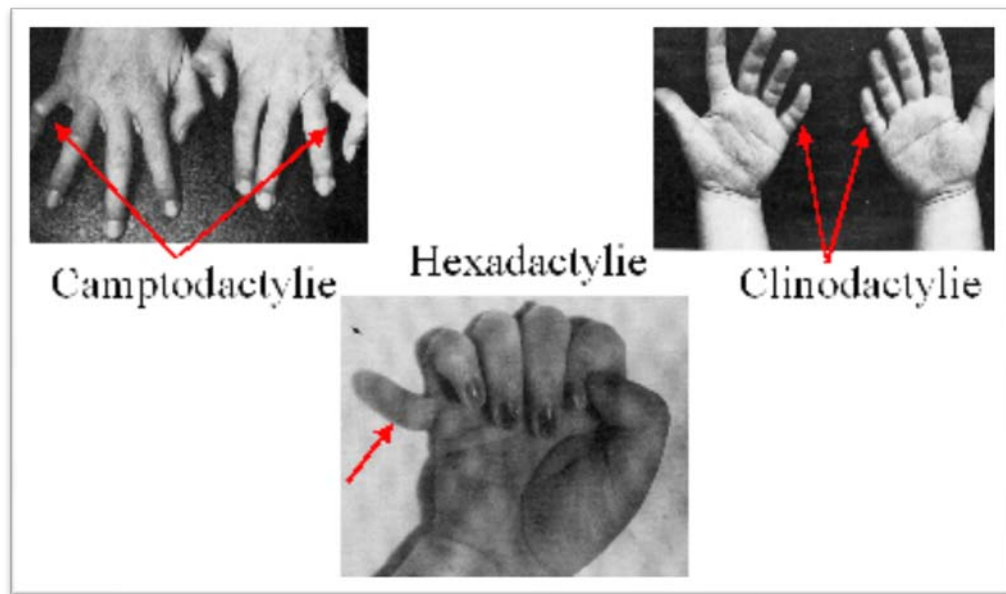


Figure 16 : Différentes anomalies des mains (camptodactylie, hexadactylie, clinodactylie)

d. L'examen de la peau

La peau est impliquée dans différents syndromes (au moins 1000 des 3500 syndromes) [5]. L'examen de la peau peut fournir des indices diagnostics importants et indiquer la présence des malformations. La recherche de six catégories de type des signes cliniques est importante au cours de l'examen de la peau [8]. En premier les anomalies du développement, tel que les anomalies du scalpe qui représentent un élément d'orientation vers des anomalies chromosomiques (la trisomie 13 et le syndrome de Wolf-Hirschhorn) [6]. La deuxième catégorie des signes à rechercher est le changement de pigmentation, qui représente un élément sémiologique fréquent et important pour un diagnostic précis, tel que le syndrome de Léopard [8]. La présence de lignes de Blaschko orientent vers un mosaïcisme chromosomique ou génique, indiquant une étude cytogénétique ou moléculaire [51]. En troisième lieu les anomalies des aires cutanées, observées dans le Syndrome de Menkes [52]. Le quatrième élément dans l'examen de la peau est l'anomalie vasculaire cutanée [53]. Les anomalies de texture cutanées, sont également recherchées notamment si suspicion du syndrome Ehlers-Danlos [54]. En dernier, la recherche d'un aspect tumoral, observé dans plusieurs syndromes hamartomateux [8].

e. Mesures standards et développement général

Les mesures standards (poids, taille, périmètre crânien...) sont des éléments indispensables dans l'examen dysmorphologique. Les mesures les moins courantes peuvent être comparées à des valeurs de référence [55]. Plusieurs syndromes dysmorphiques s'accompagnent d'anomalies du développement psychomoteur de gravité variable [48]. Dans certains cas, ces désordres neurologiques, psychomoteurs et comportementaux sont très particuliers [48].

f. L'examen somatique

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

g. Explorations complémentaires

Une première orientation, à la suite de l'examen initial, permet de guider le choix des examens complémentaires. Compte tenu du nombre et de la diversité des syndromes dysmorphiques, les indications doivent se faire au cas par cas. L'examen peut comporter une imagerie, des explorations génétiques et métaboliques [1].

II. Les anomalies chromosomiques

Tijo et Levan's découvrent en 1956 que le nombre exact des chromosomes humains était 46. La première découverte d'aberrations chromosomiques de l'espèce humaine a été faite en 1959 par Lejeune J et Coll. [6].

Les aberrations chromosomiques peuvent être de nombre, ou de structure. Chaque individu résulte normalement de la fécondation d'un ovule ayant un nombre haploïde de chromosomes (23) par un spermatozoïde porteur également de 23 chromosomes. La première cellule de cet individu possède un nombre diploïde (46) de chromosomes provenant pour la moitié du père et pour la moitié de la mère. Cette cellule se divise aussitôt, puis les deux cellules

filles et le phénomène (mitose) répété un nombre considérable de fois aboutit à la formation de toutes les cellules somatiques de l'organisme. Celles-ci contiennent chacune le même nombre de chromosomes que celle de la cellule mère grâce, au mécanisme de duplication chromosomique qui se produit à chaque division cellulaire. Par contre, la méiose aboutit à la formation des gamètes qui ne contiennent qu'un lot haploïde de chromosomes. Les erreurs mitotiques et méiotiques peuvent donner des anomalies chromosomiques portant sur le nombre [56].

Si l'erreur se produit au cours de l'une des deux divisions de la méiose, toutes les cellules sont porteuses de l'anomalie qui est dite homogène. Si celle-ci se produit lors du stade de développement embryonnaire sur les premières mitoses post zygotiques, le sujet aura deux populations différentes, l'une normale, l'autre porteuse de l'anomalie qui est dite en mosaïque [56].

1. Epidémiologie :

L'impact des anomalies chromosomiques sur la morbidité et la mortalité est loin d'être négligeable. Les anomalies de nombre sont les plus fréquentes que les anomalies de structure, mais ces dernières peuvent être responsables de récurrence au sein de la même famille.

On estime qu'un tiers des avortements spontanés sont d'origine chromosomique [57]. Elle est de 50 % pour les avortements survenant entre la huitième et onzième semaine de gestation. L'anomalie la plus fréquente est la monosomie X (20 % de toutes les anomalies), puis vient la triploïdie (17 %). La trisomie 16 est la plus fréquente des trisomies autosomiques à l'origine des avortements spontanés. Parmi les mort-nés, 5 % sont porteurs d'une anomalie chromosomique (10 % parmi les mort-nés macérés). Les anomalies les plus fréquentes sont les trisomies 13, 18 et 21, puis les aneuploïdies des chromosomes sexuels et enfin les anomalies de structure. On estime actuellement que près de 1 % des nouveau-nés vivants ont une anomalie chromosomique et que près de la moitié d'entre eux ont un retentissement phénotypique. La trisomie 21 est la plus fréquente (un nouveau-né vivant sur 650) [3].

Chez les hommes ayant des troubles de la fertilité, l'incidence des anomalies chromosomiques est de 2,1 à 3,5 %, la moitié ayant une formule 47,XXY. Parmi les femmes consultant pour une aménorrhée primaire, environ 25 % sont porteuses d'une formule 45,X ou apparentée. En cas d'avortements spontanés à répétition, la probabilité de trouver une anomalie chez l'un des conjoints varie de 1 à 10 % selon les études ; presque toutes les anomalies dépistées sont des translocations équilibrées [3].

2. Étude des chromosomes

Il existe plusieurs techniques selon la nature des cellules prélevées. Globalement, elles sont basées sur la culture cellulaire suivie d'un marquage et une coloration des chromosomes métaphasiques [58].

2-1 Caryotype classique

a. Les prélèvements [59, 60]

Le type de prélèvement dépend de l'indication du caryotype : Dans le cadre du diagnostic prénatal, les prélèvements diffèrent en fonction du stade de la grossesse. Le prélèvement des cellules amniotiques fœtales, issues du liquide amniotique, est réalisé par amniocentèse entre la quinzième et la dix-septième semaine d'aménorrhée. Les cellules trophoblastiques (choriocentèse) peuvent être prélevées entre la huitième et la dixième semaine et les cellules du sang fœtal (cordocentèse) vers la vingtième semaine.

Pour la détermination du caryotype en période post-natale, les lymphocytes T sont prélevés par ponction veineuse périphérique.

b. Les étapes de la réalisation du caryotype

b-1 Obtention de préparations chromosomiques :

Pour obtenir des préparations chromosomiques de bonne qualité, la méthode la plus largement répandue est de stimuler les lymphocytes T du sang périphérique avec un mitogène, la phytohémagglutinine A (PHA) ; au bout de 48 à 72 heures de culture, on dispose d'un nombre suffisant de lymphocytes en division ; puis ces cellules sont bloquées en métaphase en ajoutant un poison du fuseau mitotique comme la colchicine. Les cellules sont ensuite traitées par une solution hypotonique, fixées et étalées. On obtient ainsi des préparations de chromosomes métaphasiques [3].

b-2 Identification des chromosomes par marquage et coloration :

Plusieurs techniques de coloration chromosomique sont utilisées [58]. Les techniques dites de coloration ordinaire (Giemsa), qui colorent de façon uniforme les chromosomes, sont devenues obsolète. Elles permettent simplement un classement des chromosomes selon leur taille et la position du centromère, qui peut être médian, submédian ou terminal (chromosomes métacentriques, submetacentriques ou acrocentriques) [3].

Le caryotype est maintenant réalisé avec des techniques de bandes qui permettent d'identifier précisément chaque paire chromosomique sans qu'il soit possible de distinguer les chromosomes d'origine maternelle de ceux d'origine paternelle. L'International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) fournit, en 1981 [61], 1995 [62], 2009 [4] et 2013 [63], des idéogrammes ou représentations de chaque chromosome correspondant à environ 400, 550 ou 850 bandes par lot haploïde de chromosomes. Le bras court est désigné par **p**, le bras long par **q**; chaque bras est divisé en régions, elles-mêmes subdivisées en bandes et en sous-bandes. Ce type de nomenclature, le plus généralement admis, permet de définir les points de cassure, lors des remaniements.

Les techniques des bandes Q, G, R font apparaître le long du chromosome une succession de bandes caractéristiques de chaque complément chromosomique [3]. (Figure 17)

– Les bandes Q. En 1970, Caspersson montre, par la coloration des cellules en division à la moutarde de quinacrine, suivie d'une observation en lumière ultraviolette, que la structure des chromosomes est hétérogène. Cette technique permet l'identification précise de tous les chromosomes, en révélant une succession de bandes plus ou moins fluorescentes (appelées bandes Q pour quinacrine), propre à chaque chromosome. L'intérêt principal de cette technique réside surtout dans la fluorescence particulièrement intense de la partie distale des bras longs du chromosome Y, qui permet sa reconnaissance et la détection de ses anomalies [64].

