



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N° 105

**Les aspects cytogénétiques
chez les patients adressés au CHU Mohammed VI
pour suspicion d'anomalies chromosomiques :
Etude rétrospective à propos de 160 cas**

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 / 06 / 2016

PAR

M^{me}. Yasmina Chhah

Née le 06 Juillet 1990 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Anomalies chromosomiques – Caryotype constitutionnel postnatal – Prévalence
CHU Mohammed VI.

JURY

M.	H. ASMOUKI Professeur de Gynéco-obstétrique	PRESIDENT
M^{me}.	N. ABOUSSAIR Professeur agrégée de Génétique	RAPPORTEUR
M.	E. E. KAMILI Professeur agrégé de Chirurgie Pédiatrique	} JUGES
M^{me}.	S. KARIMI Professeur agrégée de Cardiologie	
M^{me}.	G. DRAISS Professeur agrégée de Pédiatrie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31





Serment d'Hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE

DES

PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr BadieAzzaman MEHADJI
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique

: Pr.EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: MrAzzeddine 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 chirumaxillofaciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

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

Professeurs Agrégés

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

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

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

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

EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	MicrobiologieVirologie	TOURABI Khalid	Chirurgieréparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgiegénérale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE MoulayAbdelfettah	ChirurgieThoracique



DEDICACES

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

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif...

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 mes très chers parents,
Sabah Zegzouti et Ahmed Chhih,*

Aux deux êtres qui m'ont prodigué tant d'amour, d'affection et de bonheur, qui ont fait tant de sacrifice pour mon éducation, mes études et mon bien être, qui m'ont comblé par leur soutien et leur générosité durant toute mon existence et qui continuent toujours à m'entourer par leur ample affection.

*Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de patience et de persévérance.
Vous m'avez toujours guidée, soutenue, conseillée avec la plus grande des sagesses.*

Seul Dieu tout puissant pourra vous récompenser.

Mon plus vif espoir est de vous voir à mes côtés le plus longtemps possible.

Que ce modeste travail puisse être le résultat de vos efforts et de vos sacrifices et un début de mes récompenses envers vous.

Que Dieu le tout puissant vous procure une longue vie et bonne santé, et vous accorde le Paradis. Je vous aime énormément !

*A mes deux sœurs chéries,
Lamia et Fatim zahra Chhih*

Pour le soutien et le dévouement dont vous m'avait fait preuve le long de mes études et au cours de la réalisation de ce travail. Qu'il soit le témoignage de mon affection.

Merci pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en vous souhaitant une vie meilleure, pleine de bonheur, de prospérité et de réussite.

A mon très cher mari Hicham Atouf,

Tu es toujours présent pour me soutenir et m'encourager ! Tu as beaucoup participé à ce travail avec le mérite de me supporter dans mes moments de doute et de stress.

Reçois par ce travail le témoignage de l'amour et la profonde affection que j'ai pour toi.

Que Dieu puisse bénir notre union et m'aide à t'apporter tout le bonheur et l'amour que tu mérites.

A ma chère grand-mère maternelle, Mmi Kenza,

Tu es à mes yeux le symbole de l'extrême tendresse, tes encouragements et tes prières ont été pour moi source de réussite. Que Dieu tout puissant te protège.

A ma belle famille, ma famille adoptive,

A qui je dois ces deux dernières années de joie et de pure bonheur : Bouchta Atouf, Saadia Fahem, Yassine Atouf, Lamia Essaadi et Ilyas Atouf.

Votre présence dans ma vie ne cesse de l'embellir. Pour tout votre amour et votre soutien, je te dédie ce travail en témoignage de ma gratitude et de ma grande estime. Un grand Merci à mon beau-père Bouchta qui m'a beaucoup aidé pour la réalisation de ce travail.

*A mes deux tantes maternelles, Wafaa et Zahra Zegzouti
Celles qui ont su surpasser les liens familiaux et sont devenues des amies
dont je ne saurais jamais me passer. Votre soutien et votre confiance ont
été pour moi une perpétuelle source de courage. Qu'il me soit permis
aujourd'hui de vous assurer ma profonde tendresse et ma grande
reconnaissance. Je vous aime.*

*A la mémoire de mes deux tantes paternelles, Rkia et Zoubida Chhifh,
Pour votre infinie sagesse, vos incroyables valeurs ayant fait de vous des personnes
appréciées par tous, pour votre extraordinaire gentillesse et accessibilité. Quoique je
puisse dire, je ne pourrai exprimer mes sentiments d'amour et de respect à votre égard.
Allah yrehmkom.*

*A mes sœurs de cœur, Amina Aitel cadi et Fadwa El Gharib
Merci pour la joie que vous me procurez tous les jours. Merci infiniment
pour votre présence, vos précieux conseils et votre amour inconditionnel.
Aujourd'hui, je suis persuadée que votre implication dans ma vie et votre
constante quête pour mon bonheur sont bien supérieures à ce qu'aurait
pu m'offrir une sœur biologique. Par conséquent, ce travail est un
témoignage de mon attachement et de mon profond amour.*

*A ma chère Ouafa Bouaffia et toute sa famille,
A celle avec qui j'ai tout partagé durant mes études de médecine, à celle
qui m'a ouvert les bras pour me reconforter dans mon désarroi et n'a
jamais omis de les desserrer de peur que je ne tombe. A celle qui a fait de
mon bonheur sa priorité, ta présence dans ma vie a rendu l'impossible
possible, les peines supportables. je t'aime mon amie ,ma soeur, ma complice dans la vie.*

*A toute ma grande famille, à tous mes oncles et leurs femmes,
à toutes mes tantes et leurs époux à mes cousins et cousines,
avec toute mon affection.*

*A Mes Très chères amies, Zineb Rachadi, Nouha Inzale, Faraj Dine, Sofia
Mouatassim, Imane Chgora, Nada Cherkaoui et Chaïmaa Belaam. Merci
pour votre amitié ! Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression
de ma profonde reconnaissance.*

À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.



REMERCIEMENTS



*A Notre Maître et Président de thèse
Professeur Hamid Asmouki
Professeur de Gynécologie-obstétrique
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Nous sommes très reconnaissants pour l'honneur que vous nous accordez en acceptant aimablement la présidence de notre jury de thèse.
Professeur et Homme de grandes valeurs, vos qualités humaines et professionnelles nous ont toujours guidé à chercher le meilleur de nous-mêmes.
Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre haute gratitude et considération ainsi que notre plus grand respect.*

*A notre Maître et rapporteur de thèse
Professeur Nisrine Aboussair
Professeur de Génétique
Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Travailler sous votre direction était un grand plaisir et honneur pour moi.
Mes remerciements les plus sincères ne sauraient qualifier la reconnaissance que je vous dois d'avoir accepté de m'encadrer durant cette période et bien au-delà.
Votre professionnalisme, votre dévouement et vos conseils n'ont cessé de m'enrichir.
Votre patience et votre calme m'ont permis d'avancer avec sérénité. Vous êtes et serez toujours un exemple à suivre dans ma carrière médicale.
Veuillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profonde reconnaissance et notre grand respect.*

A Notre Maître et juge de thèse
Professeur El Ouafi El Aouni Kamili
Professeur agrégé en chirurgie pédiatrique
Au CHU Mohammed VI

Vous avez accepté chaleureusement de faire partie de notre jury. Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté pour ce travail et du grand privilège que vous nous avez accordé à travers vos précieuses recommandations tout au long de notre cursus. Tous mes sincères remerciements pour votre soutien permanent, votre simplicité et votre infinie accessibilité auprès de vos étudiants. Votre présence représente un grand honneur pour nous. Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et notre grande estime.

A Notre Maître et juge de thèse
Professeur Ghizlane Draïss
Professeur de pédiatrie
Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous vous remercions pour la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de faire partie de notre jury, et nous en sommes très flattés. Veuillez accepter, cher Maître, l'expression de notre gratitude et de notre grand respect.

A Notre Maître et juge de thèse
Professeur Saloua Karimi
Professeur de Cardiologie
Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre thèse. Nous vous remercions pour votre amabilité, votre droiture et la générosité avec laquelle vous partagez votre savoir. Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre respect et nos sentiments les plus sincères.

*A tous mes maîtres qui m'ont transmis leur savoir.
Un remerciement particulier rempli d'estime et de considération à toute
l'équipe du service de Génétique du CHU Mohammed VI.*

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

*A tout le personnel de la faculté de médecine et de pharmacie de
Marrakech.*

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



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations :

ISCN : International System for Human Cytogenetic Nomenclature

t : Translocation réciproque

der : Translocation robertsonienne

inv : Inversion

add : Addition

mar : Marqueur chromosomique

i : Isochromosome

M/F : Masculin/Féminin

Mfiu : Mort Fœtale In Utéro

Mb : Mégabase

FISH : Hybridation in Situ en Fluorescence

Kb : Kilobase

CGH : Hybridation Génomique Comparative

SNP : Polymorphisme d'un seul nucléotide

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ACPA : Analyse chromosomique par puce à ADN

Pb : Paire de bases

PHA : Phytohémagglutinine A

p : Bras court d'un chromosome

q : Bras long d'un chromosome

X : Chromosome X

Y : Chromosome Y

PCR : Polymerase Chain Reaction

CNV : Copy Number Variation

RM : Retard Mental

DPN : Diagnostic Prénatal

del : Délétion

r : Chromosome en anneau

i dic : Isochromosome dicentrique

rob : Translocation robertsonienne

ins : Insertion

QI : Quotient intellectuel

DPI : Diagnostic Préimplantatoire



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	3
I. Objectifs de l'étude	4
II. Type de l'étude	4
III. Critères d'inclusion	4
IV. Critères d'exclusion	5
V. Recueil des données	5
VI. Considérations éthiques	5
RÉSULTATS	6
I. Fréquence des anomalies chromosomiques :	7
II. Fréquence selon l'âge :	14
III. Fréquence selon le sexe phénotypique :	15
IV. Fréquence selon l'âge maternel :	16
V. Les données généalogiques :	16
VI. Fréquence selon les motifs de référence :	17
VII. Le conseil génétique :	18
VIII. Fréquence selon le médecin référent :	18
IX. Fréquence selon l'origine :	19
X. Le devenir des patients avec caryotype normal :	19
DISCUSSION	20
I. Histoire de la cytogénétique :	21
II. L'étude des chromosomes :	22
1. Technique de cytogénétique conventionnelle : le caryotype humain :	22
2. Cytogénétique moléculaire :	26
III. Les anomalies chromosomiques :	29
1. Épidémiologie :	29
2. Les anomalies de nombre :	30
3. Les anomalies de structure :	32
4. Les aspects cliniques des principales anomalies chromosomiques	42
IV. Conseil génétique :	50
V. Le diagnostic prénatal, préimplantatoire et la loi d'interruption de la grossesse au Maroc :	53
VI. Discussion des résultats de l'étude :	56
1. La fréquence des anomalies chromosomiques :	56
2. L'anomalie chromosomique et âge maternel :	59
3. Anomalies chromosomiques et données généalogiques :	60
4. Selon la tranche d'âge :	61
5. Selon le sexe phénotypique :	62
6. Selon le motif de référence :	62
7. Conseil génétique :	62

CONCLUSION	63
ANNEXES	66
RÉSUMÉS	70
BIBLIOGRAPHIE	74



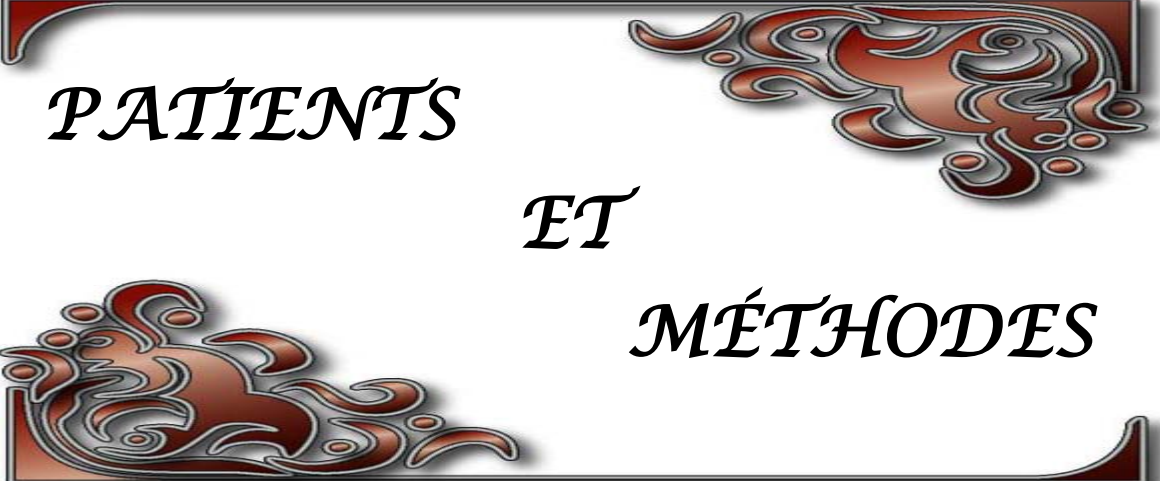
INTRODUCTION

La cytogénétique est une science récente, née à la fin du 19^{ème} siècle, et qui étudie les chromosomes et leurs anomalies. Elle est basée sur l'observation et l'analyse des chromosomes des cellules en métaphase ou en prométaphase [1]. Ces anomalies chromosomiques peuvent être constitutionnelles ou acquises. La cytogénétique humaine, concerne particulièrement le processus d'apparition des anomalies chromosomiques de nombre ou de structure qui sont des causes majeures du retard mental, du retard psychomoteur, du syndrome dysmorphique, du syndrome polymalformatif, des malformations congénitales, du cancer, de l'infertilité et des avortements spontanés [1, 2].

Jusqu'à présent, près de 1000 syndromes chromosomiques contribuant à la morbidité et la mortalité humaine ont été signalés [2]. Au moins 7,5 % des conceptions sont atteintes d'anomalies chromosomiques. La plupart des anomalies chromosomiques causent des avortements spontanés et le pourcentage de naissances vivantes est de 0,6 %. [3]. Actuellement, et au vu de la prise de conscience grandissante de la gravité des maladies découlant des anomalies chromosomiques, telles le syndrome dysmorphique, le retard intellectuel et l'infertilité, le nombre de demandes d'études cytogénétiques a augmenté [4]. Ceci a grandement contribué à la découverte de plusieurs aberrations chromosomiques qui auraient pu être omises.

Les services de génétique constituent d'importantes sources d'informations sur les fréquences des anomalies chromosomiques permettant d'aboutir à des analyses approfondies sur ces anomalies [2]. De plus, ces services permettent de déterminer les profils cliniques des patients référés pour étude cytogénétique et de mettre en évidence la variabilité des anomalies chromosomiques chez différentes populations [2].

Le but de cette présente étude est d'identifier le profil clinique des patients adressés au centre hospitalier Mohamed VI pour étude cytogénétique, de déterminer la prévalence et le type d'anomalies chromosomiques dans chaque groupe et de comparer ses résultats avec ceux de la littérature.



PATIENTS
ET
MÉTHODES

I. Objectifs de l'étude

Les objectifs généraux de notre étude sont d'identifier le profil clinique des patients adressés pour étude cytogénétique et de déterminer la prévalence des anomalies chromosomiques.

Les objectifs spécifiques sont de déterminer le type d'anomalies chromosomiques pour chaque groupe et d'établir une comparaison de ses résultats avec ceux de la littérature.

II. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective sur un total de 160 patients référés au service de génétique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech, pour étude cytogénétique constitutionnelle post-natale. La période de l'étude s'étale sur un 1 an et demi, depuis Octobre 2012 à Avril 2014.

Les patients de notre étude ont été référés, par des pédiatres, gynéco-obstétriciens, chirurgiens pédiatres, endocrinologues et autres spécialistes du secteur public ou privé essentiellement de la région du Sud Marocain.

III. Critères d'inclusion

Pour cette étude, nous avons retenu les dossiers des patients référés pour étude cytogénétique constitutionnelle post-natale et chez qui un caryotype a été réalisé.

La formule chromosomique a été rédigée selon la nomenclature internationale ISCN 2015 (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature).

IV. Critères d'exclusion

Nous avons exclu tous les dossiers des patients référés pour anomalie chromosomique acquise (leucémies et tumeurs solides).

V. Recueil des données

Une fiche d'exploitation a été éditée pour collecter les informations 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 de l'arbre généalogique
- D'un examen clinique complet
- D'une étude cytogénétique à partir d'un échantillon du sang veineux périphérique
- D'un conseil génétique

Les données avaient été saisies et analysées par le logiciel SPSS version 2011, et les résultats sont sous forme de nombres et de pourcentages.

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 160 dossiers des patients référés au service de génétique du centre hospitalier Mohammed VI pour étude cytogénétique constitutionnelle post-natale. L'étude de leur caryotype a montré que 92 patients (57,5 %) avaient un caryotype normal et 68 patients (42,5 %) présentaient des anomalies chromosomiques.

Tableau I : Fréquence globale

Caryotype	Nombre de cas	Pourcentage
Caryotype normal	92	57,5 %
Caryotype anormal	68	42,5 %
Total	160	100 %

Parmi les 160 cas soumis à notre étude, 49 (30,6 %) ont une anomalie des autosomes, 18 (11,3 %) ont une anomalie des gonosomes et 1 seul cas présente une instabilité chromosomique.

Tableau II : Fréquence des anomalies autosomiques, gonosomiques et d'instabilité chromosomique

Anomalies chromosomiques	Nombre de cas	Pourcentage
Anomalies des autosomes	49	30,6 %
Anomalies des gonosomes	18	11,3 %
Instabilité chromosomique	1	0,6 %
Total	68	42,5 %

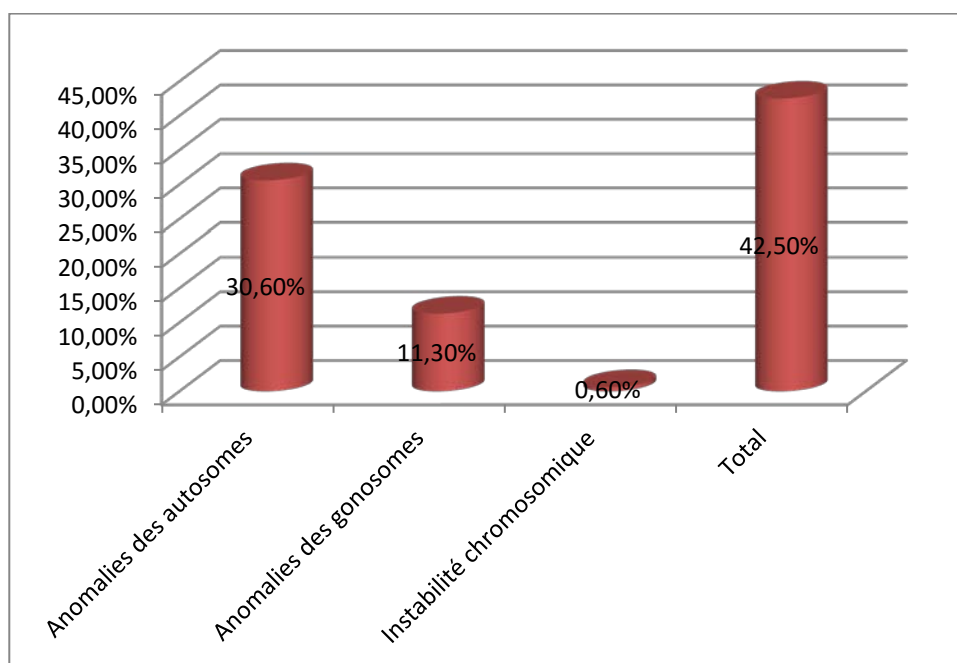


Figure 1 : Fréquence des anomalies autosomiques, gonosomiques et d'instabilité chromosomique

Tableau III : Fréquence des anomalies de nombre et structure dans les anomalies des autosomes

Caryotype			Nombre de cas	Pourcentage	
Anomalie de Nombre	Trisomie 21	Libre et homogène	47,XX,+21	17	
			47,XY,+21	17	
		Libre en mosaïque	47,XX,+21 / 46,XX	3	
			47,XY,+21 / 46,XY	6	
	Sous-total de la Trisomie 21			43	26,88 %
	Trisomie 18	47,XX,+18 / 46,XX		1	0,62 %
	Sous-total de la Trisomie 18			1	0,62 %
Sous Total des anomalies de nombre			44	27,50 %	
Anomalie de structure	Translocation	46,XX,der(21;21)(q10;q10),+21		1	
		46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21		1	
		46,XY,t(7;12)(q32;14)		1	
		46,XX,t(1;2;3;9;13)(q44;q32;p?;q21-22;q23)		1	
	Sous-total des translocations			4	2,50 %
	Marqueur Chromosomique	47,XY,+mar		1	0,62 %
	Sous-total du marqueur chromosomique			1	0,62 %
Sous-total des anomalies de structure			5	3,10 %	
TOTAL			49	30,60 %	

Dans notre série, 44 patients (27,50 %) ont des anomalies autosomiques de nombre : 43 cas de trisomie 21 (26,88 %) et un seul cas de trisomie 18, puis 5 patients ont des anomalies de structure (3,10 %) : 4 cas de translocation et 1 seul de marqueur chromosomique.

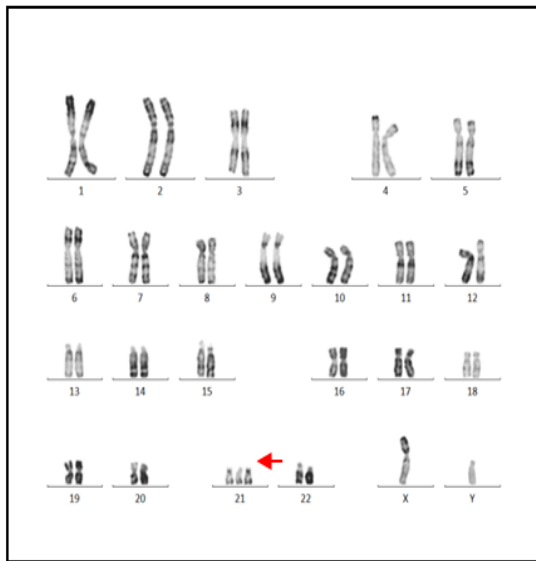


Figure 2 : Trisomie 21 chez un garçon.
Formule chromosomique : $47,XY,+21$

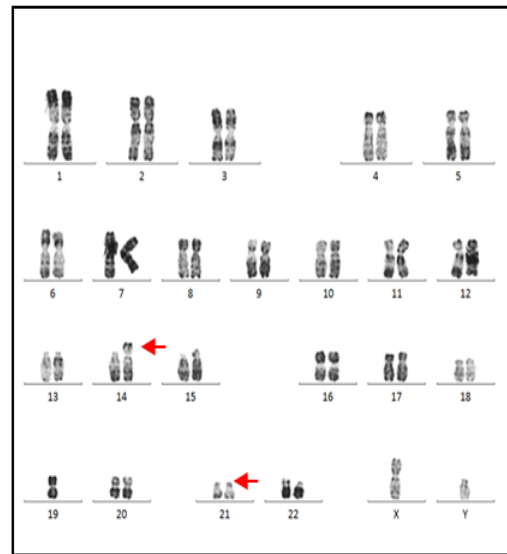


Figure 3 : Trisomie 21 par translocation
robertsonienne entre le chromosome 14 et le
chromosome 21 chez un garçon. Formule
chromosomique :
 $46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21$

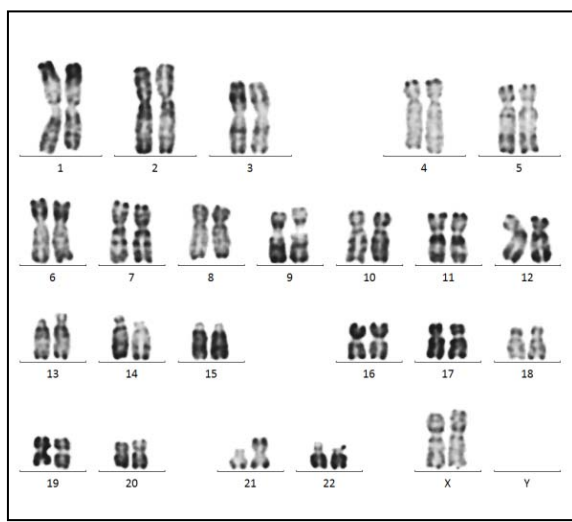


Figure 4 : Trisomie 21 par translocation
robertsonienne entre deux chromosomes 21
chez une fille. Formule chromosomique :
 $46,XX,der(21;21)(q10;q10)$

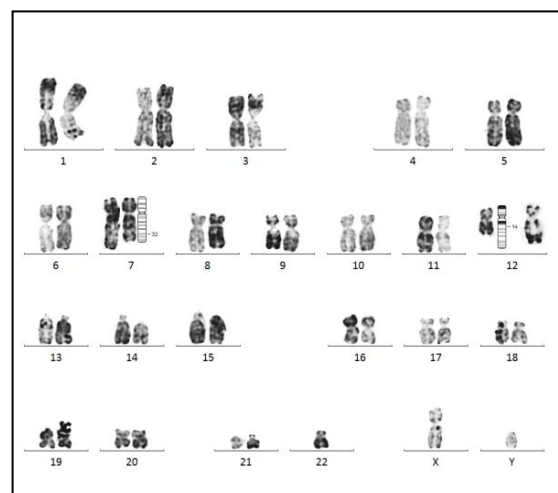


Figure 5 : Translocation réciproque entre le
bras long d'un chromosome 7 et le bras long
d'un chromosome 12 chez un garçon. Formule
chromosomique : $46,XY,t(7;12)(q32;q32)$

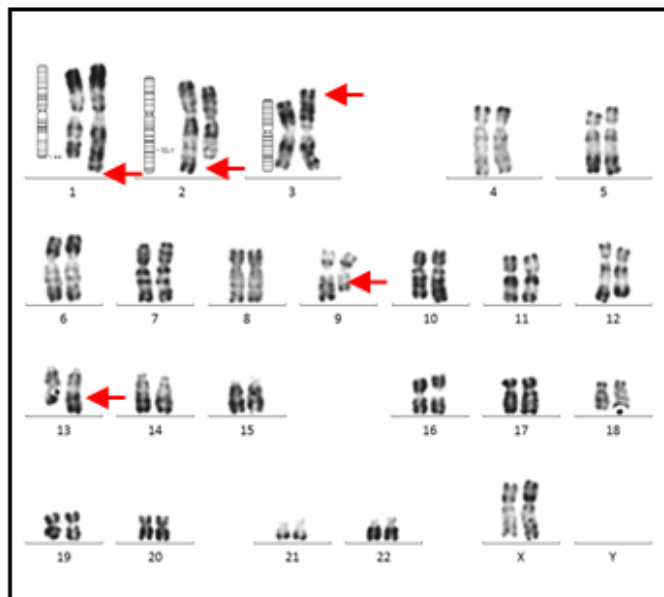


Figure 6 : Translocation complexe impliquant le bras long d'un chromosome 1, le bras long d'un chromosome 2, le bras court du chromosome 3, le bras long du chromosome 9 et le bras long du chromosome 13. Formule chromosomique chez un garçon :

46,XY,t(1;2;3;9;13)(q44;q32.1;p?:q21;q23)

Tableau IV : Fréquence des anomalies de nombre et de structure dans les anomalies des gonosomes

Caryotype		Nombre de cas	Pourcentage
Syndrome de Turner	Libre homogène : 45,X	5	3,10%
	Libre en mosaïque : 45,X/46,XX	2	1,30 %
	Isochromosome $\left\{ \begin{array}{l} 45,X/46,X,i(xq) \\ 45,X/46,XX,i(X)(q10) \\ 46,X i(X)(q10)/45,x \end{array} \right.$	3	1,90%
Sous-total du syndrome de Turner		10	6,30 %
Syndrome de Klinefelter	47,XXY	1	
	48,XXXY	1	
Sous-total du syndrome de Klinefelter		2	1,30 %
Inversion sexuelle	Femme XY	4	
	Homme XX	1	
Sous-total des inversions sexuelles		5	3,10 %
Autre : addition	46,XY,add(X)(p22.3)	1	0,60 %
Sous-total de l'addition		1	0,60 %
TOTAL		18	11,30 %

18 cas de notre étude ont une anomalie des gonosomes. Le syndrome de Turner a été confirmé chez 10 patients (6,3 %) : 5 monosomies libres homogènes 45,X, 2 monosomies libres en mosaïque 45,X/46,XX , 3 porteurs d'anomalies de structure type isochromosome (i). Le syndrome de Klinefelter a été mis en évidence chez deux patients : 47,XXY et 47,XXXY. 5 cas de notre étude ont une inversion sexuelle confirmée : 4 phénotypes féminin 46,XY et 1 phénotype masculin 46,XX.

Dans notre étude de 160 cas, un seul patient a présenté une instabilité chromosomique. L'étude cytogénétique a mis en évidence une instabilité chromosomique spontanée augmentée par l'agent alkylant Mitomycine C.