– Les bandes G. Les méthodes les plus utilisées sont fondées sur la digestion enzymatique des préparations chromosomiques par des enzymes protéolytiques. Le marquage en bandes G, obtenu après coloration par le Giemsa, est superposable à celui des bandes Q, les bandes brillantes de la fluorescence correspondant aux bandes noires du Giemsa [64].

– Les bandes R. Dutrillaux et Lejeune ont proposé une technique comportant le traitement des préparations à 87°C pendant quelques minutes dans une solution à pH 6,5. La coloration des chromosomes fait alors apparaître une alternance de bandes foncées et de bandes claires. La disposition de ces bandes est l'inverse de celle qui est obtenue en bandes Q et en bandes G (bandes R pour Reverse). La technique de Dutrillaux et Lejeune est d'une grande utilité pour détecter de petits remaniements de structure, car elle a l'avantage de très bien marquer les extrémités du chromosome ainsi que de nombreuses bandes intermédiaires [64].

– Les bandes C ne colorent que les régions centromériques et la région distale du bras long du chromosome Y. [3,64]

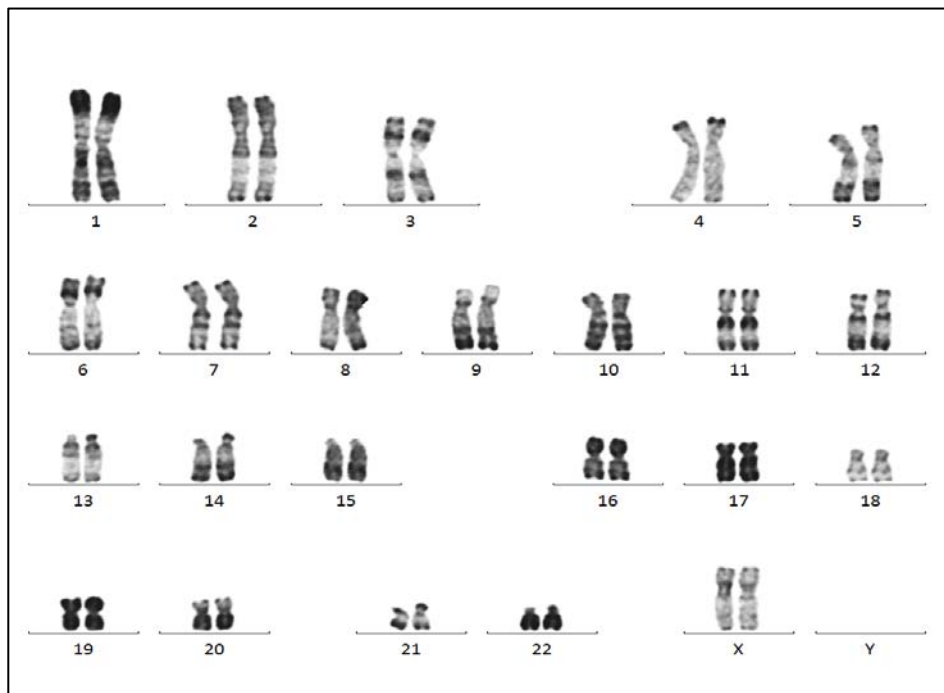


Figure 17 : Exemple de caryotype normal chez une fille (46,XX)

2-2 Cytogénétique moléculaire (L'hybridation in situ en fluorescence) [3, 65] :

L'hybridation in situ en fluorescence (FISH : Fluorescence In Situ Hybridization) permet une caractérisation rapide des anomalies chromosomiques. Cette technique est réalisée sur les métaphases ainsi que sur les noyaux interphasiques. Le principe est basé sur l'hybridation efficace et spécifique de sondes d'ADN marquées aux fluorochromes avec des séquences nucléotidiques complémentaires de l'ADN des chromosomes à étudier. Si les techniques de cytogénétique classique permettent d'accéder à des remaniements de plusieurs millions de paires de base (1 million de paires = 1 méga base, Mb), il faut recourir à d'autres techniques pour détecter des déséquilibres de taille inférieure à 5 Mb. Ces techniques dites de cytogénétique moléculaire associent deux techniques : la cytogénétique classique et la biologie moléculaire. Deux propriétés physicochimiques de l'ADN rendent possibles ces techniques: sa faculté de dénaturation/renaturation sans altérer la molécule et la propriété des chaînes d'ADN de s'apparier avec leur séquence complémentaire. On distingue :

a. FISH sur noyaux interphasiques [3] :

Cette technique s'applique aux noyaux interphasiques. En effet, chaque chromosome occupe dans le noyau une position bien définie appelée domaine. Ces domaines peuvent être visualisés grâce à des sondes fluorescentes (sondes de peinture), spécifiques d'un chromosome donné. En pratique, les sondes répétitives spécifiques de régions alphas centromériques sont les plus utilisées. Par simple comptage des signaux dans les noyaux, il devient possible de faire le diagnostic d'anomalies du nombre.

b. FISH sur chromosomes métaphasiques [3] :

La FISH sur des préparations de chromosomes métaphasiques obtenues après culture cellulaire est d'une aide précieuse pour analyser la structure fine des chromosomes; l'utilisation de sondes spécifiques d'une séquence d'ADN génomique permet de reconnaître des anomalies dites cryptiques indétectables par le caryotype à savoir les délétions, les duplications et les translocations.

3. Les types d'anomalies chromosomiques

On distingue deux types d'anomalies chromosomiques : les anomalies de nombre et les anomalies de structure.

3-1 Les anomalies chromosomiques de nombre

Dès les années 1930, Wandenburg et Bleyer ont pu établir que la non disjonction des chromosomes pendant la méiose serait à l'origine d'une anomalie chromosomique de nombre et pouvant être la cause du syndrome de Down [6].

a. Les aneuploïdies

a-1 L'état homogène

La mitose et la méiose ne sont pas des processus dépourvus d'erreurs. Quoique la distribution des chromosomes s'effectue de façon remarquablement efficace, il arrive qu'un

chromosome entier soit perdu ou acquis en raison d'un défaut de fonctionnement du fuseau. Un changement dans le nombre des chromosomes d'une cellule somatique en mitose peut être transmis dans quelques cas, bien qu'en général les cellules concernées perdent la capacité de se diviser. D'autres part, une erreur dans la ségrégation des chromosomes lors de la méiose I ou II peut entraîner la formation de gamètes porteurs d'un chromosome supplémentaire ou au contraire ayant perdu un chromosome entier. Dans la plupart des cas, l'apparition d'un chromosome supplémentaire (trisomie) empêche le développement de l'embryon et conduit à sa perte in utéro [66].

Les aneuploïdies se traduisent par une modification du nombre total de chromosomes. Les plus fréquentes sont les trisomies et les monosomies qui résultent d'un problème de disjonction lors de la division méiotique (gamète avec un chromosome surnuméraire et gamète avec un chromosome manquant). On distingue :

➤ Les trisomies

Les trisomies sont les anomalies chromosomiques les plus communes dans l'espèce humaine (4% des grossesses reconnues). Elles sont définies par la présence d'un chromosome surnuméraire, le caryotype comporte alors 47 chromosomes. Tous les chromosomes peuvent être touchés et la plupart des trisomies occasionnent des avortements précoces. Néanmoins, les sujets porteurs d'aneuploïdies gonosomiques (47,XXX ; 47,XXY ; 47,XYY) ou de trisomie 21 (47,XY,+21 ou 47,XX,+21) sont viables à long terme.

Exemple de la trisomie 21 chez un garçon (47,XY,+21) et du syndrome de Klinefelter (47,XXY) retrouvés dans notre étude.

➤ Les monosomies

Les monosomies sont caractérisées par l'absence d'un chromosome au caryotype. Elles entraînent un nombre important d'avortements précoces et les sujets atteints de monosomies ne sont jamais viables à l'exception de la monosomie X [67].

Exemple du syndrome de Turner dont la formule classique est (45,X) retrouvé dans notre étude.

➤ Chromosomes marqueurs surnuméraires (mar) :

Sous ce terme, on désigne un tout petit chromosome non identifié en plus de la lignée diploïde normale ; sa découverte pose toujours des problèmes difficiles d'identification et de pronostic. En effet, s'il est constitué d'hétérochromatine, le plus souvent aux dépens des bras courts d'acrocentriques, le petit chromosome est sans effet phénotypique ; mais s'il est constitué d'euchromatine, il peut avoir de graves conséquences (retard mental et/ou malformations congénitales [3].

➤ Chimères :

On parle de chimère quand les cellules de l'organisme proviennent de la fusion postzygotique de deux œufs. Si parmi les deux types de cellules les unes portent deux chromosomes X et les autres un chromosome X et un Y, le phénotype est très variable et une anomalie de différenciation sexuelle peut être observée [3].

Exemple du cas de chimère retrouvée dans notre série (chi 46,XX[90]/46,XY).

a-2 Le mosaïcisme chromosomique

Si la non-disjonction survient lors des premières divisions mitotiques de l'embryogenèse, l'anomalie de nombre est en mosaïque et deux populations cellulaires (ou plus), différentes par leur constitution chromosomique, coexistent. Ces mosaïques peuvent ne concerner que des lignées toutes aneuploïdes, mais le plus souvent une lignée diploïde normale existe, voire prédomine. On estime que 10 % des trisomies autosomiques sont en mosaïque [68]. Ce chiffre est sûrement plus élevé pour les anomalies des chromosomes sexuels.

b. Les polyploïdies

Les polyploïdies sont définies par l'existence au caryotype d'un nombre de chromosomes égal à un multiple du complément haploïde supérieur à 2. La triploïdie ($3n$ soit 69 Chromosomes) et la tétraploïdie ($4n$ soit 92 chromosomes) sont les polyploïdies observées dans l'espèce humaine. Elles résultent d'un accident de la fécondation, double fertilisation ou rétention du second globule polaire ; incompatibles avec une survie prolongée, elles sont une cause fréquente d'avortements spontanés [3]. Ces anomalies constitutionnelles sont très rarement viables, et il est possible de les détecter dans certaines cellules cancéreuses à un stade avancé de la tumorigenèse [58].

3-2 Les anomalies chromosomiques de structure

Moins fréquentes que les anomalies de nombre, elles posent toujours le risque de la récurrence dans une famille [3]. Une anomalie de structure survient lorsque les molécules d'ADN de deux chromosomes sont cassées puis réassociées, formant alors un réarrangement inhabituel [66]. On distingue :

a. Les délétions (del) :

Ce sont des pertes de matériel chromosomique ; elles peuvent être terminales, affectant l'extrémité distale d'un bras chromosomique, ou interstitielles à la suite de deux cassures avec perte du matériel chromosomique situé entre ces deux cassures. Certaines délétions sont classiques : la délétion d'un fragment du bras court d'un chromosome 5 responsable du syndrome du cri du chat, ou celle du chromosome 4 responsable du syndrome de Wolf-Hirschhorn ; les délétions du chromosome 18 peuvent intéresser le bras court ou le bras long. Elles peuvent soit survenir de novo et être sporadiques, soit résulter de translocations réciproques parentales et être familiales [3]. (Figure 18)

Dans notre étude, nous avons répertorié des délétions des chromosomes à savoir :

- la délétion du chromosome 7 : $46,XY,del(7)(p13p15)$.