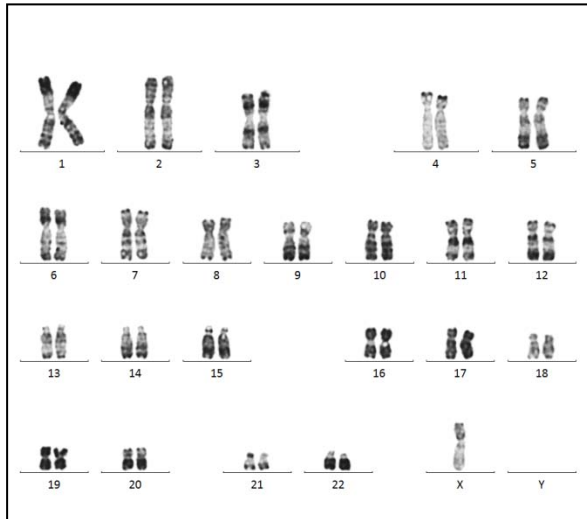


Figure 7 : Monosomie X (Syndrome de Turner) dans sa forme classique. Formule chromosomique : 45,X

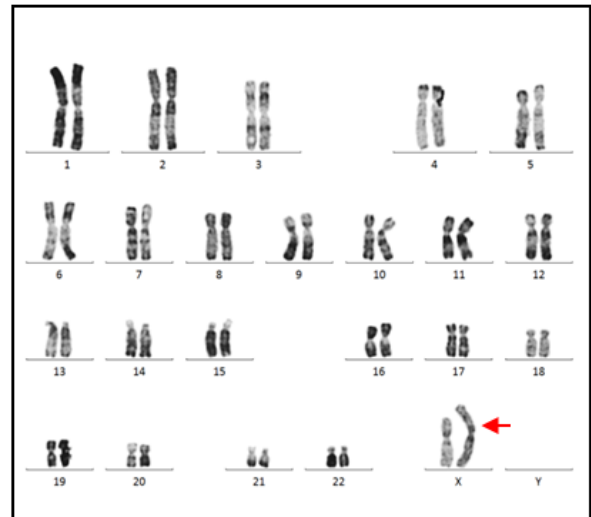


Figure 8 : Isochromosome du bras long de l'X chez une fille (Syndrome de Turner). Formule chromosomique : 46,X,i(Xq)

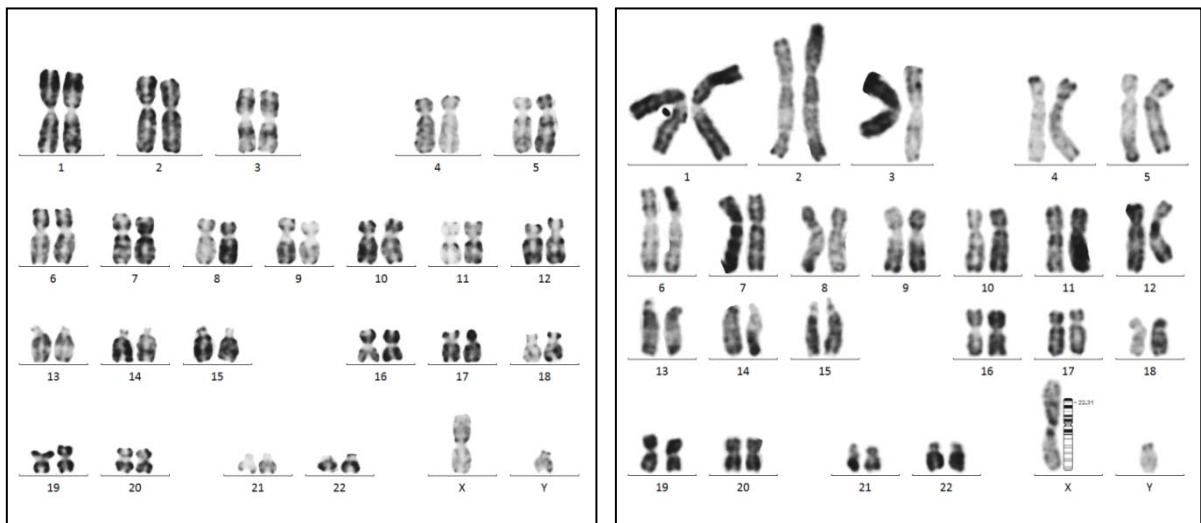


Figure 9 : Addition au niveau du bras court d'un chromosome X .

Formule chromosomique : 46,XY,add(X)(p22.3)

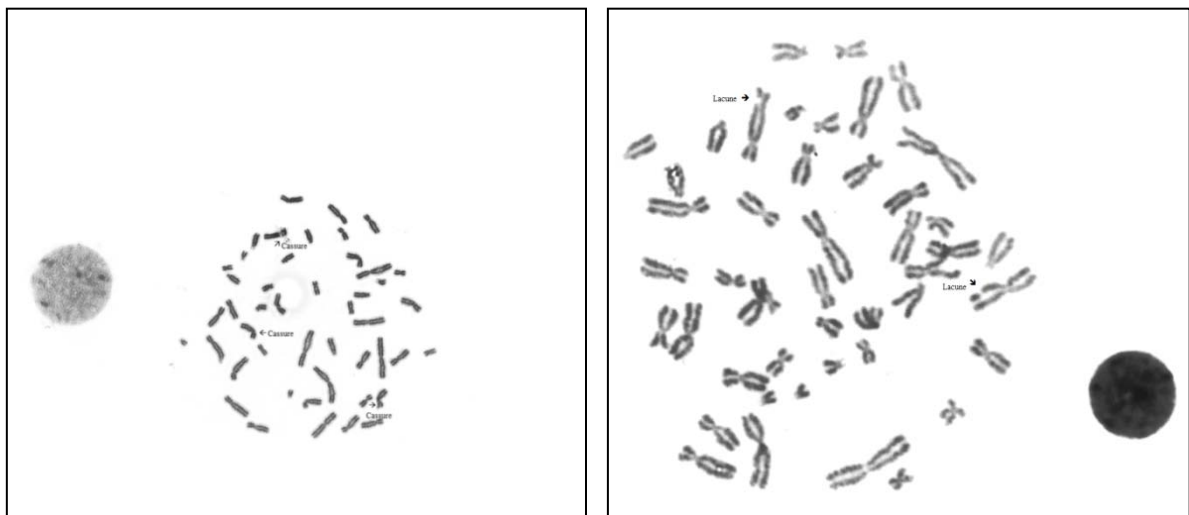


Figure 10 : Présence de cassures et de lacunes témoignant d'une instabilité chromosomique chez une fille ayant une anémie de Fanconi.

II. Fréquence selon l'âge :

Les résultats obtenus en fonction de l'âge des patients ont montré que le plus grand pourcentage de patients référés et le plus grand pourcentage des patients ayant des anomalies chromosomiques concernent la tranche d'âge comprise entre 1 mois et 2 ans.

Tableau V : Fréquence des anomalies chromosomiques selon l'âge du patient

Age	Nombre de cas	Pourcentage 1	Nombre de caryotypes anormaux	Pourcentage 2
Inférieur à 1 mois	10	6,2 %	7	4,4 %
1 mois-2 ans	47	29,4 %	30	18,8 %
2-5 ans	24	15 %	11	6,9 %
5-10 ans	26	16,2 %	11	6,9 %
10-15 ans	24	15 %	4	2,5 %
15-25 ans	12	7,5 %	1	0,6 %
25-35 ans	8	5 %	1	0,6 %
35-45 ans	6	3,8 %	2	1,2%
Supérieur à 45 ans	3	1,9 %	1	0,6 %
Total	160	100 %	68	42,5 %

III. Fréquence selon le sexe phénotypique :

On a noté une légère prédominance masculine dans l'ensemble de cas référés avec un sex-ratio (M/F) à 1,06. Par contre, une légère prédominance féminine a été trouvée chez les cas porteurs d'anomalies chromosomiques avec un sex-ratio (M/F) à 0,91.

Tableau VI : Fréquence des anomalies chromosomiques en fonction du sexe phénotypique

Sexe phénotypique	Sexe masculin	Sexe féminin	Anomalie de différenciation sexuelle	total
Nombre de cas	80	75	5	160
Nombre de caryotype anormal	30	33	5	68
Pourcentage	18,75 %	20,63 %	3,12 %	42,5 %

IV. Fréquence selon l'âge maternel :

L'analyse de l'âge maternel de 68 patients présentant une anomalie chromosomique a montré que le grand pourcentage des patients porteurs d'anomalies chromosomiques est retrouvé dans la tranche d'âge comprise entre 40 ans et 50 ans.

Parmi 45 patients présentant la trisomie 21, 20 cas (44,44 %) ont un âge maternel entre 40 et 50 ans, 16 (35,56 %) un âge maternel entre 30 et 40 ans et 9 (20 %) ont un âge maternel entre 20 et 30 ans.

Tableau VII : fréquence des anomalies chromosomiques en fonction de l'âge maternel

Age	15-20 ans	20-30 ans	30-40 ans	40-50 ans	indéterminé	Total
Nombre de cas	2	20	21	22	3	68
Pourcentage	2,94 %	29,41 %	30,88 %	32,36 %	4,41 %	100 %

Tableau VIII : fréquence de la trisomie 21 en fonction de l'âge maternel

Age	15 - 20 ans	20 - 30 ans	30 - 40 ans	40 - 50 ans	Total
Nombre de cas	0	9	16	20	45
Pourcentage	0,0%	20 %	35,56 %	44,44 %	100,0%

V. Les données généalogiques :

La consanguinité a été retrouvée chez 15 patients (22,05 %) présentant une anomalie chromosomique : 13 (19,11 %) sont issus de parents cousins germains, 1 cas issu de parents cousins inégaux et 1 cas issu de parents cousins issus de germains.

On a noté que 4 (5,88 %) des patients présentant un caryotype anormal ont un ou plusieurs cas similaires dans la famille.

Deux patients (2,94 %) présentant une anomalie chromosomique ont des antécédents familiaux de retard mental.

Parmi les 68 patients porteurs d'anomalies chromosomiques, 22 (32,35 %) ont des antécédents familiaux de fausse couche précoce, 5 (7,35 %) ont des antécédents familiaux de fausse couche tardive, 3 (4,41 %) ont des antécédents familiaux de mort fœtale in utéro, 1 (1,47 %) a un antécédent familial de mort néonatale et 3 ont des antécédents familiaux de mort infantile.

VI. Fréquence selon les motifs de référence :

Les 160 cas étudiés ont été référés pour des motifs variés : essentiellement la suspicion de trisomie 21, suivie du syndrome dysmorphique puis le syndrome de Turner.

Tableau IX : fréquence des patients porteurs de caryotype normal et ceux porteurs de caryotype anormal en fonction de l'indication de l'étude cytogénétique

Indications de l'étude cytogénétique	Nombre de cas avec caryotype normal	Nombre de cas avec caryotype anormal	Total	Pourcentage
Suspicion de trisomie 21	1	43	44	27,5 %
Syndrome dysmorphique	21	6	27	16,9 %
Retard mental	12	0	12	7,5 %
Syndrome de Turner	8	8	16	10,0 %
Retard psychomoteur	8	2	10	6,2 %
Syndrome polymalformatif	8	3	11	6,9 %
Anomalie de différenciation sexuelle	0	5	5	3,0 %
Antécédents de Mfiu*	6	0	6	3,8 %
Aménorrhée (primaire ou secondaire)	5	0	5	3,0 %
Infertilité	3	1	4	2,5 %
Autre indication	20	0	20	12,7 %
Total	92	68	160	100 %

*Mfiu : Mort fœtale In Utero

VII. Le conseil génétique :

En ce qui concerne les 68 patients ayant un caryotype anormal, le conseil génétique était rassurant pour 61 cas (89,72 %), non effectué (patients perdus de vue) pour 6 cas (8,82 %) et était caractérisé par un risque de récurrence chez 1 seul cas (1,47 %).

Tableau X : Conseil génétique des anomalies chromosomiques

Conseil génétique	Nombre de cas	Pourcentage
Rassurant	61	89,72 %
Risque de récurrence	1	1,47 %
Conseil génétique non réalisé (patients perdus de vue)	6	8,82 %
Total	68	100

VIII. Fréquence selon le médecin référent :

Parmi les 160 cas référés au service de génétique du centre hospitalier universitaire Mohammed VI pour suspicion d'anomalie chromosomique, 67,50 % ont été adressés par un pédiatre, 11,30 % par un gynéco-obstétricien, 9,40 % par un chirurgien pédiatre, 6,20 % par un endocrinologue.

Tableau XI : Fréquence selon le médecin référent

Spécialiste	Effectifs	Pourcentage
Pédiatre	108	67,50 %
Gynécologue-Obstétricien	18	11,30 %
Chirurgien pédiatre	15	9,40 %
Endocrinologue	10	6,20 %
Autre spécialiste	9	5,60 %
Total	160	100,0 %

IX. Fréquence selon l'origine :

La grande majorité des patients de notre étude sont originaires de Marrakech ou de la région de Marrakech.

Tableau XII : Origine des patients de l'étude

Région d'origine	Effectif	Pourcentage
Ville de Marrakech	103	64,40 %
Région de Marrakech	34	21,20 %
Autres Régions	23	14,40%
Total	160	100 %

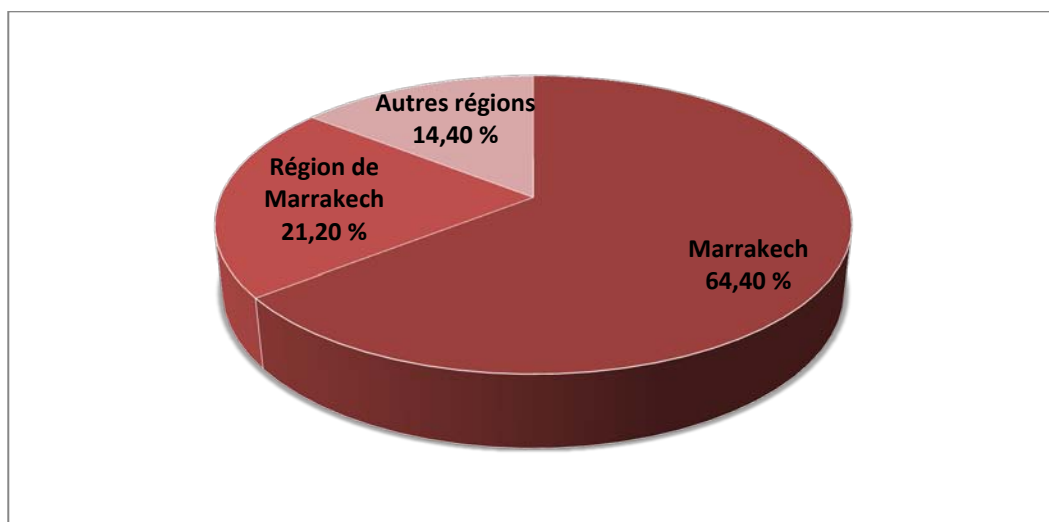


Figure 11 : Fréquence selon l'origine des patients

X. Le devenir des patients avec caryotype normal :

Parmi les 92 patients (syndrome dysmorphique ou polymalformatif, déficience mentale) adressés pour suspicion d'anomalie chromosomique et dont le caryotype a été révélé normal, certains bénéficient d'un suivi régulier par le service de génétique du CHU Mohammed VI. En effet, ils sont vus tous les six mois en consultation génétique afin de refaire l'examen clinique à la recherche de signes cliniques orientant vers d'autres anomalies cryptiques ou anomalies géniques non visibles au caryotype standard.



DISCUSSION

I. Histoire de la cytogénétique :

La cytogénétique humaine est née à la fin du 19^{ième} siècle. Il s'agissait alors d'observer des organites cellulaires dont la fonction et la complexité étaient bien loin d'être imaginables.

Progressivement, l'idée que ces organites soient caractéristiques d'une espèce, qu'ils varient avec le sexe, et donc qu'ils peuvent le déterminer, et enfin qu'ils soient le vecteur de l'information génétique a fait son chemin. Les chercheurs ayant marqué cette étape sont Boveri, Von Winniwarter, Morgan et Callan [5].

Longtemps limitée à l'étude des cellules en division spontanée, la cytogénétique a du attendre 1929 pour que Kemp ait recours à la culture cellulaire, inventée 17 ans plus tôt par Carell. La difficulté d'observer les chromosomes persistait toutefois, d'où les erreurs telles l'attribution de 48 chromosomes à notre espèce. Cette interprétation a prévalu jusqu'en 1956 où Tijo et Levan, appliquant un choc hypotonique, ont aboutit à un résultat historique : l'espèce humaine possède 46 chromosomes [2, 5].

En 1958, et grâce aux travaux de Lejeune, la cytogénétique est devenue une discipline médicale puisque le mongolisme (le syndrome de trisomie 21 actuellement) est attribué à la trisomie du chromosome 21[2].

Au cours des années qui suivirent, les aberrations les plus caractéristiques ont été découvertes : les aneuploïdies sexuelles par Jacobs, Strong et Ford en 1959, la trisomie 13 par Patau en 1960, la trisomie 18 par Edwards en 1960, la délétion du bras court du chromosome 5 ou maladie du cri du chat par Lejeune en 1963, et du chromosome 18 par Grouchy en 1963, la délétion du bras long du chromosome 18 par Lejeune en 1966, la délétion du bras court du chromosome 4 par Wolf en 1965 [2].