- la délétion du chromosome 10 : 46,XY,del(10)(p14).
- la délétion du chromosome 18 : 46,XY,del(18)(q22).

b. Chromosome dérivé (der) [66] :

La définition selon la terminologie ISCN est l'un des chromosomes de structure remaniée à la suite d'un réarrangement affectant deux chromosomes ou plus.

Dans notre série, deux dérivés de chromosomes ont été également répertoriés :

- Dérivé du chromosome 9 : 46,XX,der(9).
- Dérivé du chromosome 15 : 46,XX,der(15)add(15)(p11).

c. Les anneaux(r) :

Produisent un autre type de délétions. L'anneau est le résultat de deux cassures, une sur chaque bras chromosomique, avec perte des fragments distaux et fusion des extrémités cassées portant le centromère ; il s'ensuit une monosomie partielle pour les deux bras chromosomiques. (Figure 19)

d. Les translocations :

Elles peuvent être réciproques, robertsoniennes ou plus complexes

Translocations réciproques (rec) simples : Elles sont liées à un échange de matériel entre deux chromosomes non homologues ; à la suite d'une cassure sur un bras de chaque chromosome, les fragments chromosomiques distaux aux points de cassure échangent leur position. Quand de tels remaniements ne s'accompagnent d'aucune perte de matériel (translocation équilibrée) ou de dysfonction génétique, le phénotype du sujet porteur de l'anomalie à l'état hétérozygote est normal. On n'estime généralement qu'une personne sur 625 est porteuse d'une translocation réciproque équilibrée. Cependant, le sujet transloqué a un risque non négligeable de produire des gamètes déséquilibrés par malségrégation de la translocation lors de la méiose. Après fécondation, les zygotes peuvent être porteurs de

monosomie ou de la trisomie partielle pour les segments intéressés par la translocation [3].
(Figure 20)

Dans notre série les translocations réciproques retrouvées sont :

- 46,XY,der(18),t(17;18)(q25;q21)
- 46,XX,der(18),t(13;18)

Translocations roberstoniennes (rob) : Elles résultent de la fusion de deux chromosomes acrocentriques, le plus souvent non homologues. Les plus fréquentes sont les translocations der(13;14) et der(14;21). Les sujets qui en sont porteurs ont un caryotype à 45 chromosomes et un phénotype normal ; ils ont un risque accru de donner naissance à des enfants porteurs de trisomie pour les chromosomes intéressés ou d'avortements spontanés [3]. (Figure 21)

La translocation roberstonienne retrouvée dans notre étude est celle de la translocation entre les chromosomes 14 et 21 : 46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21

Translocations complexes : Elles intéressent trois chromosomes, voire plus. Les segments intéressés peuvent être distaux, comme dans les translocations réciproques, ou interstitielles, comme dans les insertions. Les femmes porteuses de tels remaniements peuvent avoir des enfants, mais les hommes, en raison de la vulnérabilité de la spermatogenèse, peuvent être stériles ou hypofertiles, notamment si un acrocentrique est impliqué [3].

e. Insertions (ins)

Elles correspondent à un segment de chromosome inséré dans un autre chromosome ou dans une autre région du chromosome. Secondaire à trois cassures, ce type de remaniement n'a pas de retentissement phénotypique chez le sujet qui en est porteur à l'état hétérozygote. Rare en pathologie humaine, il peut produire des anomalies déséquilibrées viables par recombinaison (monosomie ou trisomie partielle) [3]. (Figure 22)

f. Les duplications (dup):

Il s'agit de remaniements rares, mais pouvant aboutir à une trisomie partielle dont l'expression phénotypique est dépendante du segment dupliqué. Les duplications peuvent résulter d'une recombinaison inégale lors de la méiose. Par exemple une duplication au niveau du bras long du chromosome 9 est rédigée comme suit : dup(9q) [58]. Il existe deux types, les duplications en tandem et les duplications en miroir. (Figure 23).

g. Isochromosomes (iso) :

Ce sont des chromosomes métacentriques dans lesquels les deux bras sont structurellement identiques. Leur formation résulte d'une cassure transversale du centromère, suivie par la réunion des éléments centromériques des deux chromatides sœurs [3]. Il peut être monocentrique ou dicentrique. Les plus fréquents en pathologie humaine sont les isochromosomes des bras long du chromosome X, dont la traduction clinique va du phénotype féminin normal au phénotype turnérien [3]. (Figures 24). Dans notre étude, on a trouvé 2 isochromosomes de l'X dont un à l'état homogène 46,X,i(Xq) et l'autre en mosaïque 45,X/46,X,i(Xq).

h. Inversions (inv):

Ce sont des événements intéressant un seul chromosome et secondaires à deux cassures. Le segment situé entre les cassures est inversé et réinséré. Si le fragment inversé inclut le centromère, l'inversion est dite péricentrique ; dans le cas contraire, elle est dite paracentrique. À l'état hétérozygote, ces inversions ne s'accompagnent pas de retentissement phénotypique. Elles touchent une personne sur 1000. Certaines inversions limitées aux régions d'hétérochromatine centromériques sont des variant fréquents et ne sont pas considérées comme des anomalies chromosomiques (inversion de l'hétérochromatine du chromosome 9). Théoriquement, les sujets porteurs d'une inversion paracentrique n'ont pas de risque accru pour leur descendance; en effet, les chromosomes recombinants sont soit dicentriques, soit

acentriques, et les produits de conception ne sont pas viables. En cas d'inversion péricentrique, le risque d'anomalies déséquilibrées viables par aneusomie de recombinaison (monosomie ou trisomie partielle) n'est pas négligeable pour la descendance [3]. (Figure 25)

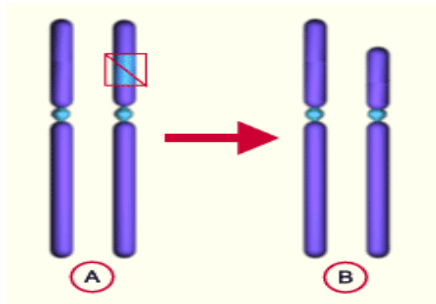


Figure 18 : délétion [69]

(A) Paire de chromosomes normaux
(B) Délétion chromosomique

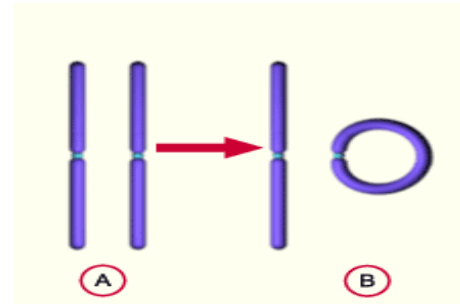


Figure 19 : formation d'un chromosome en anneau [69]

(A) Paire de chromosomes normaux
(B) Chromosome en anneau

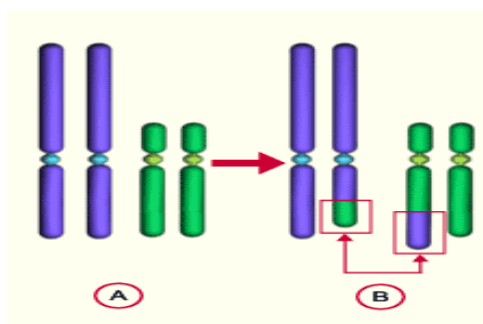


Figure 20 : translocation réciproque [69]

(A) 2 paires de chromosomes non homologues
(B) Translocation réciproque.

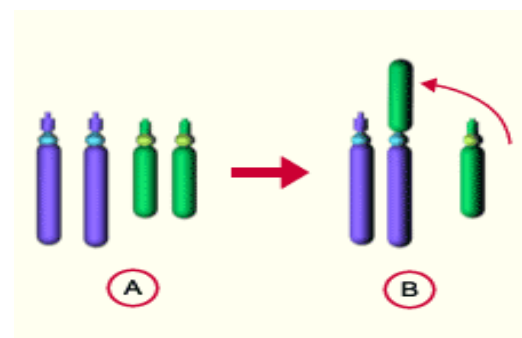


Figure 21 : translocation roberstonienne [69]

(A) Paire normal de chromosomes
(B) Fusion centrique entre 2 chromosomes non homologues.

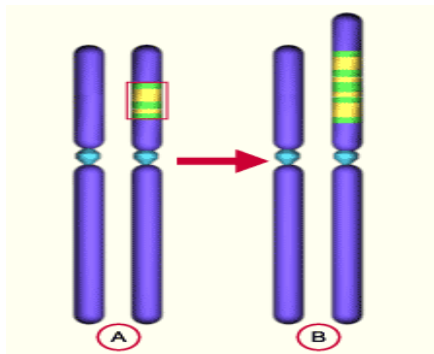


Figure 22: insertion [69]

- (A) 2 paires de chromosomes normales
(B) Insertion dans un autre chromosome

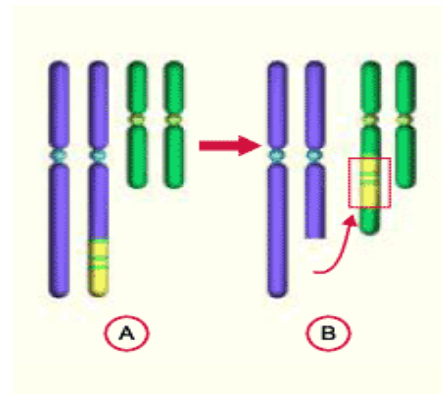


Figure 23 : duplication [69]

- (A) Paire de chromosomes normaux
(B) chromosome avec duplication

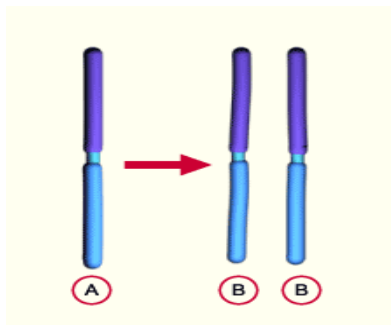
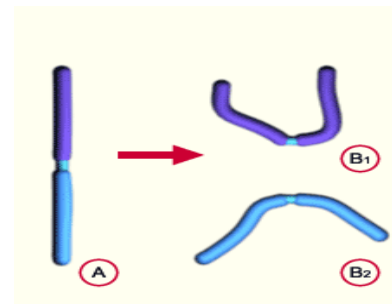
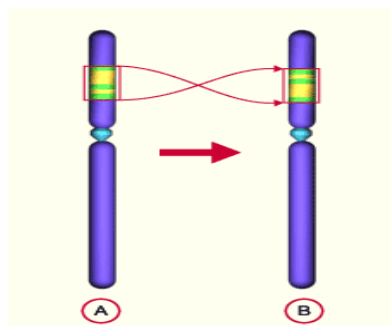


Figure 24 : formation d'un isochromosome [69]

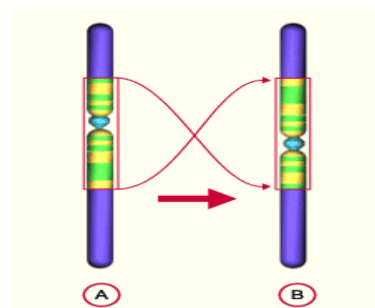
- Division normale des chromosomes
(A) chromosome normal X
(B) Chromosome identique après division



- (A) Chromosome normal X
(B1) Isochromosome X, i(Xp)
(B2) Isochromosome X, i(Xq)



- (A) chromosome normal
(B) inversion paracentrique



- (A) chromosome normal
(B) inversion péricentrique

4. Conseil génétique :

Le conseil génétique est un acte de médecine préventive qui consiste, à partir du diagnostic précis d'une affection génétique survenue dans une famille, à évaluer le risque de récurrence dans cette même famille. Il s'adresse à des couples ayant eu un enfant atteint ou s'avérant inquiets sur un éventuel risque pour leur descendance parce qu'ils sont eux-mêmes atteints, ou ils ont des apparentés atteints appartenant à des populations à risque [70]. Sa finalité est d'aider un couple, considéré à risque, en l'informant de manière appropriée, à prendre une décision éclairée d'entreprendre ou non une grossesse. Le conseil génétique s'appuie sur un dossier médical complet (clinique et paraclinique) et un diagnostic précis du (des) sujet(s) atteint(s) [71,72]. La consultation de conseil génétique recueille dans un premier temps l'ensemble des informations concernant la famille : établissement de l'arbre généalogique, identification des individus atteints et des individus indemnes.

La possibilité de porter in utero le diagnostic d'une maladie chromosomique rend l'annonce de sa découverte chez un enfant après sa naissance très délicate. Le conseil génétique qui s'ensuit est difficile car le couple accepte souvent mal la venue au monde de cet enfant inattendu, né malgré les examens réalisés pendant la grossesse (ou en raison de l'absence d'examens, faute d'avoir eu connaissance de leur existence). Même s'il s'agit d'une anomalie accidentelle avec un risque de récurrence négligeable, lors du conseil génétique on ne peut faire l'économie d'évoquer la possibilité d'un diagnostic prénatal de sécurité pouvant conduire à interrompre la grossesse si l'enfant s'avère atteint. Cette proposition pour la grossesse suivante peut accentuer le rejet de l'enfant par sa famille. Une autre difficulté tient à la transmission de l'information quand l'anomalie est liée à un remaniement de structure dont peuvent être porteuses sous forme équilibrée, sans le savoir, d'autres personnes de la famille. Les informer apparaît comme une nécessité pour leur permettre d'accéder à un diagnostic prénatal. Quand les parents de l'enfant atteint refusent d'être le messager de cette information (ce qui est assez fréquent), les praticiens peuvent être tentés de dépasser leur mission en cherchant à prévenir les

apparentés, ce qui va à l'encontre du secret médical. Après la naissance d'un enfant porteur d'une anomalie chromosomique de nombre, le risque de récurrence est a priori faible (1 % si la mère a moins de 30 ans) s'il n'y a pas d'autre cas dans la famille. En revanche, s'il s'agit d'une anomalie de structure déséquilibrée, la bonne pratique est de s'assurer que l'anomalie chromosomique est bien survenue de novo. Devant toute anomalie de structure, un caryotype doit donc être réalisé chez les deux parents avant de conclure à une anomalie accidentelle [3].

➤ **Anomalie considérée comme accidentelle** [3, 66,70]

Si aucun des parents n'a d'anomalie, le conseil génétique se doit d'être rassurant, en tenant compte de l'âge maternel.

- Conseil génétique pour les parents

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

- Conseil génétique pour les apparentés :

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

- Conseil génétique pour les personnes atteintes :

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

➤ **Anomalie liée à un remaniement de structure parental** [3, 70,73]

Quand l'anomalie résulte d'un remaniement chromosomique parental (2 à 3 % des trisomies 21), le risque de récurrence varie selon le type de l'anomalie, les chromosomes

intéressés, voire le sexe du parent porteur. La probabilité d'avoir un enfant viable ayant une anomalie chromosomique dépend du remaniement en cause et des circonstances de découverte de l'anomalie parentale : naissance d'un premier enfant atteint, avortements spontanés répétés ou bilan d'infertilité. Découvrir un remaniement de structure dans une famille doit conduire à une enquête familiale.

Tous les patients qui ont fait l'objet de cette étude ont bénéficié d'un conseil génétique adéquat.

5. Diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal (DPN) est un acte de médecine prédictive ayant pour but de détecter in utéro chez l'embryon ou le fœtus une affection grave, permettant ainsi d'interrompre ou de poursuivre une grossesse [3, 74,75]. Le DPN peut être réalisé à partir de prélèvement de liquide amniotique (amniocentèse) ou des villosités chorales (choriocentèse). Il ne peut évidemment se concevoir sans une consultation de conseil génétique préalable. Le recours au DPN est toujours une décision difficile à prendre, car il implique obligatoirement l'évocation d'une interruption de grossesse, hypothèse à laquelle la plupart des couples refusent de penser. Le DPN doit comprendre une information suffisante sur le processus du prélèvement, de même il faut obtenir un consentement éclairé des deux parents.

Si le DPN permet d'éviter la naissance d'enfants handicapés, il soulève de nombreux problèmes dont les principaux ont trait au fantasme de l'enfant parfait considéré comme un droit, à la banalisation de l'interruption volontaire de grossesse, aux conflits de valeurs engendrés par la découverte d'une anomalie qui n'est pas considérée comme particulièrement grave, au phénomène de société qui tend à rejeter les handicapés [3].

Toutefois, l'approche du DPN n'est pas encore possible au Maroc, car il n'y a pas de cadre juridique qui autorise l'interruption de grossesse quand la mère est enceinte d'un enfant atteint

d'un handicap génétique. En effet, l'article n° 453 du code pénal ne considère l'avortement comme légal que lorsque la santé de la mère est menacée [76].

Schématiquement, il existe deux situations de DPN cytogénétique. L'une découle d'un conseil génétique demandé en raison de la présence d'une anomalie chromosomique dans une famille. L'autre relève de données épidémiologiques (l'âge maternel avancé par exemple) ou de données échographiques [3].

III. Discussion des résultats de l'étude

1. La fréquence des anomalies chromosomiques

De nombreuses études ont été réalisées à travers le monde pour étudier la fréquence des anomalies chromosomiques chez des patients présentant des syndromes dysmorphiques et ou malformatifs. Il existe une grande variabilité dans la fréquence des anomalies chromosomiques chez des patients suspects d'avoir des aberrations chromosomiques, ce qui est en accord avec les données de la littérature [77,78]. Dans notre étude, 55,74% des patients avaient une anomalie chromosomique parmi les 122 patients présentant un syndrome dysmorphique. Cette fréquence est élevée par rapport à d'autres études [79, 80, 81, 82, 83, 84, 85] (Figure 26).

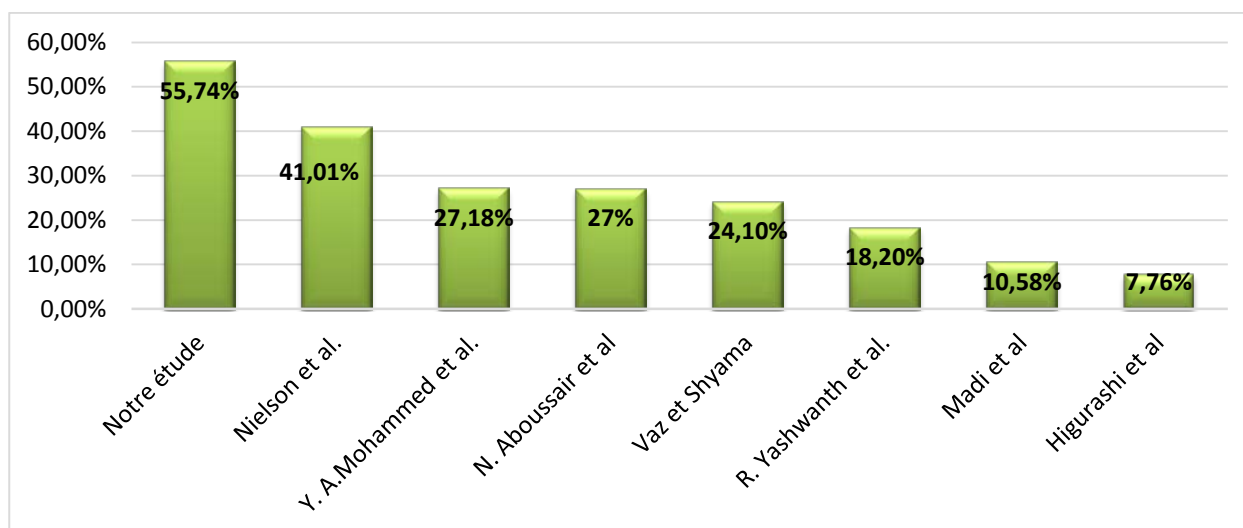


Figure 26 : Fréquence des anomalies chromosomiques dans d'autres études.

Ces variabilités de fréquence d'une étude à une autre peuvent être expliquées par le fait que dans notre étude seuls les dossiers ayant un caryotype ont été sélectionnés malgré le nombre conséquent de patients ayant consulté pour syndromes dysmorphiques et ou malformatifs mais n'ayant pas réalisé de caryotype (absence d'assurance maladie). Ces variabilités de fréquence peuvent aussi être expliquées par les critères d'inclusions propres à chaque étude, le nombre de patients inclus dans l'étude (faible dans notre étude), et la méthode cytogénétique utilisée ainsi que le biais de recrutement. Cette fréquence élevée dans notre étude peut également s'expliquer par le fait que les patients n'ont pas bénéficié d'un diagnostic anténatal vu l'absence de loi autorisant l'interruption thérapeutique de grossesse en cas de mise en évidence d'une anomalie chromosomique en anténatal.

Dans notre étude, on a noté une grande fréquence d'anomalies de nombre par rapport aux anomalies de structure ce qui est en accord avec les données de la littérature [79, 80, 81, 82,83, 84, 85]. Le pourcentage des anomalies autosomiques retrouvées dans notre étude est plus élevé par rapport à celui des gonosomes, ce qui est similaire à d'autres études. Cela peut s'expliquer par le fait que les anomalies gonosomiques ont moins d'effet sur le phénotype des patients par rapport aux anomalies autosomiques [84, 86].