Dès 1959, les remaniements de structure chromosomique étaient mis en cause dans la pathologie humaine par Turpin et les travaux ont porté essentiellement sur les translocations robertsoniennes [2].

L'année 1971 a été marquée par une série de nouvelles techniques d'obtention de bandes, qui allaient pour un temps affranchir la cytogénétique de l'observation en fluorescence qu'avait imposée la technique à la moutarde de quinacrine [5, 6]. Ce furent successivement l'obtention des bandes C par Yunis en 1971, puis des bandes R par Dutrillaux et Lejeune en 1971 et des bandes G par le traitement salin par Summer en 1971 ou digestion enzymatique par Dutrillaux en 1971.

En 1972, l'hétérochromatine, qu'on sait aujourd'hui correspondre aux régions riches en ADN satellite classique était révélée par coloration Giemsa en milieu alcalin par Gagné et Laberge en 1972, et par Bobrow en 1972. Les bandes T, particulièrement résistantes à la dénaturation thermique de l'ADN étaient identifiées aux régions télomériques en 1973 par Dutrillaux [7].

De nouvelles techniques cytogénétiques sont apparues : l'hybridation in situ en fluorescence dans les années 1980, et les analyses chromosomiques sur puce à ADN dans les années 2000 [5].

II. L'étude des chromosomes :

1. Technique de cytogénétique conventionnelle : le caryotype humain :

1.1 Techniques conventionnelles du caryotype constitutionnel postnatal :

Le caryotype humain permet l'observation et la classification des chromosomes au stade de la métaphase ou de la prométaphase de la mitose. La résolution de la cytogénétique classique est celle de la microscopie photonique et ne dépasse pas 5 mégabases [1, 6, 8].

a. Obtenir des cellules en division :

Les lymphocytes sanguins sont le plus souvent utilisés : le sang total, recueilli stérilement sur héparine, est incubé 48 à 72 heures dans un milieu de culture contenant une lectine à fort pouvoir mitogène (phytohémaglutinine A ou PHA) [9].

Les fibroblastes demandent une culture cellulaire d'une à trois semaines. Tous les tissus riches en fibroblastes, comme la peau, peuvent être utilisés. Le fragment tissulaire est recueilli dans un milieu de culture stérile additionné d'antibiotiques [6].

b. Obtenir des métaphases nombreuses et de bonne qualité :

Après accumulation des cellules en métaphase ou en prométaphase par synchronisation des cultures et/ou blocage de l'appareil fusorial par un poison antimitotique comme la colchicine, on procède à la dispersion chromosomique dans le cytoplasme par l'action d'une solution hypotonique puis une fixation [1, 6].

c. Identifier les chromosomes :

Pour cela, on a des techniques classiques, utilisées en routine : une simple coloration au Giemsa permet de compter et de classer les chromosomes en fonction de leur taille et leur indice centromérique [2].

Les méthodes de marquage classique révèlent le long des chromosomes une alternance des bandes transversales, faiblement ou fortement colorées, dont la séquence est spécifique de chaque paire chromosomique. Les bandes G (GTG), obtenues par dénaturation enzymatique. Les bandes R (RHG) sont quand à elles obtenues par dénaturation thermique [9].

Ces deux types de bandes ont chacune un contenu spécifique d'ADN mais un mécanisme de formation non élucidé. Ces deux marquages, en contretypage, sont complémentaires : ils révèlent l'euchromatine, c'est-à-dire les régions chromosomiques où l'ADN est transcrit et permettant de visualiser 300 à 500 bandes par lot haploïde de chromosomes [9,10].

On dispose aussi de techniques spécifiques. Il s'agit de quelques colorations spécifiques de segments chromosomiques précis : les bandes Q (QFQ) et les bandes C [9].

D'autres techniques dynamiques et de haute résolution permettent d'étudier les cellules en prométaphase par synchronisation des cultures et incorporation d'analogues de bases. Ceci modifie les propriétés tinctoriales des bandes chromosomiques afin d'améliorer la résolution du caryotype [10].

En cas de suspicion de syndrome d'instabilité chromosomique notamment l'anémie de Fanconi, la recherche de cassures chromosomiques spontanées puis exacerbées spécifiquement par agent alkylant (mitomycine C) est nécessaire pour le diagnostic [6].

1.2 Description du caryotype humain :

Le chromosome métaphasique est constitué de deux chromatides sœurs réunies par un centromère dont la position définit les bras courts p et les bras longs q ; l'indice centromérique, $p/(p+q)$ distingue les chromosomes métacentriques et submétacentriques des acrocentriques où le centromère est très distal, les bras courts très réduits et surmontés de tiges (organiseurs nucléolaires) porteuses de satellites. Les télomères sont les extrémités distales des chromosomes [6, 11].

Le caryotype humain comporte 46 chromosomes, soit 22 paires d'autosomes et une paire de gonosomes : deux chromosomes X dans le sexe féminin et un X et un Y dans le sexe masculin. Le caryotype normal s'écrit : 46,XX ou 46,XY [12].

Jusqu'au début des années 1970, la morphologie simple est utilisée pour classer très approximativement les chromosomes par taille décroissante de 1 à 22 et selon leur indice centromérique ou, plus simplement, en groupes A et G [11].

Les techniques de marquage identifient chaque paire chromosomique par le motif des bandes claires et sombres. Les bandes sont répertoriées dans une nomenclature internationale. Chaque bras chromosomique est divisé, selon sa taille, en une à quatre régions ; chaque région en bandes et sous bandes numérotées du centromère au télomère [6, 13].

Le nombre et la morphologie générale des chromosomes sont les mêmes pour tous les individus. Les régions d'hétérochromatine peuvent être le site de variations interindividuelles, sans conséquence phénotypique et transmises selon le mode dominant. Ces polymorphismes chromosomiques portent souvent sur la longueur de l'hétérochromatine des bras longs de l'Y, des chromosomes 1, 9 et 16 et sur les bras courts des acrocentriques [6, 14].

Le caryotype prométaphasique permet d'obtenir des cellules en prométaphase (fin de la prophase ou début de métaphase) pour les études en haute résolution. En effet, des anomalies plus fines de structure peuvent être observées parce que le nombre de lot haploïde est considérablement augmenté : le caryotype prométaphasique permet de visualiser jusqu'à 1000 bande [6].

1.3 Indications du caryotype humain :

Les indications chez le nouveau-né, enfant et adolescent en pathologie constitutionnelle :

- Le retard psychomoteur
- Le syndrome dysmorphique
- Le syndrome polymalformatif
- L'anomalie de la différenciation sexuelle
- Le retard de croissance chez la fille
- L'impubérisme
- Les maladies cassantes
- L'expression inhabituelle d'une maladie liée à l'X chez la fille

Les indications chez l'adulte en pathologie constitutionnelle :

- Les parents et familles d'enfants porteurs d'anomalie chromosomique
- L'aménorrhée/la ménopause précoce.
- Les antécédents personnels et familiaux de morts fœtales ou de malformations récurrentes.
- L'anomalie du spermogramme (azoospermie ou oligospermie sévère).
- L'hypogonadisme d'origine basse.
- La maladie abortive.
- Le bilan d'une procréation médicalement assistée.
- L'expression inhabituelle d'une maladie liée à l'X chez une fille [14].

Les indications du caryotype en pathologie acquise sont les leucémies et tumeurs solides [6].

1.4 Les limites du caryotype humain :

Étant une analyse morphologique, le caryotype demeure un examen très consommateur de temps et peu automatisable. Par ailleurs, lorsque l'anomalie chromosomique est de très petite taille, inférieure à 5 Mb (submicroscopique), elle peut passer inaperçue, malgré l'observation attentive du généticien (7, 15).

2. Cytogénétique moléculaire :

2.1. L'hybridation in situ en fluorescence :

Durant les années 1980, la technique de fluorescence in situ hybridization (FISH) a constitué un saut technologique en permettant d'une part la détection de remaniements chromosomiques d'une taille inférieure à 5 Mb et d'autre part l'étude des anomalies chromosomiques sur les noyaux en interphase [1, 10].

Le principe de cette technique consiste à utiliser un fragment ou un ensemble de fragments d'ADN appelés sondes, car rendus fluorescents par voie chimique (le procédé qui consiste à intégrer un fluorochrome dans un fragment d'ADN est appelé « marquage ») [1, 16].

Après une étape de dénaturation de l'ADN des chromosomes et de la sonde celle-ci va s'hybrider spécifiquement sur sa séquence cible chromosomique grâce à la complémentarité des brins d'ADN. L'observation de la fluorescence émise par la sonde s'effectue grâce à un microscope à épifluorescence [16].

Différentes techniques de biologie moléculaire (clonage moléculaire, polymérase chain reaction (PCR), etc.) ont permis de fabriquer des sondes spécifiques de différentes régions chromosomiques : sondes centromériques, subtélomériques ou recouvrant tout un chromosome. Grâce au séquençage du génome, on dispose de sondes d'une taille de 30 à 50 Kb couvrant l'ensemble du génome et dont la localisation est donnée par des sites internet. Le choix de sondes à utiliser est en fonction du diagnostic de l'anomalie chromosomique à établir [17].

De plus, il est possible d'hybrider plusieurs sondes sur une préparation chromosomique en incorporant des fluorochromes différents ou des combinaisons spécifiques de fluorochromes. Ainsi, plusieurs locus peuvent être étudiés simultanément [1, 6].

La technique de FISH peut être effectuée sur des chromosomes en métaphase ou sur des noyaux en interphase [5].

2.2. Nouvelles méthodes de cytogénétique moléculaire : ARRAY CGH

a. Principe de la méthode Array CGH :

Une puce ADN est un support de quelques centimètres cubes, le plus souvent en verre ou en silice, sur lequel est déposé un grand nombre de fragments correspondants à des séquences d'ADN humain, appelées « marqueurs », répartis sur l'ensemble du génome. Plus le nombre de marqueurs est élevé, plus la résolution de la puce est grande et des anomalies de plus petites tailles pourront être décelées [7].

La technique d'analyse des chromosomes sur puce ADN la plus utilisée est l'Array CGH pour array comparative genomic hybridization (hybridation génomique comparative sur puce, qu'il est possible de traduire en français par hybridation génomique comparative sur microréseau d'ADN) [18].

Il s'agit de comparer l'ADN du patient étudié avec l'ADN d'un témoin (ADN de référence). Si une région chromosomique est délétère, elle va apparaître en moindre nombre chez le patient par rapport au témoin. A noter par conséquent que seules les anomalies dites « déséquilibrées » sont détectées avec cette technique à l'inverse des anomalies dites « équilibrées » telles les translocations ou les inversions [19, 20].

Initialement, l'ADN du patient est extrait de cellules vivantes, le plus souvent des lymphocytes sanguins. Dans un second temps, l'ADN du patient (marqué) par incorporation d'un fluorochrome (rouge par exemple) et l'ADN de référence est marqué par un second fluorochrome d'une couleur différente (vert). Ces deux ADN sont ensuite déposés sur la puce pour l'étape

d'hybridation au cours de laquelle les ADN vont se fixer de façon spécifique sur la séquence d'ADN complémentaire présente sur la puce [7].

La présence simultanée de l'ADN du patient et de l'ADN du témoin va entraîner une compétition entre ces deux ADN. Une région chromosomique surreprésentée sur un des ADN se fixera de façon plus importante sur les marqueurs correspondants. Enfin, la lecture de la puce s'effectue à l'aide d'un scanner qui détermine les rapports d'intensité entre chaque fluorochrome et compare ainsi le nombre de copies de chaque ADN (patient et référence) au niveau de chaque marqueur étudié [7, 18].

L'analyse recherche la différence de nombre de copies (CNV pour copy number variation) entre le patient et la référence. Ces CNV peuvent être en perte (délétion) : il manque une partie de la séquence nucléotidique chez le patient ou enregistre un gain (duplication) : il y a une portion de séquence nucléotidique supplémentaire chez le patient [7, 21].

L'Array n'est pas la seule technique d'analyse des chromosomes sur puce ADN : d'autres types de puces, dites « puces SNP » sont également utilisées [21].

Un SNP pour « single nucleotide polymorphism » désigne une variation de la séquence d'ADN entre les individus d'une même espèce au niveau d'un nucléotide unique [7, 18]. Le génome humain comporte des millions de SNP répartis sur tous les chromosomes, la grande majorité d'entre eux n'ont pas d'effet pathogène. Les puces SNP sont des puces ADN comme celles de l'Array CGH, à la différence près de chaque fragment d'ADN présent sur la puce correspond à un SNP. Elles permettent donc de déterminer non seulement le nombre de copies d'ADN au niveau du marqueur chromosomique étudié, mais également le génotype du SNP correspondant [7, 22].

b. Applications de l'Array CGH dans les pathologies constitutionnelles en période postnatale :

Le retard mental (RM) touche 3% de la population et l'étiologie n'est identifiée que dans la moitié des cas seulement [23, 24].

Alors que le caryotype standard détecte une anomalie chromosomique chez 9,5% des patients avec retard mental, de nombreuses études ont montré que l'Array CGH pouvait identifier des déséquilibres chromosomiques (génomiques) chez 5 à 17 % des patients, dont le caryotype était préalablement considéré comme normal [7, 24].

Ainsi, la recherche de déséquilibre chromosomique chez les patients atteints de RM associé ou non à des malformations congénitales est devenue la principale application diagnostique de l'Array CGH. Bien que sa prescription reste soumise à l'avis spécialisé d'un généticien, l'Array CGH fait désormais partie intégrante du bilan étiologique des RM [25, 26].

Par ailleurs, l'Array CGH est une aide précieuse dans la caractérisation d'anomalies chromosomiques difficiles à appréhender par les techniques conventionnelles, comme les réarrangements chromosomiques complexes (définis par 3 points de cassure ou plus) et les marqueurs chromosomiques surnuméraires (fragments chromosomiques additionnels trop petits pour être caractérisés de façon ambiguë par le caryotype seul) [25, 26].

Enfin, l'étude d'un grand nombre de patients par cette technique a permis de mettre en évidence des anomalies chromosomiques récurrentes jusqu'alors inconnues et d'y associer des syndromes cliniquement identifiables. Par exemple, la microdélétion du bras long du chromosome 17 en 17q21.31 a été découverte en 2006 (27). Elle est associée au RM, dysmorphie faciale, retard de langage, hypotonie, convulsions et malformations cardiaques et rénales [7, 25].

III. Les anomalies chromosomiques :

1. Epidémiologie :

L'impact des anomalies chromosomiques sur la morbidité et la mortalité est significatif. Les anomalies de nombre sont plus fréquentes que les anomalies de structure[6]. Ces dernières peuvent être responsables de récurrence au sein de la même famille. Les anomalies autosomiques

sont plus fréquentes que les anomalies gonosomiques du fait que le retentissement phénotypique est plus important pour les autosomes [1].

On estime qu'un tiers des avortements spontanés sont d'origine chromosomique [28]. Elle est de 50 % pour les avortements survenant entre la huitième et onzième semaine de gestation. L'anomalie la plus incriminée est la monosomie X (20 % de toutes les anomalies), puis survient la triploïdie (17 %). La trisomie 16 est la plus fréquente des trisomies autosomiques à l'origine des avortements spontanés [6, 28].

Parmi les mort-nés, 5 % sont porteurs d'une anomalie chromosomique (10 % parmi les mort-nés macérés) [29]. Les anomalies les plus fréquemment incriminées sont par ordre décroissant les trisomies 13, 18 et 21, puis les aneuploïdies des chromosomes sexuels et enfin les anomalies de structure [1].

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) [28, 29].

2. Les anomalies de nombre :

Par définition, les anomalies de nombre affectent le nombre de chromosomes et non leur structure qui demeure normale [6].

L'espèce humaine possède 46 chromosomes et est caractérisée d'une diploïdie à l'état normal : deux lots haploïdes.

2.1. Les aneuploïdies :

Elles peuvent être homogènes, présentes dans toutes les cellules de l'organisme, ou en mosaïque (30). Lorsqu'elles sont homogènes, elles résultent le plus souvent d'une non-disjonction méiotique et peuvent se traduire par une trisomie (présence d'un chromosome normal surnuméraire) ou une monosomie (perte d'un chromosome) [1, 6]. On parle alors

d'aneuploïdie. Une non-disjonction est définie par le fait que deux chromosomes migrent vers le même pôle lors de l'anaphase et passent ensemble dans la même cellule fille, au lieu de migrer chacun dans une cellule fille [6, 31]. Cette non-disjonction peut se produire lors d'une division méiotique maternelle ou paternelle. Elle peut concerner deux chromosomes homologues, lors de la première division méiotique, ou deux chromatides sœurs. Dans le premier cas, le gamète reçoit un chromosome de chacun des parents (maternel et paternel) et dans le second deux exemplaires d'un même chromosome parental (paternel ou maternel) [31]. Ces deux copies ne seront cependant pas génétiquement identiques du fait des recombinaisons qui se reproduisent en début de la méiose [31, 32].

L'étude des polymorphismes de l'ADN permet dans la majorité des cas de distinguer entre les différentes possibilités et a montré le rôle majeur des non-disjonctions d'origine maternelle. L'âge maternel est le principal facteur étiologique favorisant les non-disjonctions (28,33).

Les trisomies autosomiques les plus susceptibles d'être observées à la naissance sont les trisomies 21, 18 et 13 et la trisomie 8 en mosaïque [33]. Les trisomies des chromosomes sexuels sont très fréquentes, et portent aussi bien sur l'X que sur l'Y : 47,XXX ;47,XXY ;47,XYY. On peut également voir des anomalies de nombre plus importantes : 48,XXXX, etc. [34].

Les monosomies autosomiques sont rarement observées à la naissance du fait, sans doute, de leur élimination dès les premiers stades de la vie embryonnaire. Pour ce qui concerne les chromosomes sexuels, la monosomie X est responsable du syndrome de Turner [35].

Les anomalies de nombre en mosaïque sont particulièrement fréquentes dans le cas des chromosomes sexuels. Elles sont caractérisées par la présence d'au moins deux clones différents et résultent d'une non-disjonction post-zygotique. Le zygote d'origine peut être porteur d'une anomalie de nombre. Dans ce cas, la correction d'une monosomie ou d'une trisomie peut être à l'origine d'une disomie uniparentale [35, 36].

Les mosaïques dérivent d'un zygote unique alors que les chimères dérivent de deux zygotes et peuvent être dues à des accidents de la fécondation proprement dite, tels que la double fécondation [37].

2.2. Les poliploïdies :

Les polyploïdies correspondent à un nombre anormal de lots haploïdes entiers. Le plus fréquent est la triploïdie, caractérisée par la présence de trois lots haploïdes de chromosomes : 69,XXX ou XXY ou XYY. Elles sont rares chez l'enfant vivant et fréquentes dans les avortements spontanés.

Les poliploïdies sont dues à des accidents de la fécondation : une digynie ou une diandrie (36,38).

3. Les anomalies de structure :

Les anomalies de structure sont la conséquence de cassures chromosomiques suivies par un ou plusieurs recollements anormaux. Par définition, les trisomies et les monosomies partielles résultent de remaniements de structure [6].

Les anomalies de structure peuvent affecter un chromosome ou deux chromosomes, homologues ou non homologues, parfois davantage [6, 39].

Elles peuvent être équilibrées ou non équilibrées. Les anomalies équilibrées n'entraînent pas de déséquilibre du matériel chromosomique et n'ont habituellement pas d'effet phénotypique. Une situation très particulière est celle où la cassure en interrompant un gène entraîne une maladie génétique correspondante [40].

Les anomalies équilibrées peuvent entraîner, lors de la méiose, la formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes anormaux, ce qui se traduira par la survenue d'avortements ou par la naissance d'enfants porteurs d'anomalies congénitales [6]. Les anomalies non

équilibrées peuvent survenir de novo (délétions ou translocations non équilibrées de novo, etc.) ou être la conséquence d'un remaniement parental équilibré [41].

3.1 Aberrations portant sur un chromosome :

a. Délétions (del) :

Elles résultent d'une cassure chromosomique avec perte du segment distal (délétion terminale) ou de deux cassures sur un même bras chromosomique avec perte du segment intercalaire (délétion intercalaire). Les délétions terminales supposent un mécanisme de restitution d'un télomère pour assurer la stabilisation du chromosome [6].

Les délétions surviennent le plus souvent de novo. Une minorité (10 à 15 %) résulte de la malségrégation d'un remaniement parental équilibré ; elles s'accompagnent généralement dans ce cas d'une trisomie pour un autre chromosome (duplication/déficiences) [29].



Figure 12 : Délétion terminale, Exemple : del[4](p15.3) [6]

b. Chromosomes en anneau (r) :

Ils résultent d'une cassure à chaque extrémité d'un chromosome suivie d'un recollement avec perte des segments distaux [32].

Les structures en anneau sont assimilables à une double délétion, mais les échanges mitotiques entre chromatides sœurs engendrent des dérivés complexes avec duplication/déficiences, ce qui complique l'interprétation du phénotype [6].

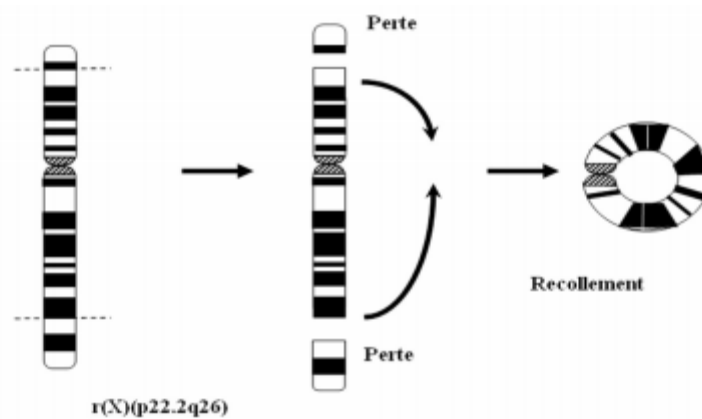


Figure 13 : Chromosome en anneau, Exemple : r(X)(p22.2q26) [6]

c. Inversions (inv) :

Elles sont dues à deux cassures sur le même chromosome, suivies de recollement après inversion du segment intermédiaire [29].

Elles sont dites péricentriques si le centromère est compris dans le segment intermédiaire. Elles sont dites paracentriques si les deux cassures se sont produites sur le même bras chromosomique [29].

Ces inversions sont des remaniements équilibrés mais elles entraînent au moment de la méiose des difficultés d'appariement. Il y a plus souvent formation d'une boucle d'appariement. La formation d'une recombinaison dans le segment inversé entraîne la formation de gamètes anormaux par duplication/déficiences [6, 29].

Ces duplications/déficiences portent sur les segments distaux par rapport aux points de cassure. Plus ces segments sont grands, plus grande est la létalité ; le risque de voir naître un enfant malformé viable est alors très faible. Pour les inversions paracentriques, les segments en duplication/déficiences incluent le centromère : les chromosomes recombinés seront dicentriques ou monocentriques, et donc peu susceptibles de donner un zygote viable [42].

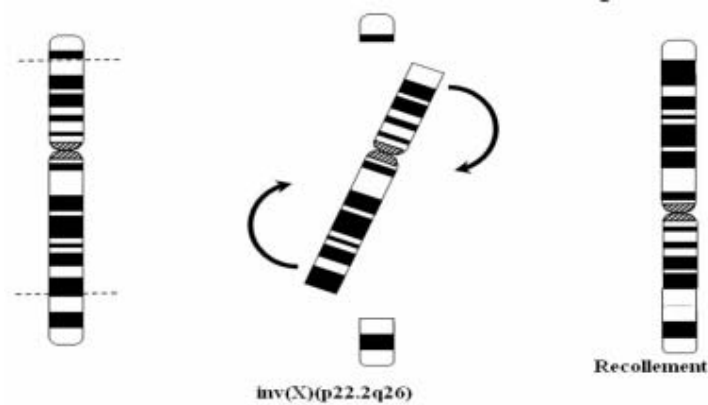


Figure 14 : Mécanisme de formation d'une inversion péricentrique [6]

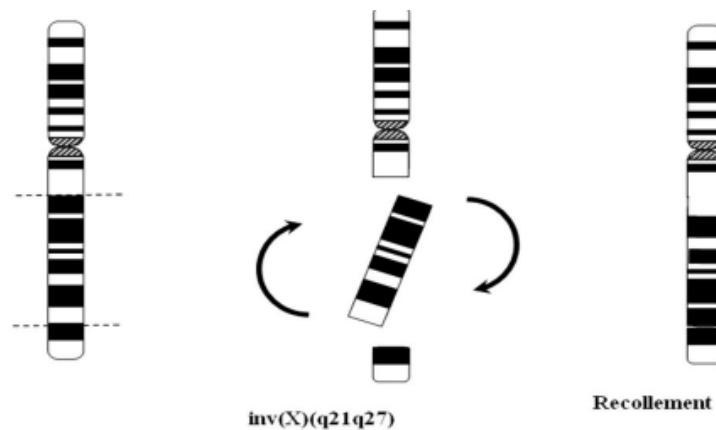


Figure 15: Mécanisme de formation d'une inversion paracentrique [6]

d. Isochromosomes :

Un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras [29].

Il peut être monocentrique ou dicentrique selon le mécanisme de formation. L'isochromosome le plus souvent rencontré est l'isochromosome pour le bras long de l'X qui constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner [6, 29].

Dans notre étude, on a trouvé 3 cas d'isochromosome :

- 45,X/46,X,i(Xq)
- 45,X/46,XX,i(X)(q10)
- 46,Xi(X)(q10)/45,X

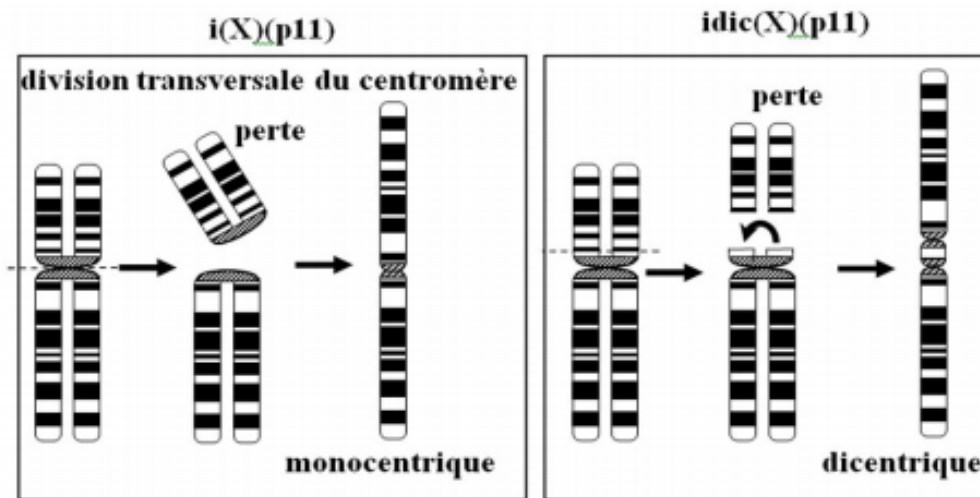


Figure 16 : Mécanisme de formation d'un isochromosome monocentrique et dicentrique [6]

e. Duplications intrachromosomiques :

Ce sont des remaniements rares aboutissant à des trisomies pures. Les duplications chromosomiques peuvent se produire, soit en tandem, soit en miroir [31].

Les duplications en miroir terminales s'accompagnent généralement de la perte de l'extrémité distale du chromosome (duplication/déficience) [6]

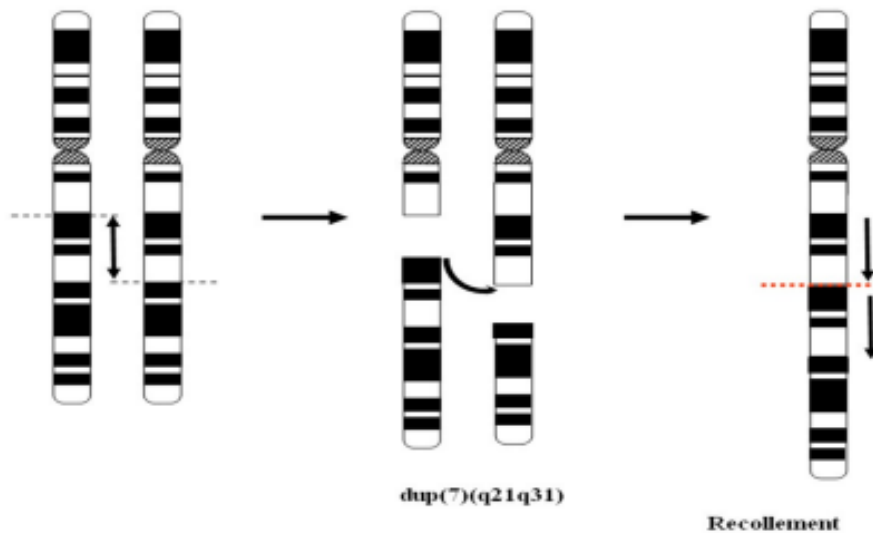


Figure 17 : Mécanisme de formation d'une duplication en tandem [6]

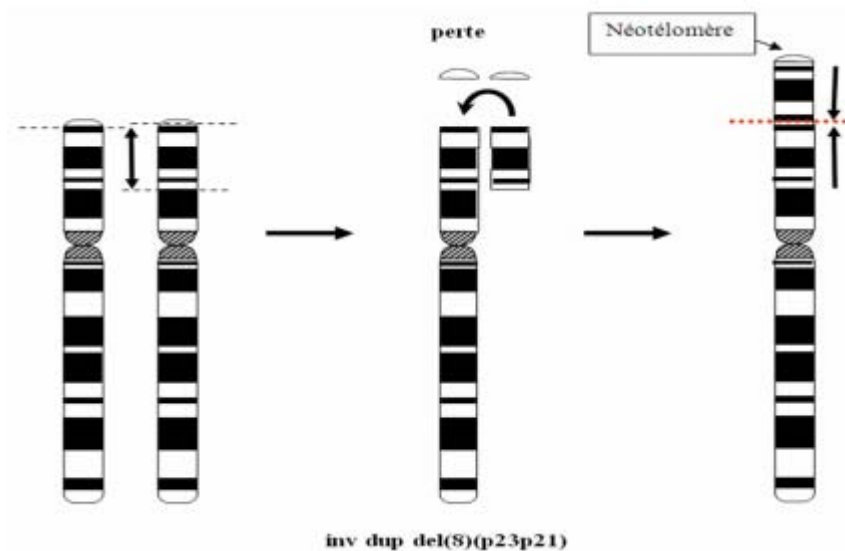


Figure 18 : Mécanisme de formation d'une duplication en miroir [6]

f. Petits chromosomes surnuméraires (mar) :

Ces petits éléments posent le problème de leur contenu génétique. Leurs conséquences cliniques seront très variables en fonction de celui-ci [6].