1-1 Anomalies autosomiques

Concernant les anomalies autosomiques, l'anomalie chromosomique la plus prédominante retrouvée était la trisomie 21 ce qui est en accord avec les données de la littérature [79, 80]. Le pourcentage de 66,17% de la trisomie 21 dans notre étude est élevé par rapport à celui rapporté dans la littérature [79, 84], ce qui pourrait être attribué à la facilité du diagnostic clinique. De nombreuses études faites pour montrer l'incidence des anomalies chromosomiques dans la population suspecte d'avoir des aberrations chromosomiques montrent également la grande fréquence du syndrome de Down [86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93]. Dans notre étude la fréquence des translocations dans la trisomie 21 est de 2,22% ce qui est plus élevé par rapport à la fréquence retrouvée dans d'autres études [79, 84]. Dans notre série, la

trisomie 21 est libre et homogène dans 88,88% et en mosaïque dans 8,88%, ceci est en accord avec les données de la littérature [15].

Les autres types de trisomies retrouvées dans notre étude sont respectivement par ordre de fréquence la trisomie 18 (4,41%) et la trisomie 13 (2,94%). Ces valeurs sont élevées par rapport à celles rapportées dans la littérature [79, 84]. La fréquence des autres trisomies (13, 18) en comparaison au pourcentage de la trisomie 21 est faible. En s'appuyant sur les données de l'étude de Giaccardi et al (1991), ce taux faible de la trisomie 18 et 13 peut s'expliquer par le fait que la plupart des fœtus atteints sont avortés spontanément et aussi du fait que les nouveaux nés sont rarement viables à long terme, au maximum 1 à 2 mois en postnatal [94]. Dans la trisomie 18 la survie est en moyenne de 2–3 mois pour le garçon et de 10 mois pour la fille [95], de rares malades ont survécu jusqu'à 15 ans ou 19 ans [96]. Par contre pour la trisomie 13, la survie moyenne est de 130 jours et semble être la même dans les deux sexes ; près de la moitié des enfants décèdent au cours du premier mois, et plus des deux tiers avant le sixième mois. La survie au-delà de trois ans est l'exception [15]. Les cas de survie prolongée ont été compilés par Redheendran et coll. [97]. Taylor (1968) rapporta que la durée minimale de vie d'un nouveau-né atteint de la trisomie 13 était de 89,2 jours, mais il peut y avoir des exceptions [98]. Ces syndromes sont connus par leur faible incidence à l'exception des cas de mosaïcisme [99]. Dans notre étude 1 seul cas de trisomie 18 en mosaïque a été trouvé.

1-2 Anomalies chromosomiques liées aux gonosomes

Parmi les anomalies chromosomiques des gonosomes, le syndrome de Turner est le plus retrouvé dans notre étude (13,23%) suivi par le syndrome de Klinefelter (1,47%) et enfin 1 seul cas présentant une chimère. Ce pourcentage est élevé en comparaison à l'étude faite par Y. Mohammed et al [79]. Ce taux faible des anomalies chromosomiques gonosomiques peut être expliqué par l'expression phénotypique moins sévère suspectée cliniquement. Le syndrome de Turner est lié à l'absence totale ou partielle du chromosome X dont sa fréquence est estimée à 1/5000 (soit 11/2500 naissances chez la fille) ; la monosomie du chromosome X (45,X) ne

résume pas la totalité des cas de syndrome de Turner. Dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'une mosaïque (45,X/46,XX) et/ou d'une anomalie de structure de l'X voire de l'Y. Le tableau clinique est très hétérogène et la dysmorphie est souvent modérée, voire absente [100,101].

Thompson et al [102] rapporta que l'incidence du syndrome de Turner consécutive en période néonatale est de 0,04%. Le syndrome de Turner est l'un des rares aberrations chromosomiques qui peut être reconnu cliniquement pendant l'enfance, basé sur une petite taille, écart entre les mamelons, lymphœdème des membres inférieurs, le cou palmé et plusieurs anomalies mineures [103]. Dans notre étude nous avons trouvé 3 cas de syndrome de Turner avec 45,X et 6 autres dus aux isochromosomes de l'X.

Quant au syndrome de klinefelter, il touche 1,18 pour mille naissances masculines et n'entraîne pas de dysmorphie importante mais peut-être diagnostiqué devant la gynécomastie, l'atrophie testiculaire ou l'infertilité ; il est rare de porter le diagnostic chez le jeune enfant et le plus souvent le diagnostic est porté lors de la puberté [15]. 1 cas de syndrome de klinefelter 47,XXY a été recensé dans notre étude et il était suspecté devant la cardiopathie, le micropénis et l'atrophie testiculaire.

2. L'anomalie chromosomique et âge maternel :

Dans notre étude, le plus grand nombre d'anomalies chromosomiques retrouvées concernait la tranche d'âge maternel comprise entre [30 et 40 ans] (41,17%), suivie par la tranche d'âge [40 et 50 ans] (26,47%). La fréquence des anomalies chromosomique pour la tranche d'âge [20-30ans] était de 23,53% et pour la tranche d'âge < 20 ans était de 4,41%.

Les diverses études épidémiologiques sur la fréquence des aberrations chromosomiques en fonction de l'âge maternel ont toutes établi celui-ci comme un facteur de risque [104]. L'association entre âge maternel et anomalies chromosomiques a été bien établie pour la trisomie 21. Pour la trisomie 21 ce risque est de 1/450 entre [20 et 24 ans], passe à 1/45 entre [45 et 50 ans] et se retrouve à un moindre degré pour les trisomies 13, 18, le syndrome de

klinefelter et la trisomie X (Ferguson-Smith et Coll., 1983) [105]. Ce même résultat été confirmé par une étude réalisée au Japon dans le but d'établir l'incidence des anomalies chromosomiques et l'âge maternel par la réalisation de l'amniocentèse à partir du deuxième trimestre de gestation [106] et une autre réalisée aux USA par Madankumar et al (2003) [107](tableau XI) montrant également le risque des anomalies chromosomiques en fonction de l'âge maternel.

La grande fréquence d'anomalies chromosomiques retrouvée pour la tranche d'âge maternel comprise entre 30 ans – 40 ans dans notre étude nous permet également de conforter cette hypothèse de l'âge maternel avancé et la survenue d'anomalies chromosomiques, ce qui a été déjà rapporté par d'autres études [21, 22, 23, 26, 105, 106].

Le faible pourcentage dans la tranche d'âge comprise entre 40–50 ans peut être expliqué par le fait que ces femmes sont le plus souvent peu fertiles. Des études ont montré une diminution du taux d'implantation de l'œuf et du risque de fausses couches avec l'âge maternel avancé (supérieur à 40 ans) [107, 108].

**Tableau XIII: Risque de toutes les anomalies chromosomiques et la trisomie 21
en fonction de l'âge maternel [107]**

Age maternel	Risque de toutes les anomalies chromosomiques	Risque de la trisomie 21
25 ans	1 :476	1 :1250
30 ans	1 :384	1 :952
35 ans	1 :204	1 :385
40 ans	1 :65	1 :106
45 ans	1 : 20	1:30

3. Selon les données généalogiques

Dans notre étude, nous avons 1 cas similaire dans la famille pour un patient porteur de trisomie 21 (1 cas d'un cousin atteint d'une trisomie libre et homogène). Le reste des patients n'ont pas de cas similaire dans la famille. D'après la littérature, la trisomie 21 libre, homogène

ou en mosaïque est la conséquence de la non disjonction méiotique mauvaise répartition des chromosomes 21 au cours de la méiose. C'est un accident qui survient le plus souvent chez la mère (80% des cas), et la probabilité de sa survenue est influencée essentiellement par l'âge de celle-ci ou par une mosaïque préexistante mais passée inaperçue chez l'un des parents [73,109]. C'est pourquoi en cas de trisomie libre, le caryotype des parents n'est pas justifié.

Dans notre étude, une consanguinité a été retrouvée chez 9 patients (13,23%) mais n'ayant pas de cas similaire dans la famille. Cette fréquence est similaire à une étude faite en Inde (Amudha et al 2005) [110], parmi 305 cas présentant une anomalie chromosomique, 12,4% ont une consanguinité et montré que l'effet de la consanguinité sur les anomalies chromosomiques était presque significatif alors que l'effet n'a pas été significatif pour le type d'anomalie chromosomique et stipula qu'il faudrait plus d'informations pour affirmer catégoriquement l'effet de la consanguinité sur les anomalies chromosomiques. Notons qu'au Maroc le taux de la consanguinité est de 20% (I. Cherkaoui et al. 2013) [111].

4. Selon la tranche d'âge

Dans notre étude, nous avons retrouvé une grande fréquence des anomalies chromosomiques pour la tranche d'âge inférieure à 5 ans. On peut expliquer cette fréquence élevée par le fait que la quasi-totalité des syndromes dysmorphiques sont détectés à la naissance et référés pour suspicion d'anomalies chromosomiques. Ce qui est similaire à une étude réalisée [112] montrant un pic pour la tranche d'âge inférieure à 3 ans.

La faible fréquence retrouvée dans les autres tranches d'âge peut s'expliquer par le fait que la dysmorphie est mineure et donc passée inaperçue à l'étape clinique et le plus souvent les patients consultent plus tard pour retard mental, impubérisme ou aménorrhée.

5. Selon le sexe

Dans notre étude le sexe ratio était de 0,914 (M/F) pour toutes les anomalies chromosomiques confondues répertoriées avec un sexe ratio dans la population de 0,969 [113]. Les études n'ont pas été faites dans ce sens pour montrer le sexe ratio pour toutes les anomalies chromosomiques confondues mais faites pour un type d'anomalie chromosomique par exemple pour les syndromes de Down, Patau, Edwards, Turner et Klinefelter [15, 16].

6. Selon le développement psychomoteur

Plusieurs syndromes dysmorphiques s'accompagnent d'anomalies du développement psychomoteur de gravité variable [1,48]. Dans notre étude, 42,65 % ont un retard des acquisitions psychomotrices parmi ceux ayant une anomalie chromosomique. De nombreuses études faites dans ce sens ont pu établir la relation entre anomalies chromosomiques et un retard d'acquisition psychomotrice [114].

7. Selon les malformations associées

Les anomalies chromosomiques s'accompagnent dans la majorité des cas de malformations associées. Dans notre étude, 45,58% des patients porteurs d'anomalies chromosomiques ont des malformations associées (les malformations cardiaques, digestives, oculaires, cérébrales et génito-rénales) avec une grande fréquence des malformations cardiovasculaires.

Dans le syndrome de Patau, les malformations oculaires et viscérales sont constantes. Les malformations oculaires comprennent principalement la microphthalmie, la cataracte, le colobome irien [70, 115]. Les malformations cardiaques se voient dans les 80% des cas (CIV, canal artériel, CIA), les malformations urinaires sont présentes dans les 30 à 50% des cas (reins polykystiques, hydronéphrose, duplication rénale ou urétérale); les anomalies digestives portent sur le colon.