Un seul cas de marqueur chromosomique a été répertorié dans notre série : 47,XX,+mar.

3.2 Aberrations portant sur deux chromosomes :

Il s'agit essentiellement de translocations. Cette anomalie est caractérisée par deux cassures sur deux chromosomes différents, le plus souvent non homologues, et recollement après échange des segments distaux [1].

On distingue deux formes majeures de translocations : les translocations robertsoniennes et les translocations réciproques. Ces translocations peuvent être équilibrées ou non équilibrées. Elles peuvent survenir de novo ou être transmises [1].

Les insertions sont plus rares. Elles résultent de deux cassures sur un bras chromosomique avec insertion du segment intercalaire au niveau d'un troisième point de cassure en un point quelconque du génome [6].

a. Translocations robertsoniennes (rob)

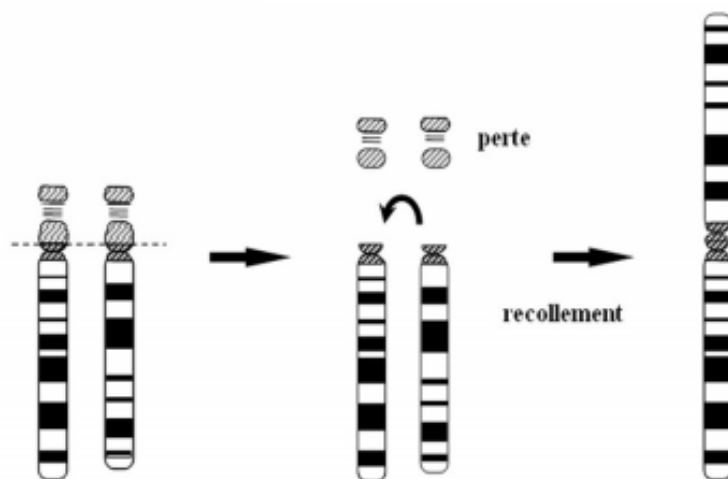
Elles se produisent entre chromosomes acrocentriques [13, 14, 15, 21 et 22] par fusion centrique ou, le plus souvent, par cassures dans les régions juxtacentromériques. Les translocations robertsoniennes entraînent la perte apparente d'un centromère et donc un caryotype à 45 chromosomes dans leur forme équilibrée [29].

La perte du bras court des chromosomes transloqués n'a pas d'effet phénotypique. Il existe lors de la méiose un risque de formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes trisomiques ou monosomiques pour la totalité d'un chromosome [6, 29].

Les translocations robertsoniennes sont responsables de la majorité des formes familiales de trisomie 21 et 13. Lorsque deux acrocentriques homologues sont impliqués, seuls des gamètes déséquilibrés peuvent être formés ; les polymorphismes de l'ADN montrent qu'il s'agit le plus souvent d'isochromosomes, et non de translocations robertsoniennes proprement dites [6].

Dans notre étude, on a répertorié 2 cas de translocations robertsoniennes :

- 46,XX,+21,der(21;21)(q10;q10)
- 46,XX,+21,der(14;21)(q10;q10),+21



der(13;14)(q10;q10)

Figure 19 : Translocation robertsoniennes entre le chromosome 13 et le chromosome 14 [6]

b. Translocations réciproques (t)

Ces translocations sont dues à des échanges de segments chromosomiques entre deux chromosomes, les points de cassure s'étant produits ailleurs que dans les régions juxtacentromériques des acrocentriques [1].

Les porteurs d'une translocation réciproque équilibrée peuvent former des gamètes normaux ou équilibrés par ségrégation méiotique de type alterne, qui est la plus fréquente. Des gamètes non équilibrés peuvent résulter d'un des trois types de ségrégations suivants [29]:

- Le type adjacent-1 : l'un des deux chromosomes remaniés est transmis avec l'homologue normal de l'autre chromosome. Il en résulte une duplication de l'un des segments transloqués et une monosomie de l'autre segment. Les deux combinaisons réciproques sont bien entendu possibles [6, 29].
- le type adjacent-2 : il est exceptionnel. L'un des deux chromosomes remaniés est transmis avec son propre homologue. Il existe alors une duplication/déficiences des segments centriques des chromosomes remaniés, sans déséquilibre des parties transloquées [6, 29] ;

Ces deux types de ségrégation donnent des zygotes non équilibrés ayant 46 chromosomes ;

- Le type 3:1 qui est rare : les zygotes qui en résultent ont 45 ou 47 chromosomes. Les deux chromosomes remaniés peuvent être transmis avec un homologue normal, ou un seul chromosome remanié est transmis avec les deux homologues normaux [6].

Les facteurs favorisant les non-disjonctions de type adjacent-2 ou de type 3:1 sont : l'implication d'un acrocentrique au moins dans la translocation ; des segments centriques courts ou porteurs d'une constriction secondaire (celle du chromosome 9 en particulier) et le fait que le parent porteur de la translocation équilibrée soit la mère [1].

Les translocations par échange de bras entiers sont des cas particuliers de translocation réciproque. Ces translocations peuvent donner à la méiose des gamètes disomiques pour un

bras chromosomique et nullisomique pour l'autre. Les zygotes sont rarement viables. Ce type de translocation s'observe plutôt en cas d'avortements à répétition ou de stérilité [6].

Dans notre étude, on a trouvé deux cas de translocations réciproques :

- 46,XX,+21,t(7;12)(q32;14)
- 46,XX,+21,t(1;2;3;9;13)(q44;q32;p?;q21-22;q23)

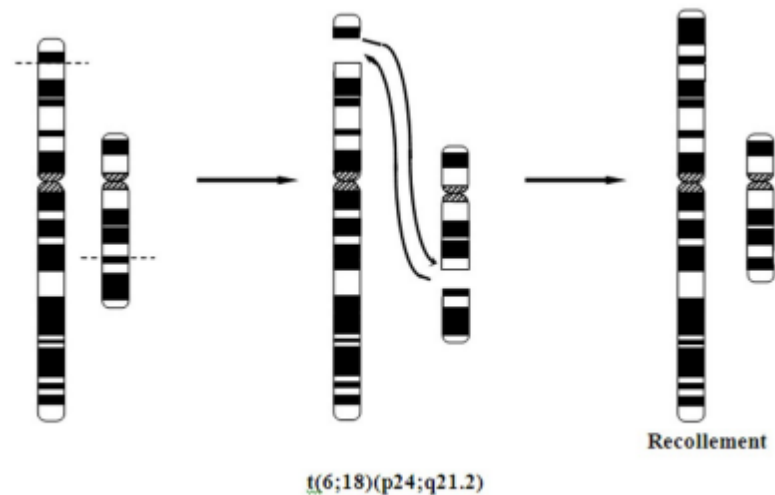


Figure 20 : Mécanisme de formation d'une translocation réciproque [6]

3.3 Insertions (ins)

Elles se traduisent par le transfert d'un segment intercalaire à l'intérieur d'un autre bras chromosomique [29].

Les insertions résultent d'un mécanisme à trois cassures, deux sur le chromosome donneur et une sur le chromosome receveur [29].

Les chromosomes donneur et receveur peuvent être un seul et même chromosome : insertion intrachromosomique. Le segment inséré peut conserver son orientation par rapport au centromère ou prendre une orientation inverse. Lors de la méiose, on peut observer la formation de gamètes monosomiques ou trisomiques pour le segment inséré [6].

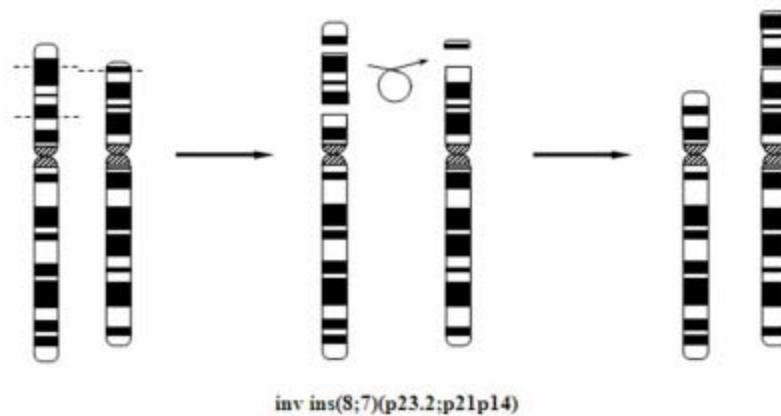


Figure 21 : Mécanisme de formation d'une insertion [6]

3.4 Chromosomes dicentriques ou pseudodicentriques

Les chromosomes dicentriques ou pseudodicentriques résultent de la fusion, souvent dans les régions télomériques, de deux chromosomes homologues ou non homologues. Lorsque les deux centromères sont suffisamment éloignés, l'un d'entre eux perd sa fonction, formant un pseudodicentrique [6].



Figure 22 : Mécanisme de formation d'un chromosome dicentrique [6]

3.5 Remaniements plus complexes

On peut observer les remaniements qui intéressent plus de deux chromosomes en réalisant des figures différentes [6].

4. Les aspects cliniques des principales anomalies chromosomiques

4.1 Les aspects cliniques des principales anomalies des autosomes

Les anomalies chromosomiques constitutionnelles déséquilibrées des autosomes (qu'elles soient de nombre ou de structure) ont toujours un retentissement phénotypique grave associant un retard mental, une dysmorphie faciale et des anomalies somatiques diverses suffisamment caractéristiques de chacune d'elles pour qu'on les suspecte à l'examen clinique [6].

Aujourd'hui, certaines sont dépistées en prénatal sur des signes d'appel échographiques évocateurs (hyperclarté nucale ou hygroma du premier trimestre de la grossesse pour la trisomie 21 notamment) [43].

La trisomie autosomique complète peut exister pour n'importe quel chromosome mais elle est rarement compatible avec la vie ; les malformations associées conditionnent le pronostic vital. Les anomalies les plus fréquentes à la naissance sont : les trisomies 21, 18 et 13 [6, 43].

La monosomie autosomique complète n'est pas compatible avec la vie, seules les monosomies partielles, ou délétions, sont viables [6].

a. Trisomie 21 (Syndrome de Down)

La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente, environ 12 par 10.000 naissances vivantes. Son phénotype est reconnaissable à la naissance et associe une hypotonie à une dysmorphie faciale caractéristique. Ci-après les aspects cliniques caractéristiques de la trisomie 21 [44]:

- Face et occiput aplatis
- Ensellure nasale plate
- Obliquité des fentes palpébrales en haut et en dehors avec un repli cutané ou épicanthus à l'angle interne
- Hypertélorisme
- Tâches de Brushfield au niveau de l'iris

- Bouche volontiers ouverte, avec macroglossie et protrusion de la langue
- Hypersialorrhée
- Lèvres épaisses
- Oreilles petites et bas implantées
- Abdomen distendu et hernies fréquentes
- Membres courts
- Mains : larges et trapues, avec une brachymésophalangie et une clinodactylie du cinquième doigt, avec au niveau des paumes un pli palmaire transverse unique
- Pieds : larges avec un espacement important entre les 2 premiers orteils et un sillon profond sur la plante des pieds
- Malformations viscérales sont fréquemment associées et conditionnent le pronostic : cardiaques dans 50 % des cas (canal atrio-ventriculaire, C.I.V., C.I.A., persistance du canal artériel), digestives (sténose duodénale dont 1/3 s'observent chez les trisomiques 21) [6, 45].

Le retard psychomoteur ou retard mental est constant. Cependant, la prise en charge précoce a transformé l'épanouissement individuel et l'insertion sociale des enfants trisomiques 21. Le taux de mortalité est augmenté dans les premiers mois de la vie et résulte des malformations associées [46].

Il existe une sensibilité aux infections virales et respiratoires, un risque accru de leucémie aigüe (multiplié par 20), risque augmenté de séminome chez le garçon, une fréquence accrue de cataracte et des signes de vieillissement précoce avec anomalies caractéristiques de la maladie d'Alzheimer [46].

Aucune paternité n'est connue chez les garçons atteints, en revanche les filles peuvent être enceintes [6].

Les trisomies 21 peuvent également avoir des anomalies endocrinologiques : dysthyroïdie, troubles de la glycémie et du cholestérol, ménopause précoce et hypofertilité chez les garçons [47].

45 cas de trisomie 21 ont été répertoriés dans notre étude, ce qui représente 64,71% des patients ayant un caryotype anormal dans notre série. Ce grand pourcentage de trisomie 21 souligne l'intérêt d'effectuer un dépistage prénatal de cette anomalie essentiellement chez toutes les femmes âgées de plus de 35 ans et ayant déjà eu un enfant trisomique.

b. Trisomie 18 (Syndrome d'Edwards) et trisomie 13 (Syndrome de Patau)

Les trisomies 18 et 13 ont été décrites en 1960, il s'agit d'anomalies extrêmement sévères. Leurs incidences respectives sont de 1 sur 8.000 et de 1 sur 10.000 naissances [6].

Ces affections sont létales avant l'âge de 6 mois dans la majorité des cas. Lorsqu'exceptionnellement il existe une survie prolongée, un retard mental sévère est associé. Des malformations cardiaques sont présentes dans 90% des cas [6].

Leurs phénotypes sont assez caractéristiques pour être reconnus aujourd'hui plus ou moins précocement à l'échographie [48].

La trisomie 18 est évoquée devant un enfant ayant :

- Une hypotrophie et hypertonie
- Une dysmorphie crânio-faciale :
 - un crâne petit, aplati transversalement
 - une saillie de l'occiput (dolichocéphalie " en chignon ")
 - Des oreilles bas implantées pointues " faunesques "
 - Une bouche petite avec palais ogival
 - Une micrognathie
- Des anomalies des membres : position de " suppliant " des bras, mains crispées avec doigts en flexion permanente, l'index qui recouvre le 3^{ème} doigt, le 5^{ème} doigt recouvrant le 4^{ème} doigt, les pieds bots varus équin et en piolet, syndactylies fréquentes
- Un thorax et un bassin étroits, un abdomen hypotonique

- Des anomalies des organes génitaux : cryptorchidie, hypertrophie clitoridienne, hypertrophie des grandes lèvres, anomalies périnéales et imperforation anale
- Et des malformations viscérales : cardiaques, digestives (omphalocèle, hernie diaphragmatique) et rénales [6].

1 seul cas de trisomie 18 a été trouvé dans notre étude : 47,XX,+18/46,XX

La trisomie 13 est évoquée devant un enfant ayant :

- Des malformations sévères du système nerveux central, de type holoprosencéphalie, responsables d'anomalies médianes de la face (fente labiale bilatérale avec fente palatine)
- Des anomalies oculaires graves : hypotélorisme, microphthalmie, anophtalmie, cyclopie
- Une microcéphalie avec aplasie cutanée du vertex
- Des anomalies des membres : hexadactylie uni ou bilatérale aux pieds ou aux mains
- Des malformations viscérales : cardiaques, digestives et uro-génitales [6].

c. Syndrome de Wolf-Hirschhorn

Il s'agit d'un syndrome délétionnel visible microscopiquement sur l'extrémité du chromosome 4 (4p16), et qui se caractérise cliniquement par :

- Un retard de croissance
- Une dysmorphie : microcéphalie, hypertélorisme, nez en casque de guerrier grec
- Une hypotonie
- Des malformations cardiaques, oculaires et des organes génitaux externes
- Et un retard mental très prononcé [6, 48].

d. Syndrome de cri du chat

Le syndrome du cri du chat doit son nom au cri caractéristique des nourrissons dû à une anomalie de développement du larynx. Il est caractérisé cliniquement par :

- Un retard de croissance
- Des pleurs aigus particuliers (miaulement plaintif d'un chaton)
- Une hypotonie puis hypertonie
- Des troubles alimentaires
- Un retard mental
- Un retard de langage
- Et de fréquentes infections des voies respiratoires [6, 29].

4.2 Les aspects cliniques des principales anomalies des gonosomes

Les anomalies chromosomiques constitutionnelles déséquilibrées des gonosomes, qu'elles soient de nombre ou de structure, n'ont pas toujours de retentissement phénotypique grave [49].

a. Syndrome de Turner

Sur le plan cytogénétique, le syndrome de Turner se caractérise chez un peu plus de la moitié des sujets par la formule chromosomique 45,X. Dans les autres cas, on observe une formule en mosaïque et/ou une anomalie de structure d'un des deux chromosomes X [6].

Il existe une forte sélection in utéro contre les embryons 45,X, ce qui explique la fréquence faible à la naissance de un pour 2.500 filles [50].

Sur le plan clinique, il s'agit d'un phénotype féminin avec dysgénésie gonadique, aménorrhée et stérilité. Typiquement, il est associé à une petite taille et à des anomalies somatiques diverses [51].

Aujourd'hui, le diagnostic est évoqué en situation prénatale devant :

- Un hygroma colli
- Une anasarque
- Des malformations cardiaques ou rénales [6, 51].

A la naissance, le syndrome de Turner est caractérisé par :

- Une petite taille
- Des lymphoedèmes des mains et des pieds
- Un cou palmé
- Une implantation basse des cheveux
- Une dysmorphie faciale : des oreilles basses, un palais ogival et une micrognathie
- Des malformations mineures au niveau des membres (une brachymétacarpie du IV, une déformation des ongles, un cubitus valgus)
- Un thorax en bouclier avec des mamelons écartés et de multiples naevi [52].

Parfois, des malformations viscérales peuvent mettre en jeu le pronostic vital : coarctation de l'aorte, rein en fer à cheval, ectopie rénale et hydronéphrose.

Le retard mental est absent pour la monosomie X, le QI moyen est dans les limites de la normale. Néanmoins, on observe une diminution du QI de 23 points par rapport à une population contrôle, avec un QI des performances inférieur au QI verbal. En revanche, certaines anomalies de structure du chromosome X peuvent donner un retard mental sévère comme dans la formule 45,X en mosaïque avec la présence d'un anneau de l'X de petite taille, 45,X/46,X,r(X) [6, 53].

10 cas de syndrome de Turner confirmés ont été répertoriés dans notre série.

b. Syndrome de Klinefelter

Il s'agit d'un phénotype masculin normal de la naissance jusqu'à l'adolescence.

A la puberté, les principaux aspects cliniques sont :

- Une grande taille

- Des signes d'hypogonadisme hypergonadotrope notamment une dysgénésie testiculaire
- Quelques fois, une gynécomastie, cryptorchidie, une virilisation incomplète et des caractères sexuels secondaires peu développés [54].
- La stérilité est le seul signe constant dans cette formule chromosomique (47,XXY) et est la cause principale de demande de caryotype
- Les performances intellectuelles, selon les études prospectives, sont diminuées de 21 points par rapport à une population témoin mais elles restent dans les limites d'un QI normal. Elles touchent plus le QI verbal que le QI des performances [55].
- La difficulté de l'apprentissage du langage et de la lecture est possible [6].
- Dans notre étude, on a trouvé 2 cas Klinefelter :
 - 47,XX
 - 48,XXXY

c. Mâle XX

Il s'agit d'un phénotype masculin normal avec une formule chromosomique comportant deux chromosomes X, non différenciables sur caryotype standard de ceux d'une femme normale.

Ces hommes XX ont :

- Des organes génitaux masculins sans ambigüité avec, toutefois, des petits testicules une histologie proche de celle observée chez les hommes atteints d'un syndrome de Klinefelter
- Un hypogonadisme et une stérilité [6]
- Des performances intellectuelles normales sans retard mental [56].

Dans notre étude, un seul cas de mâle XX a été retrouvé.

d. Femme XY

Il s'agit de femmes d'apparence féminine normale, avec dysgénésie gonadique pure sans anomalie de la différenciation sexuelle avec des structures mullériennes normales [6].

Elles ont une aménorrhée primaire et une taille supérieure à la normale [56].

4 cas de femmes XY ont été répertoriés dans notre série.

4.3 Les aspects cliniques des principales anomalies d'instabilité chromosomique

Les syndromes d'instabilité chromosomique sont des maladies génétiques de transmission autosomique récessive qui prédisposent au cancer et pour lesquelles l'exploration cytogénétique est un élément clé du diagnostic [6].

L'instabilité chromosomique correspond à la présence d'anomalies chromosomiques non systématisées dans une proportion importante des cellules examinées [57].

L'accident élémentaire est la cassure dont vont dériver des aberrations plus complexes telles que les délétions, les translocations, des fragments acentriques, des chromosomes en anneau et des figures d'échanges quadriradiale et triradiale. Une augmentation des échanges de chromatides sœurs est observée dans certains cas. Fait important, la fragilité chromosomique peut être exacerbée par l'exposition des cellules à certains produits génotoxiques chimiques ou physiques [58].

a. Anémie de Fanconi

Elle associe cliniquement :

- Une hypoplasie médullaire
- Une microphthalmie
- Des anomalies cutanées
- Des malformations congénitales intéressant le rayon radial, l'appareil uro-génital et le cœur
- Et une prédisposition aux leucémies.

Le diagnostic est confirmé par la présence de cassures chromosomiques exacerbées spécifiquement par des agents alkylants (diépoxybutane, mitomycine C, chlorméthine) [6].

Dans notre étude, un seul cas d'anémie de Fanconi a été répertorié.

b. Ataxie téléangiectasie

C'est une maladie génétique qui prédispose à la survenue d'hémopathies lymphoïdes des enfants qui présentent un tableau d'ataxie cérébelleuse, des téléangiectasies et un déficit immunitaire [57].

L'étude cytogénétique, outre les cas exacerbés par les rayons X, révèle dans 10 % des mitoses des remaniements des chromosomes 7 et 14 avec des points de cassure dans les régions codant les gènes de la famille des immunoglobulines et des TCR. Le gène responsable code la protéine *ATM* impliquée dans la reconnaissance des cas double-brin de l'ADN. Il est à noter que les femmes hétérozygotes pour une mutation *ATM* pourraient être soumises à un risque de développer un cancer du sein un peu plus élevé par rapport à celui de la population générale [58].

IV. Conseil génétique :

Donner un conseil génétique, c'est évaluer la probabilité de voir survenir une maladie qui s'est manifestée dans la famille ou qui peut apparaître en raison d'une situation particulière [59].

Le conseil génétique est un acte de médecine préventive dans le plein sens du terme car il a trait à une pathologie, repose sur le diagnostic précis de l'affection en cause et intéresse des personnes qui en sont elles mêmes atteintes ou ont des apparentés handicapés ou malformés. Toutefois, le rôle du médecin généticien ne se limite pas à poser un diagnostic ou à le confirmer et à tirer des conséquences immédiates pour la prise en charge. Son rôle va bien au-delà : prodiguer un conseil génétique adéquat [59, 60].

Le conseil génétique peut concerner uniquement la personne qui le sollicite et qui souhaite connaître son propre statut. Il peut aussi être requis par un couple qui s'interroge pour ses futurs enfants [29, 61].

Cet acte médical particulier se distingue des autres consultations à plusieurs titres :

- Le plus souvent, il ne concerne pas un patient mais s'adresse à deux personnes, le couple.
- Il n'intéresse pas uniquement leur santé mais celle d'un tiers, leur enfant à naître. Il se situe, en outre, dans le domaine de l'éventualité : le risque que celui-ci soit porteur d'un handicap.
- L'autre particularité du conseil génétique tient au fait qu'à l'issue de cette consultation le couple doit faire un choix : prendre une décision d'avoir ou non un enfant en fonction d'une notion abstraite qui est la probabilité de survenue de la maladie familiale chez leur enfant [62, 63].

En ce qui concerne le conseil génétique des anomalies chromosomiques constitutionnelles, les anomalies de nombre des chromosomes (trisomie ou monosomie) sont dues à un accident survenu lors de la division cellulaire méiotique ou mitotique et sont habituellement accidentelles. L'âge maternel avancé augmente le risque de survenue de ces anomalies [29, 32].

Les chromosomes peuvent aussi être affectés dans leur structure (délétion, duplication, translocation). Ces anomalies sont moins fréquentes que les précédentes [64, 65]. Elles peuvent être familiales et soulèvent le risque de récurrence au sein d'une famille quand l'un des parents est lui-même porteur d'un remaniement équilibré sans altération du phénotype (le matériel génétique réarrangé est présent en totalité) : il peut transmettre à sa descendance une anomalie déséquilibrée [65].

Des anomalies chromosomiques inframicroscopiques (microdélétions), non visibles sur le caryotype classique et décelées avec les nouveaux outils de la cytogénétique moléculaire, sont la cause d'un certain nombre de syndromes bien identifiés cliniquement, parfois familiaux [66, 67].

Parmi les 68 patients ayant un caryotype anormal dans notre étude, 89,71 % ont un conseil génétique rassurant, un seul cas à un risque de récurrence et 8,82 % ont un conseil

génétiq ue non réalisé (patients perdus de vue). D'ailleurs, notre étude avait comme intérêt pratique d'insister sur le rôle du conseil génétique dans les anomalies chromosomiques constitutionnelles.

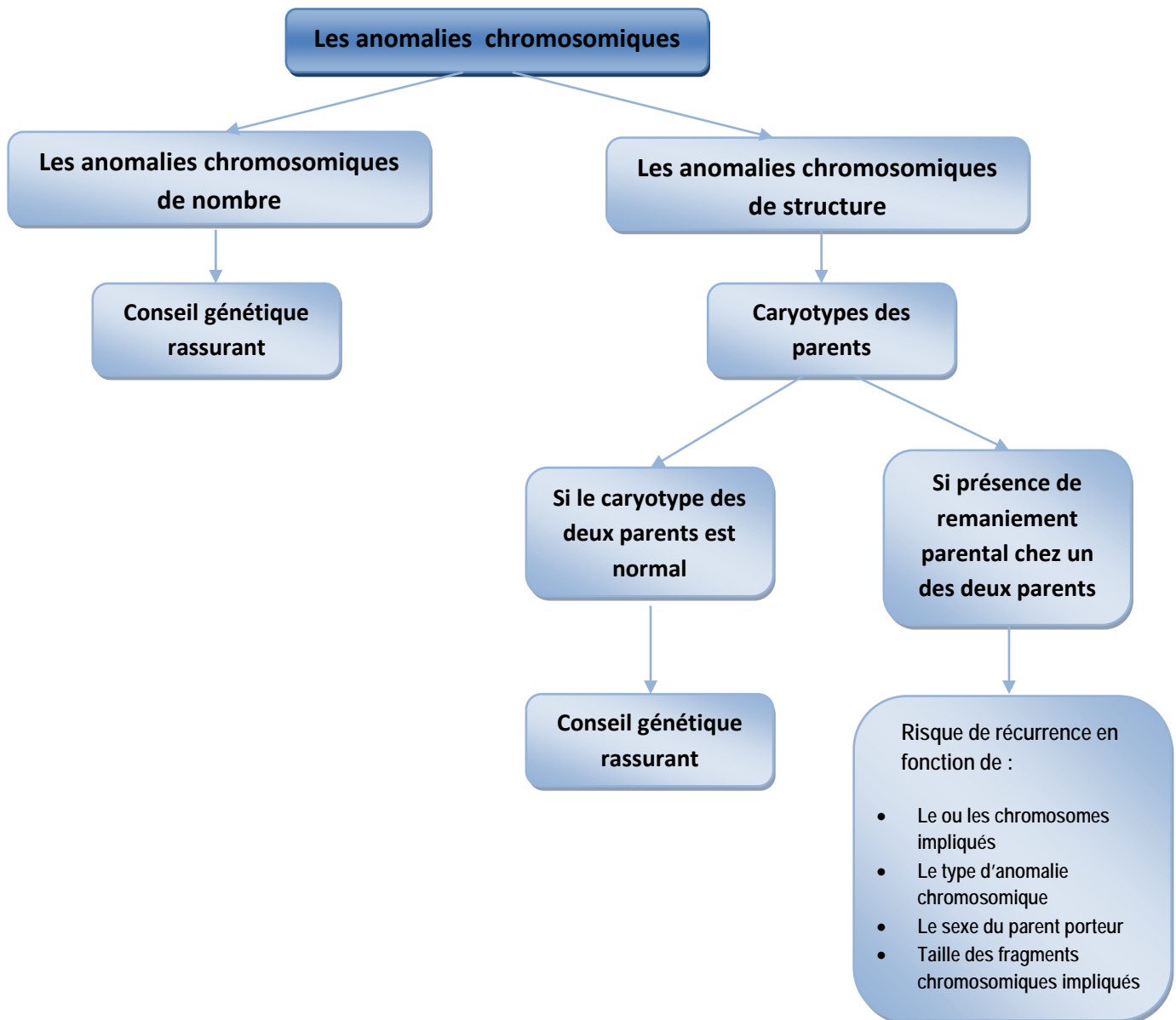


Figure 23 : Arbre décisionnel sur le conseil génétique des anomalies chromosomiques constitutionnelles

V. Le diagnostic prénatal, préimplantatoire et la loi d'interruption de la grossesse au Maroc :

Le diagnostic prénatal est un acte de médecine préventive. Il s'agit de l'ensemble des techniques permettant de reconnaître plus ou moins précocement une pathologie, au cours de la vie intra-utérine chez l'embryon ou le fœtus [29].

Ce diagnostic permet ainsi d'interrompre ou de poursuivre la grossesse [29, 68]. Il peut se faire soit par étude morphologique grâce à l'échographie ou par des examens biologiques notamment le caryotype, les dosages enzymatiques et l'étude de l'ADN nécessitant des techniques invasives telles que l'amniocentèse et la cordocentèse. Le diagnostic prénatal doit être toujours précédé d'une consultation de conseil génétique [69, 70].

L'hypothèse de l'évocation d'une interruption de grossesse, qui est souvent refusée par les parents, rend le recours au diagnostic prénatal une décision difficile à prendre. Le DPN doit comprendre une information suffisante sur le processus du prélèvement, il faut également obtenir un accord des deux parents [71].

Le DPN est un acte médical dans le plein sens du terme. Il est de nature particulière car il s'adresse en même temps à deux sujets dont l'un dépend biologiquement de l'autre, les examens pratiqués chez le fœtus ou l'embryon ne pouvant l'être qu'à travers la mère [71, 72]. Il peut conduire à la non naissance de l'enfant s'il est reconnu atteint d'une affection estimée grave [72]. De plus, le prélèvement fœtal (liquide amniotique, villosités chorales, sang, etc.) effectué pour assurer le DPN biologique peut être suivi de la mort in utero d'un fœtus indemne, même si le prélèvement est réalisé par un opérateur bien entraîné et compétent [72, 73].