Dans la trisomie 18, les malformations digestives comme chef de file dans 95% des cas, des malformations cardiaques presque toujours responsables de la mort de l'enfant et de même les malformations rénales sont fréquentes [15].

Dans la trisomie 21, les malformations cardiaques sont les plus fréquentes et touchent 40% des trisomiques; les malformations digestives comprennent essentiellement la sténose duodénale [15].

Dans le syndrome de Turner, les malformations sont cardiaques dans 20% (coarctation de l'aorte) et rénales dans 40 à 60 % (rein en fer à cheval) [15, 101].

Dans le syndrome de klinefelter, la prévalence des malformations congénitales est moins importante que lors des autres affections liées à des anomalies chromosomiques et se rapproche sans doute de la moyenne générale. Il peut s'agir de cardiopathies congénitales, d'anomalies squelettiques (spina bifida, thorax en entonnoir, blocs vertébraux, pieds bots, cyphoscoliose), d'anomalies dentaires (taurodontisme) ou de malformations urinaires [116].

CONCLUSION

La pathologie malformative est un problème de santé publique qui concerne 3% des naissances et un tiers des hospitalisations en pédiatrie.

Cette étude rétrospective sur deux ans concernant 122 patients présentant un syndrome dysmorphique et ou malformatif a mis en évidence :

- Une fréquence élevée des anomalies chromosomiques chez ces patients, ce qui peut être expliqué par la taille réduite de notre cohorte et du biais de recrutement
- Une fréquence des anomalies de nombre élevée par rapport aux anomalies de structure
- Une prédominance de la trisomie 21 et du syndrome de Turner
- Un pic d'anomalies chromosomiques pour la tranche d'âge maternel comprise entre 30 – 40 ans.

Les anomalies chromosomiques représentent une cause importante de malformations congénitales, soulignant la nécessité d'une évaluation cytogénétique. Face à un enfant dysmorphique, le premier souci est de déterminer l'étiologie chromosomique, génique ou multifactorielle. La mise en évidence d'une anomalie chromosomique permet d'instaurer une prise en charge adaptée et de prodiguer un conseil génétique adéquat. De même un diagnostic anténatal peut être proposé aux couples qui le souhaitent.

Grace à la réalisation dorénavant du caryotype au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech et l'extension de la couverture médicale par le RAMED (Régime d'Assistance Médicale), il serait beaucoup plus intéressant de poursuivre cette étude avec une plus grande cohorte.

ANNEXES

Fiche d'exploitation :

CHU Mohammed VI de Marrakech

Service de Génétique

Intitulé de la thèse : Les anomalies chromosomiques dans les syndromes dysmorphiques et malformatifs.

Identité :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

N° du dossier génétique :

Date de la 1ère consultation :

Histoire naturelle prénatale :

• Age maternel :

• Déroulement de la grossesse :

– Prise médicamenteuse tératogène : Oui ☐ Non ☐

– infection materno-fœtale : Oui ☐ Non ☐

Motif de consultation :

CLINIQUE :

✓ Examen dysmorphologique:

Examen de la face

– étage supérieur :

– étage moyen :

– étage inférieur :

Examen des extrémités :

– les mains :

– les pieds :

✓ Le reste de l'examen clinique :

✓ Développement psychomoteur : Bon ☐ Retard ☐

Formule chromosomique :

Explorations radiologiques :

– Echocoeur ☐ – TDM cérébrale ☐

– Echographie transfontanellaire ☐ – Fond d'œil ☐

– Echographie abdominale ☐

– Résultats des explorations radiologiques :

Diagnostic retenu :



RESUME

La pathologie malformative est un problème de santé publique qui concerne 3% des naissances et un tiers des hospitalisations en pédiatrie. Environ 20% des malformations congénitales sont génétiquement transmises par une anomalie monogénique, 5 à 10% sont dues à des anomalies chromosomiques et 2 à 10% sont dues à des causes environnementales. On considère que pour plus de 60% des malformations, la cause précise est inconnue et présumée multifactorielle. L'objectif de notre étude est d'identifier les types d'anomalies chromosomiques (de nombre et de structure) chez les patients porteurs d'un syndrome dysmorphique et ou malformatifs, afin de déterminer la fréquence des anomalies chromosomiques chez ces patients. Nous avons mené une étude rétrospective de deux ans (janvier 2011– janvier 2013) sur 122 dossiers de patients recrutés lors de la consultation de génétique au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech. Ces patients ont bénéficié d'une enquête familiale, d'un arbre généalogique et d'un examen dysmorphologique bien détaillés. Le caryotype a été réalisé sur des prélèvements sanguins. La formule chromosomique est rédigée selon la nomenclature internationale ISCN 2013 (An International System for human Cytogenetic Nomenclature). L'analyse des données a objectivé les résultats suivants : 55,74% des patients avaient une anomalie chromosomique. Parmi les patients porteurs d'anomalies chromosomiques, 44,27% ont une anomalie de nombre et 11,47% une anomalie de structure. Plusieurs anomalies ont été répertoriées tels les aneuploïdies des autosomes (trisomies 13, 18, 21), les aneuploïdies des gonosomes (syndrome de Turner, le syndrome de klinefelter) et des anomalies de structure des autosomes et des gonosomes. L'anomalie chromosomique la plus prédominante retrouvée dans notre étude est la trisomie 21 suivie par le syndrome de Turner. Ces résultats montrent une grande fréquence des anomalies chromosomiques dans les syndromes malformatifs dans cette série.

SUMMARY

Malformation disease is a public health problem that affects 3% of births and one-third of pediatric hospitalizations. About 20% of congenital malformations are genetically transmitted by a monogenic abnormality, 5–10% are due to chromosomal anomalies, and 2–10% are due to environmental origins. In about 60%, the cause is unknown and presumed to be multifactorial. The objective of our study is to identify the types of chromosomal anomalies (in number and structure) in patients with dysmorphic or malformative syndrome and to determine the frequency of chromosomal anomalies in these patients. We conducted a retrospective study of two years (January 2011–January 2013) on 122 files of patients recruited during genetic counseling at Mohammed VI University Teaching Hospital in Marrakech. These patients benefited from a genetic family investigation, a genetic family tree and a well-detailed dysmorphicologic examination. The karyotype was performed on blood samples and the chromosomal formula was written according to the international nomenclature ISCN 2013 (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature). Data analysis objectified the following results: 55.74% of patients had chromosomal anomalies. Among patients with chromosomal anomalies, 44.27% had anomalies in chromosome number and 11.47% had chromosomal structure anomalies. Several anomalies were identified such as autosomal aneuploidies (Trisomies 13, 18, 21), aneuploidies of gonosomes (Turner's syndrome, Klinefelter's syndrome) and structural anomalies of autosomes and gonosomes. The most prevalent chromosomal anomalies found in our study were Trisomy 21 followed by Turner's syndrome. These results show a high frequency of chromosomal anomalies in malformative syndromes in this series.

ملخص

تعتبر الأمراض التشوهية مشكلة من مشاكل الصحة العمومية حيث تخص 3 ٪ من نسبة الولادات وثلاث حالات الاستشفاء بمصالح طب الأطفال.

ترجع التشوهات الخلقية الى عدة أسباب نذكر منها الجينة (20%) والصبغية (5 إلى 10%) والبيئية (2 إلى 10 ٪) غير أن السبب يبقى مجهولا في 60 ٪، من الحالات ويمكن إرجاعه إلى عوامل متعددة.

الهدف من دراستنا هو التعرف من جهة على أنواع الخلل الصبغي (عدديوبنيوي) لدى المرضى الذين يعانون من تشوهات مرضية ومن جهة أخرى، تحديد وثيرة الخلل الصبغي لدى هؤلاء المرضى أجرينا دراسة استيعادية لمدة سنتين (يناير 2011- 2013-يناير) على 122 سجلا لمرضى تمت معاينتهم خلال الاستشارة الوراثية في المركز الجامعي الإستشفائي محمد السادس بمراكش. هؤلاء المرضى استفادوا من مسح للأسرة، شجرة العائلة، ودراسة ديسمورفلوجية مفصلة. وقد تم إجراء الخريطة الصبغية على عينات الدم في مختبر علم الوراثة للمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش.

تكتب الصيغة الصبغية وفقا للنظام الدولي الموحد للتسمية في علم الصبغيات البشرية:

ISCN 2013 AN INTERNATIONAL SYSTEM FOR HUMAN
CYTOGENETIC NOMENCLATURE

تحليل البيانات أظهر النتائج التالية:

السبب راجع الي خلل صبغي لدى 55.74% من المرضى. هذا الخلل الصبغي يخص عدد الصبغيات لدى 44.27% من المرضى وبنية الصبغيات لدى 11.47% من المرضى كما تم رصد العديد من حالات الخلل العددي في الصبغيات اللاجنسية: 21، 13، 18، ومن جهة أخرى في الصبغيات الجنسية كمتلازمتي ترنر وكلينفلتر، وغيرها من أنواع الخلل البنيوي الصبغي الجنسي واللاجنسي. يمثل ثلاثي الصبغي 21 الخلل الصبغي الأكثر رسدا في دراستنا يليه بعد ذلك متلازمة ترنر. هذه النتائج ابانت عن نسبة مرتفعة للخلل الصبغي لدى المرضى موضوع دراستنا.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Marc Jean-Pierre, Philippe Jonveaux, Didier Lacombe, Nathalie Leporrier**
Génétique Médicale : Formelle, chromosomique, moléculaire, clinique. Par le collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. Coordonné par Stanislas Lyonnet, Claude Mauraine.
Masson, Paris, 2004.
2. **Annette Queißer-Luft, Jürgen Spranger.**
Congenital Malformations.
Dtsch Arztebl 2006; 103(38) : A 2464-71.
3. **Briard ML, Morichon-delvallez N.**
Anomalies chromosomiques.
EMC (Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie 2006; 4-002-T-30.
4. **Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ.**
ISCN 2009 an international system for human cytogenetic nomenclature.
Human Genetics October 2009, Volume 126, Issue 4, pp 603-604.
5. **Alasdair G.W. Hunter**
Medical genetics: The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs.
CMAJ 2002; 167:367-372.
6. **Stevenson RE**
Human Malformations and Related Anomalies. Volume II, Edited. Oxford University Press, 1993.
7. **Cormier-Daire V**
Approche clinique de l'enfant dysmorphique.
Arch Pediatr 2001;8 Suppl 2:382-4.
8. **Smithson SF and Winter DRM**
Diagnosis in dysmorphology: clues from the skin.
British Journal of Dermatology 2004; 151:953-960.
9. **Dimmick JE et Kalousek DK**
Developmental pathology of embryo and fetus.
Philadelphia. JB: Lippincott 1992; Chap. 5132

10. **Moore KL.**
The Developing Human: Clinically Oriented Embryology.
Philadelphia, USA: W.B Saunders Company, 1973 61(196)
11. **Ayme S, Mendizabal H.**
Généralités sur les malformations congénitales. In : Ayme S, ed. Le réseau de
tératovigilance des Bouches du Rhône : dix ans de surveillance (1984–1994).
Marseille, France : Le conseil général des Bouches du Rhône, 1997;9–22.
12. **Seller M.**
Genetic causes of congenital anomalies and their interaction with environmental Factors.
In: Eurocat, ed. Eurocat Special Report the environmental causes of congenital anomalies: a
review of the literature.
Dublin: Eurocat, 2004; 7–29.
13. **Brent RL, Beckman DA.**
Environmental teratogens.
Bull. N Y Acad Med 1990; 66:123–163.
14. **Brent RL.**
Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in
dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and
genetic factors.
Pediatrics 2004; 113:957–968.
15. **Jean de Grouchy et Catherine Turleau**
Atlas des maladies chromosomiques.
Expansion scientifique française (2^e édition) 1982; Paris ; ISBN 2–7046–1104–1.
16. **Naguib KK , Al-Awadi SA, Moussa MAA, Bastaki L, Gouda S, Redha MA, Mustapha F, Tayel
SM, Albulhassan SA and Murthy DSK**
Trisomy 18 in Kuwait.
International Journal of Epidemiology 1999; 28:711–716.
17. **Loane M, Dolk H, Morris JK.**
Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies.
BJOG 2009; 116:1111–1119.

18. **Croen LA, Shaw GM.**
Young maternal age and congenital malformations: a population based study.
Am J Public Health 1995; 85:710–713.
19. **Garne E, de Walle H.**
Parental age and congenital malformations.
Paediatr Perinat Epidemiol 2009; 23:279; author reply 279.
20. **Patricia AJ, Hassold TJ**
The origin of numerical chromosome abnormalities.
In Advances in Genetics, Vol. 33, ed. JC Hall, JC Dunlap, pp. 101–33.
21. **Khoshnood B, Bouvier–Colle MH, Leridon H, Blondel B.**
Impact of advanced maternal age on fecundity and women and children's health.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008; 37:733–747.
22. **Savva GM, Walker K, Morris JK.**
The maternal age–specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome).
Prenat Diagn 2010; 30:57–64.
23. **Antonarakis SE and the Down syndrome Collaborative Group.**
Parental origin of the extrachromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms.
N Engl J Med 1991; 324:872–6.
24. **Heffner LJ**
Reproduction Humaine.
Science Médicale série Laennec. Editions De Boeck Université Paris Mars 2003:123;2–7445–0153–0.
25. **Penrose L.**
The relative effects of paternal and maternal age in mongolism.
J Genet 1933; 27:219–24.
26. **Hassold T, Chiu D.**
Maternal age–specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy.
Hum Genet 1985; 70:11–7.

27. **Risch N, Stein Z, Kline J, Warburton D.**
The relationship between maternal age and chromosome size in autosomal trisomy.
Am J Hum Genet 1986; 39:68–78.
28. **Henderson SA, Edwards RG.**
Chiasma frequency and maternal age in mammals.
Nature 1968; 218:22–8.
29. **Warburton D.**
The effect of maternal age on the frequency of trisomy: change in meiosis or in utero selection In: Hassold TJ, Epstein CJ, eds. Molecular and cytogenetic studies of non-disjunction.
New York: Alan R. Liss, 1989; 165–81.
30. **Zheng CJ, Byers B.**
Oocyte selection: a new model for the maternal age dependence of Down syndrome.
Hum Genet 1992; 90:1–6.
31. **Gaulden ME.**
Maternal age effect: the enigma of Down syndrome and other trisomic conditions.
Mutat Res 1992; 296:69–88.
32. **Eichenlaub-Ritter U, Boll I.**
Nocodazole sensitivity, age-related aneuploidy, and alterations in the cell cycle during maturation of mouse oocytes.
Cytogenet Cell Genet 1989; 52:170–6.
33. **Freeman SB, Yang Q, Allran K, Taft LF, Sherman SL.**
Women with a reduced ovarian complement may have an increased risk for a child with Down syndrome.
Am J Hum Genet 2000; 66:1680–3.
34. **Lamb NE, Freeman SB, Savage-Austin A, et al.**
Susceptible chiasmata configurations of chromosome 21 predispose to non-disjunction in both maternal meiosis I and meiosis II.
Nature Genet 1996; 14:400–5.
35. **Kline J, Kinney A, Levin B, Warburton D.**
Trisomic pregnancy and earlier age at menopause.
Am J Hum Genet 2000; 67:395–404.

36. **Uchida I, Curtis E.**
A possible association between maternal radiation and mongolism.
Lancet 1961; 2:848-50.
37. **Harlap S, Shiono P, Pellegrin F, et al.**
Chromosome abnormalities in oral contraceptive breakthrough pregnancies.
Lancet 1979; 1:1342-3.
38. **Torfs CP, van den Berg BJ Oechsli FW, Christianson RE.**
Thyroid antibodies as a risk factor for Down syndrome and other trisomies.
Am J Hum Genet 1990; 47:727-34.
39. **Jongbloet PH, Mulder A, Hamers A.**
Seasonability of pre-ovulatory non-disjunction and the etiology of Down syndrome. A European collaborative study.
Hum Genet 1982; 62:134-8.
40. **Schimmel MS, Eidelman AI, Zadka P, Kornbluth E, Hammerman C.**
Increased parity and risk of trisomy 21: review of 37, 110 live births.
Br Med J 1997; 314:720-1.
41. **Narchi H, Kulayat N.**
High incidence of Down's syndrome in infants of diabetic mothers.
Arch Dis Child 1997; 77:242-4.
42. **Alfi OS, Chang R, Azen SP.**
Evidence for genetic control of nondisjunction in man.
Am J Hum Genet 1980; 32:477-83.
43. **James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, et al.**
Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome.
Am J Clin Nutr 1999; 70:495-501.
44. **Hobbs CA, Sherman SL, Yi P, et al.**
Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome.
Am J Hum Genet 2000; 67:623-30.

45. **Vekemans M**
Âge maternel et autres facteurs de risque de la trisomie 21.
Ann Biol Clin 2003;61:497–8.
46. **Hassold TJ, Burrage LC, Chan ER, et al.**
Maternal folate polymorphisms and the etiology of human nondisjunction.
Am J Hum Genet 2001; 69:434–9.
47. **Yang Q, Sherman SL, Hassold TJ, et al.**
Risk factors for trisomy 21: maternal cigarette smoking and oral contraceptive use in a population based case–control study.
Genet Med 1999; 1:80–8.
48. **Puri RD, Verma IC.**
Dysmorphology diagnosis.
Indian J Pediatr 2004; 71:535–539.
49. **Jones KL. Smith's**
Recognizable Patterns of Human Malformations.
Philadelphia; WB Saunders Company, 5th edn, 1997; 63(200).
50. **Dollé P et Cormier–Daire V.**
Malformations congénitales des membres : embryologie, étiologie.
Encycl Méd Chir. Appareil locomoteur, 15–198–A–10, Pédiatrie, 4–005–B–20, 2003,8 p.
51. **Moss C.**
Cytogenetic and molecular evidence for cutaneous mosaicism: the ectodermal origin of Blaschko lines.
Am J Med Genet 1999; 85:330–3.
52. **Tumer Z, Menkes HN**
Disease Recent advances and new aspects.
J Med Genet 1997; 34:265–74.
53. **Pascual–Castroviejo I, Diaz–Gonzalez C, Garcia–Melian RM et al.**
Sturge–Weber syndrome: study of 40 patients.
Pediatr Neurol 1993; 9: 283–8.

54. **Yeowell HN, Walker LC.**
Ehlers–Danlos syndrome type VI results from a nonsense mutation and a splice site–mediated exon–skipping mutation in the lysyl hydroxylase gene.
Proc Assoc Am Phys 1997; 109:383–96.
55. **Hall JG, Froster–Iskenius UG, Allanson JE.**
Handbook of normal physical measurements.
Oxford Medical Publication, Oxford, 1989.
56. **Garne E.**
Environmental causes of congenital anomalies: maternal diabetes. In: Eurocat, ed. Eurocat Special Report the environmental causes of congenitales anomalies: a review of the literature.
Dublin: Eurocat 2004; 94–97.
57. **Hook EB.**
Contribution of chromosome abnormalities to human morbidity and mortality.
Cytogenet Cell Genet 1982; 33:101–6.
58. **Dehaese O, Levadoux E, Berthomier F, Sautou–Miranda V et Chopineau**
Caryotype.
Lyon Pharmaceutique 2000;51;1,47–68.
59. **Cussenot O, Gilgenkrantz H.**
Diagnostic prénatal des maladies génétiques : Indications/Méthodes/Aspect juridique et éthique.
Impact internat Fev 1997:287– 92.
60. **Thompson MW, Mc Innés R, Willard HF.**
Génétique médicale.
Thompson & Thompson 5ème édition Flammarion Médecine sciences 1995.
61. **ISCN 1981:**
An International System for Human Cytogenetic Nomenclature–High Resolution Banding, Birth Defects: Original Article Series. Vol 17, N° 5;
March of Dimes Birth Defects Foundation, New York 1981.

62. **Mitelman F.(ed) .**
ISCN 1995: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature.
S Karger Monographs, Basel, Switzerland.
63. **Lisa G. Shaffer, Jean McGowan–Jordan, Michael Schmid**
ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013),
S Karger, Medical and Scientific Publishers, Basel, Switzerland.
64. **JF MATTEI, MATTEI MG, MONCLA A.**
« CHROMOSOMES – Le caryotype humain ».
Encyclopædia Universalis, consulté le 15 mars 2015.
Disponible sur <http://www.universalis.fr/encyclopedie/chromosomes-le-caryotype-humain>
65. **Muleris M, Apiou F, Dutrillaux B, Richard F.**
Hybridation In Situ en cytogénétique moléculaire, principes et techniques.1996
66. **Pasternak JJ**
Génétique moléculaire humaine : une introduction aux mécanismes des maladies héréditaires.
Sciences médicales, Série Claude Bernard, 1er édition, De Boeck .03/2003 ;511.
67. **Rodap A.**
Syndromes de TURNER et KLINEFELTER diagnostique
Impact internat. Fév1997:257–60.
68. **Warbuton D, Yu C, Kline J.**
Mosaic autosomal trisomy in cultures from spontaneous abortions.
Am J Hum Genet 1979; 30:609–17.
69. **Cours d'embryologie en ligne à l'usage des étudiants et étudiantes en médecine.**
Développé par les Universités de Fribourg, Lausanne et Berne (Suisse) sous l'égide du Campus Virtuel Suisse.
Disponible sur <http://www.embryology.ch/francais/kchromaber/abweichende02.html>
70. **Kassis M, Galacteros F, Ferec C, Delpech M**
Place du conseil génétique en médecine fœtale.
Elsevier SAS 2005; 4–002–T–10.

71. **Belaid A, Jaeger-Buet C.**
Monographie : amyotrophies spinales
Paris : Collection savoir et comprendre, 2006.
72. **Bendaoud N.**
Les paraplégies spastiques familiales : à propos de 5 cas.
Thèse Doctorat Médecine, Marrakech ; 2009, n° 30, 63 pages.
73. **Cherkaoui Deqaqi S, Natiq, Sefiani A.**
Aspect cytogénétiques de la trisomie 21, A propos de 221 cas.
Espérance Médicale, avril 1998 Tome 5, n°39 page 194.
74. **Lamorilc J, Ameziane N, Deybachc JC.**
Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité.
Immuno-analyse et biologie spécialisée 2008 ; 23: 331-52.
75. **Kassis M, Galacteros F, Ferec C et al.**
Place du conseil génétique en médecine Fœtale.
Encycl Med Chir pédiatrie 2005;4-002-T-10.
76. **Alif N, Hess K, Straczek J, Sebbar S, Belahsen Y, Mouane N, Abkari A et al.**
Mucopolysaccharidose de type I au Maroc : manifestations cliniques et profil génétique.
Arch Ped 2000; 7:597-604.
77. **Shah V, Krishna DS, Murthy SK.**
Cytogenetic studies in population suspected to have chromosomal abnormalities.
Indian journal of pediatrics 1990; 57:235-43.
78. **Nkanza NK, Tobani CT.**
Chromosomal abnormalities.expereince in Harare hospital.
EAST African medical journal 1991; 7:87-8.
79. **Yassir AM, Rabah M, Shawky B, Amal AS, Soliman C, Maher MA**
Chromosomal study in newborn infants with congenital anomalies in Assiut University
hospital: Cross-sectional study;
The Egyptian Journal of Medical Human Genetics 2011; 12: 79-90.
80. **Vaz N, Shyama SK.**
Numerical chromosomal abnormalities in the malformed newborns of Goa.
Int J Hum Genet 2005; 5(4):237-40.

81. **Nielsen J, Wohler M.**
Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark.
Hum Genet 1991; 87:81-3.
82. **Higurashi M, Iijima S, Takeshita T, Oda M, Takadaya K, Watanabe N.**
Incidence of malformation syndromes and chromosomal abnormalities in 22,063 newborn infants in Tokyo.
Jpn J Hum Genet 1985; 30(1):1-8.
83. **Madi SA, Al-Naggar RL, Al-Awadi SA, Bastaki LA.**
Profile of major congenital malformations in neonates in Al-Jahra Region of Kuwait.
Eastern Mediterr Health J 2005; 11(4):700-6.
84. **Aboussair N, Cherkaoui Jaouad I, Cherkaoui Dequaqui S, Sbiti A, Elkech F, Benbouchta Y, Natiq A, Sefiani A.**
Cytogenetic Analysis of 5572 Patients Referred for Suspected Chromosomal Abnormalities in Morocco.
Genetic Testing and Molecular Biomarkers 2012; Juin 16(6):569-73
85. **Yashwanth R, Nallathambi C, Gopinath PM .**
Chromosomal Abnormalities among Children with Congenital Malformations.
Int J Hum Genet (2010); 10(1-3): 57-63
86. **Mokhtar MM.**
Chromosomal aberrations in children with suspected genetic disorders.
Eastern Mediterranean Health Journal 1997, volume 3, Issue 1, page 114-122.
87. **Singh DN**
Cytogenetic study of individuals suspected of chromosome anomalies.
Clin pediat16 1977; 619- 622.
88. **AL-Awadi SA et al.**
Reestablishment of genetic service services in Kuwait.
American journal of human genetics 1992; 51(4):A416 (1640).
89. **Panich V, Jinorose U**
Chromosome analysis of 894 patients.
J Med Assoc Thai 1991; 74:136-144.

90. **Sung-Soo K, Sung-Chul J, Hyon-Ju K, Hae-Ran M, Jin-Sung L.**
Chromosome abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 4117 cases.
J Korean Med Sci 1999; 14:373-6.
91. **Nasvaria D et al**
Chromosomal anomalies in children suspected genetics disorders.
Human heredity 1993, 43(3):137-40.
92. **Nkanza NK, Tobani CT.**
Chromosomal abnormalities. experience in Harare hospital.
EAST African medical journal, 1991, 7:87-8.
93. **Balkan M, Akbas H, Isi H, Oral D, Turkyilmaz A, Kalkanli S, Simsek S, Fidanboy M, Alp MN, Gedik A, Budak T.**
Cytogenetic analysis of 4216 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in Southeast Turkey.
Genet Mol Res. 2010 Jun 11;9(2):1094-103
94. **Giaccardi A, Sardi R, Priora U, Vivalda M, Domeneghetti G, Girome P**
Trisomia 18 o syndrome di Edwards.
Minerva Pediatr 1991; 43:343-349.
95. **Weber WW**
Survival and the sex ratio in trisomy 17-18.
Amer. J. Hum. Genet (1967);19:369-377.
96. **Eaton AP, Kontras SB, Sommer A, Wehe RA**
Long-term survival in trisomy 18, Birth Defects.
Orig. Art 1975; Ser., XI-5:327-328.
97. **Redheendran R, Neu RL, Bannerman RM**
Long survival in trisomy 13 - syndrome: 21 cases including prolonged survival in two patients 11 and 19 years old.
Am. J. med. Genet 1981; 8:167-172.
98. **Taylor et al**
Autosomal Trisomy syndromes: a detailed study of 27 cases of Edwards 'syndrome and 27 cases of Patau'syndrome.
J, Med. Genet 1968; 5:227-252.

99. **Duarte AC, Cunha E, Roth JM, Ferreira FLS, Garcias GL, Martino-Roth MG**
Cytogenetics of counseling patients in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.
Genet Mol Res. 2004 Sep 30; 3(3):303-8
100. **Cabrol Sylvie**
Syndrome de Turner.
Encyclopédie Orphanet. Février 2007.
101. **Aboussair N, Cherkaoui S, Natiq A, Hajji S, Sefiani A**
Aspects cytogénétiques du syndrome de Turner A propos de 66 cas.
Médecine du Maghreb, octobre 2007-n° 150.
102. **Thompson MW, McInnes R, Willard HF.**
Génétique médicale.
Thompson & Thompson 5ème édition Flammarion Médecine sciences.
103. **Ikeda Y et al.**
An anthropometric study of girls with Ulrich Turner syndrome.
American journal of human genetics 1982; 12:271-80.
104. **Razavi-Encha F, Raoul O, Lescs MC.**
Caryotype : indications variations normales et pathologique,
Médecine Fœtale et Néo-natale, Journal de Pédiatrie et de Puériculture 1988; 2.
105. **Ferguson-Smith M A.**
Prenatal chromosome analysis and its impact.
British Med. Bull 1983; 39:355-364
106. **Yaegashi N, Senoo M, Uehara S , Suzuki H, Maeda T, Fujimori K, Hirahara F ,Yajima A**
Age-specific incidences of chromosome abnormalities at the second trimester amniocentesis for Japanese mothers aged 35 and older: collaborative study of 5484 cases.
Jpn Soc Hum Genet and Springer-Verlag 1998, J Hum Genet (1998); 43:85-90.
107. **Madankumar R, Cohen MA, Brenner SH**
Age and fertility.
Prime Care Update Ob/Gyns 2003; 10:270-273.
108. **Practice committee Report**
Fertil and Sterility; July 2002 Volume 78, Issue 1, Pages 215-219.

- 109. Berger R.**
Trisomie 21.
Rev Péd 1972; 8:287–301.
- 110. Amudha S, Aruna N, Rajangam S.**
Consanguinity and chromosomal abnormality.
Division of Human Genetics, St. John's Medical College, Bangalore Indian Journal of Human Genetics, ISSN: 0971–6866.
- 111. Cherkaoui Jaouad I, El Alloussi M, Laarabi FZ, Bouhouche A, Ameziane R, Sefiani A.**
In habitual autosomal recessive form of dentin dysplasia type I in a large consanguineous Moroccan family.
Eur J Med Genet 2013; 56:442–44
- 112. Hussain MA, Zaki OK.**
A survey of 1000 cases referred for cytogenetic study to kind Khalid university hospital, Saudi Arabia.
Human heredity 1999; 49:208–214.
- 113. http://fr.worldstat.info/World/List_of_countries_by_Sex_ratio_of_total_population.**
- 114. Goldstein ML, Morewitz S,**
Chronic Disorders in Children and Adolescents.
Springer Science + Business, Media, LLC 2011; DOI 10.1007/978-1-4419-9764-7_1, C.
- 115. Saraux H, Lafourcade J, Lejeune J, Dhermy P, Cruveiller J, Turpin R**
La trisomie 13 et son expression ophtalmique.
Arch. Ophthal 1964;24:581–602.
- 116. Bauduceau B, Mayaudon H, Dupuy O, Desangles F**
Syndrome de Klinefelter.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie–Nutrition 2001;10-032-E-20, 6p.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظِيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مِهْنَتِي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أطوارها في كلِّ الظروفِ والأحوالِ

بإذلا وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للنّاسِ كرامَتَهُم، وأسْتُرَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله،

بإذلا رِعايتي الطّبيةَ للقريبِ والبعيد، للصالحِ والطالح، والصديقِ والعدو.

وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أسخِرَه لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاه.

وأن أوقّرَ مَنْ علّمني، وأعلّمَ مَنْ يصغرنِي، وأكونَ أخا لِكُلِّ زميلٍ في المِهْنَةِ الطّبيّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مُصدّقَ إيمانِي في سِرِّي وَعَلائِيتِي ،

نَقِيَّةٌ مِمّا يشينها تَجَاهَ اللهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهُ على ما أقولَ شهيد



جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 52

سنة 2015

الاختلالات الصبغية في المتلازمات الديسمورفولوجية والتشوهية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 27 / 04 / 2015
من طرف

السيد كوسي دودزي اميديميلي

المزداد في 08 دجنبر 1988 بسوكودي (طوگو)

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

متلازمة تشوه - متلازمة دسمورفية خلل صبغي- اختلالات عديدة - اختلالات بنيوية
- المركز الجامعي الاستشفائي محمد السادس بمراكش.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

م. بوسكراوي

أستاذ في طب الأطفال

ن. أبو ساير

أستاذة مبرزة في الطب الوراثي

م. بو الروس

أستاذ مبرز في طب الأطفال

ن. راضي

أستاذ مبرز في طب الأطفال

ا. ا. كميلي

أستاذ مبرز في جراحة الأطفال

السيد

السيد

السيد

السيد

السيد