Par sa définition, le DPN réalisé pour éviter la naissance d'enfants atteints de pathologies jugées graves n'est pas un acte banal et pose de nombreux problèmes éthiques [74]. Ceux-ci ont trait :

- Au désir d'enfant à tout prix
- Au fantasme de l'enfant parfait que certains considèrent comme un droit

- A une tendance à banaliser l'interruption volontaire de grossesse
- A des conflits de valeurs liées au fait qu'il est possible, grâce à la génétique moléculaire, de savoir précocement au cours de la grossesse si l'enfant attendu est porteur d'un gène délétère pour une affection qui se manifesterait plusieurs décennies plus tard ou sous une forme fruste
- A un phénomène de société qui tend à rejeter certains handicaps comme la trisomie 21
- A la difficulté de poser un pronostic fœtal après la découverte d'une anomalie échographique [74].

Si le diagnostic prénatal permet à certains couples de bénéficier d'une prévention personnalisée, il ouvre, pour certaines pathologies, la voie à une action collective et accrédite l'idée d'une éradication possible de certaines maladies génétiques [73, 75].

En ce qui concerne le diagnostic préimplantatoire, c'est un diagnostic qui nécessite une fécondation in vitro avec ses contraintes [63].

Son principal avantage est de ne pas générer d'interruption de grossesse puisque seuls les embryons indemnes sont transférés dans l'utérus maternel. Il apparaît donc comme une alternative au DPN pour les couples ayant vécu des interruptions de grossesse itératives ou confrontés à une maladie liée au chromosome X [1]. Cependant, un DPI limité au diagnostic de sexe mène au transfert d'embryons féminins et favorise la naissance de filles conductrices pouvant avoir des fils atteints au détriment de la naissance de garçons indemnes à descendance saine. Il s'agit aussi d'une solution alternative pour l'homme ou la femme atteints qui ne peuvent consentir à empêcher la naissance d'un enfant ayant le même handicap ou qui n'envisagent pas de transmettre une pathologie mineure ou à révélation tardive à ses enfants [76].

Si le DPI pouvait être accessible à un grand nombre de couples, il serait une avancée considérable pour le conseil génétique [63].

Dans le service de génétique du centre hospitalier Mohamed VI de Marrakech, on propose le diagnostic préimplantatoire chez toute femme âgée de plus 38 ans et qui a un enfant trisomique. Mais malheureusement, on n'a pas de centre agréé pour le DPI dans notre pays.

Au Maroc, la loi sur l'interruption de la grossesse est précisée dans l'article 32 de l'Arrêté résidentiel relatif au Code de déontologie des médecins – Référence (B.O N° 19 juin 1953, p. 828).

Ci-après le contenu de cet Arrêté :

ART. 32. – *Il ne peut être procédé à un avortement thérapeutique que lorsque, la vie de la mère se trouve gravement menacée, cette opération permet d'espérer sauver la vie de la mère.*

On entend par avortement thérapeutique l'interruption provoquée de la grossesse, dans un but thérapeutique, avant la date de viabilité fœtale. Dans ce cas le médecin doit obligatoirement prendre l'avis de deux médecins consultants dont l'un pris sur la liste des experts près les tribunaux, qui, après examen et discussion, attesteront par écrit que la vie de la mère ne peut être sauvegardée qu'au moyen d'une telle intervention thérapeutique.

Les trois médecins prenant part à la consultation doivent indépendamment des trois certificats dont un exemplaire est conservé par chacun d'eux, rédiger un certificat analogue et le délivrer à la malade. Dans tous les cas, quelle que soit la décision prise, ils doivent établir un protocole donnant les raisons de celle-ci et l'adresser sous pli recommandé au président du conseil régional dont ils font partie. Si les médecins relèvent de conseils différents, un exemplaire du procès-verbal est adressé à chaque conseil régional intéressé.

En cas d'indication d'avortement thérapeutique et hors le cas d'extrême urgence, le médecin a l'obligation de se conformer aux règles suivantes :

- *1° Si la malade, dûment prévenue de la gravité du cas, refuse l'intervention, le médecin doit s'incliner devant la volonté librement exprimée de la malade ;*

- *2° Si le médecin sait que la malade consentante est mineure, il doit avant de pratiquer l'intervention s'efforcer d'obtenir le consentement du mari ou des membres de la famille exerçant la puissance paternelle ;*
- *3° Si le médecin, en raison de ses convictions, estime qu'il lui est interdit de conseiller de pratiquer l'avortement, il peut se retirer en assurant la continuité des soins par un confrère qualifié [76].*

Cet Arrêté date de 1953. Actuellement, un projet de loi est en cours d'élaboration suite à l'annonce du Palais Royal de la dépénalisation des avortements dans trois cas : le viol, l'inceste et les graves malformations ou maladies fœtales incurables. Depuis Janvier 2016, les Ministères de la Justice, des Habous et Affaires Islamiques ainsi que le Conseil National des Droits de l'Homme sont chargés d'élaborer le projet de loi permettant l'élargissement du droit à l'avortement [77].

VI. Discussion des résultats de l'étude :

1. La fréquence des anomalies chromosomiques :

De nombreuses études ont été réalisées pour identifier et analyser la fréquence des anomalies chromosomiques chez des patients référés pour étude cytogénétique suite à une suspicion de ces anomalies. Dans notre étude, 42,5 % des patients avaient des anomalies chromosomiques. Cette fréquence est en accord avec les études de Mokhtar (1997) [78] et de Kenue et al. [79] et est élevée par rapport à d'autres études notamment celle d'Aboussair (2012) [80], Singh (1977) [81], Verma et Dosik (1980) [82], Duarte (2004) [3], Navsania (1993) [83], Goud (2005) [84], Balkan (2010) [2].

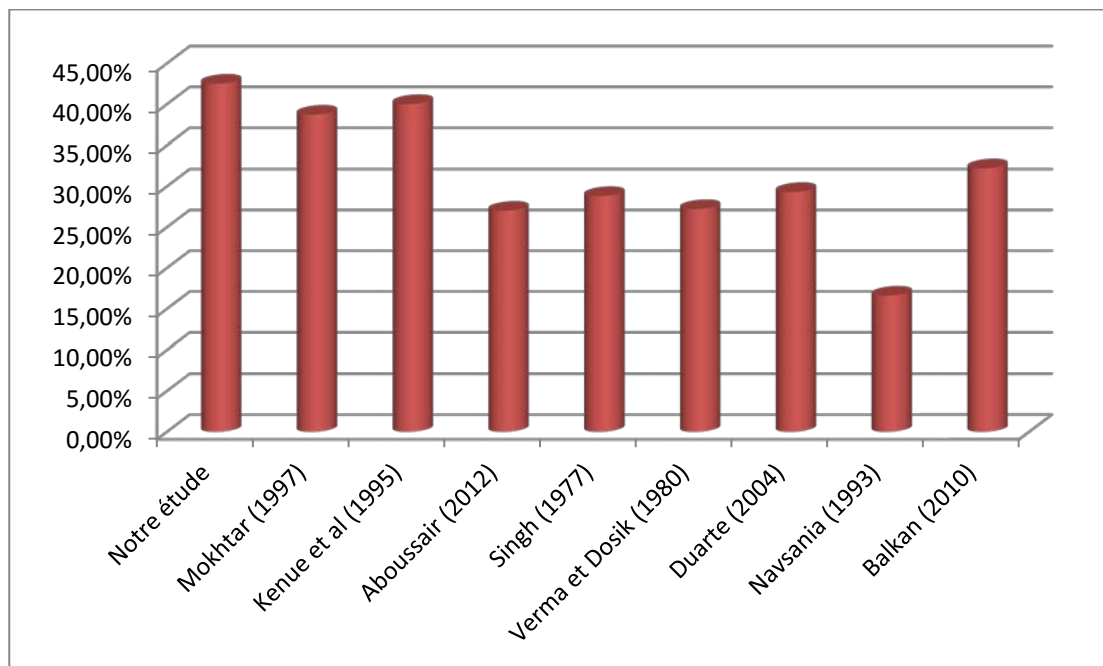


Figure 24: Pourcentage des anomalies chromosomiques

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 des patients ayant été référés pour suspicion d'anomalie chromosomique et chez qui le caryotype n'a pas été réalisé (absence d'assurance maladie et de Ramed).

Ces variabilités de fréquence peuvent aussi être expliquées par les critères d'inclusion propres à chaque étude, le nombre de patients inclus dans l'étude (faible dans notre cas) et les méthodes cytogénétiques utilisées. Le fait que notre étude concerne les cas recensés au début de l'activité du service de génétique du centre hospitalier Mohammed VI explique le nombre faible des cas (160 cas).

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 pendant la période de l'étude.

Dans notre étude, on a noté une grande fréquence d'anomalies des autosomes par rapport aux anomalies des gonosomes, ce qui est en accord avec les données de la littérature [14, 12, 18]. Cela peut s'expliquer par le fait que les anomalies des autosomes ont un retentissement phénotypique plus grave que les anomalies des gonosomes [6].

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 [14, 12, 18]. Ceci pourrait être attribué à la facilité du diagnostic clinique de cette anomalie. Dans notre étude, le type de trisomie 21 le plus fréquent est la trisomie libre homogène, ce qui est en accord avec les données de la littérature [3, 78, 80, 84].

Dans notre étude, un autre type de trisomie a été retrouvé : un seul cas de trisomie 18 de type libre et en mosaïque (0,62 %). Ce pourcentage est élevé par rapport à ceux rapportés par la littérature [80, 84]. La fréquence des autres trisomies notamment 18 en comparaison au pourcentage de la trisomie 21 est très faible. En s'appuyant sur les données de Giaccardia et al. (1991) [85], ce taux faible de trisomie 18 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 [85]. La survie dans la trisomie 18 est en moyenne de 2 à 3 mois pour le garçon et 10 mois pour la fille [86], de rares malades ont survécu jusqu'à l'âge de 15 ans ou 19 ans [87].

Dans notre étude, on a trouvé que les anomalies autosomiques de structure les plus fréquentes sont les translocations (2,50 %), ce qui est en accord avec les données de la littérature. Ce pourcentage est élevé par rapport à certaines études [87] en raison du nombre réduit de cas admis dans notre étude.

1.2. Anomalies chromosomiques des gonosomes :

Parmi les anomalies chromosomiques des gonosomes, le syndrome de Turner est le plus retrouvé (6,3 %), suivi par les inversions sexuelles (3,1 %), suivi par le syndrome de Klinefelter (1,3 %) et enfin un seul cas d'anomalie de structure type addition. L'ordre des fréquences de ces anomalies est en accord avec les données de la littérature [80, 84] mais les pourcentages sont élevés en comparaison avec ces études. Ce taux faible des anomalies gonosomiques par rapport aux anomalies autosomiques peut être expliqué par l'expression phénotypique clinique moins importante. Dans notre étude, nous avons trouvé 5 cas de Turner monosomies X libres, 2 cas de Turner monosomie X en mosaïque et 3 cas de syndrome de Turner dus aux isochromosomes de l'X.

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 40 et 50 ans (32,36 %), suivi par la tranche d'âge 30 à 40 ans (30,88 %). La fréquence des anomalies chromosomiques pour la tranche d'âge maternel 20 à 30 ans était de 29,41 % et pour la tranche 15 à 20 ans était de 2,94 %.

On a trouvé également que le grand pourcentage des patients ayant la trisomie 21 correspond à un âge maternel entre 40 et 50 ans.

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 [88].

L'association entre âge maternel et anomalies chromosomiques a été établie pour la trisomie 21. Pour cette dernière, ce risque est de 1/450 entre 20 et 24 ans, passe à 1/45 entre 45 et 50 ans et se trouve à un moindre degré pour les trisomies 13 et 18, le syndrome de Klinefelter et la trisomie X [89]. Ce même résultat a 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 [90] et une autre

réalisée aux Etats-Unis par Madankumar et al. (2003)[91] montrant également le risque des anomalies chromosomiques en fonction de l'âge maternel.

Les grandes fréquences d'anomalies chromosomiques et de la trisomie 21 retrouvées pour la tranche d'âge maternel (40-50 ans) dans notre étude nous permettent également de conforter cette hypothèse de l'âge maternel avancé et la survenue d'anomalies chromosomiques et de la trisomie 21, ce qui a été déjà rapporté par la littérature [89, 90].

Tableau XIII: Risque de toutes les anomalies chromosomiques et la trisomie 21 en fonction de l'âge maternel (Madankumar) [91]

Age maternel	Risque de toutes les anomalies chromosomiques	Risque de 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. Anomalies chromosomiques et données généalogiques :

Dans notre étude, la consanguinité a été retrouvée chez 15 patients présentant une anomalie chromosomique (22,05%). Ce pourcentage est élevé par rapport à une étude faite en Inde [92] : parmi 305 cas présentant une anomalie chromosomique, 12,4% ont une consanguinité. Cette étude [92] a 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 a stipulé 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 consanguinité est de 20% [93, 94].

Dans notre étude, nous avons trouvé que parmi les patients ayant des anomalies chromosomiques : 4 (5,88%) ont un ou plusieurs cas similaires dans la famille , deux (2,94 %) ont un antécédent familial de retard mental, 22 (32,35%) ont des antécédents familiaux de

fausse couche précoce, 5 (7,35%) ont des antécédents familiaux de fausse couche tardive, 3 (4,41%) ont des antécédents familiaux de mort fœtale in utéro, un cas a un antécédent familial de mort néonatale et 3 (4,41%) ont des antécédents familiaux de mort infantile. Il n'y a pas d'étude détaillée dans ce sens.

L'existence d'une très forte sélection de la conception est évidente. Cette sélection porte essentiellement sur les anomalies des autosomes (les plus fréquentes) à l'exception de la monosomie X [95, 96]. Dans les avortements du premier trimestre, qui représente 15 % des grossesses reconnues, la proportion d'anomalies chromosomiques est de 60 %. Elle n'est plus que 5% dans les avortements tardifs et chez les enfants mort-nés [96]. A la naissance, seulement 0,6 à 0,9 % des enfants vivants sont porteurs d'anomalies chromosomiques [6, 97]. L'existence de cas similaires dans la famille peut être expliquée par le fait que les anomalies chromosomiques de structure peuvent être familiales dues à la transmission d'un remaniement parental à la descendance [9, 98, 99].

4. Selon la tranche d'âge :

Dans notre étude, nous avons trouvé une grande fréquence des anomalies chromosomiques chez les patients âgés de moins de 2 ans.

On peut expliquer cette fréquence élevée par le fait que la majorité, des trisomies 21 et de syndromes dysmorphiques qui sont les motifs les plus fréquents de référence dans notre étude, est observée chez les nouveaux nés et les enfants du plus bas âge [4].

L'étude de Hussain MA (1999) [4] a montré que la majorité des syndromes dysmorphiques détectés et référés pour étude cytogénétique ont un âge inférieur à 3 ans. Selon l'étude de Navsaria (1993) [83], la quasi-totalité des patients ayant un syndrome de Down sont des nouveaux nés.

5. Selon le sexe phénotypique :

Dans notre étude le sexe ratio était de 1.06 (M/F) pour tous les patients adressés avec un sexe ratio de 0,91 pour les cas porteurs d'anomalies. Le sexe masculin est donc le sexe le plus fréquent dans notre étude, ce résultat est en accord avec ceux de la littérature [100].

6. Selon le motif de référence :

Dans notre étude le motif de référence le plus fréquent était la suspicion de trisomie 21 (27,5 %) ce qui est en accord avec les données de la littérature [2, 80, 82, 84]. Cela peut être expliqué par la facilité du diagnostic clinique de la trisomie 21.

7. Conseil génétique :

Dans notre étude, parmi les patients ayant des anomalies chromosomiques , le conseil génétique était rassurant pour 61 cas (89,72%), non effectué (patients perdus de vue) pour 6 cas (8,82%) et était caractérisé par un risque de récurrence chez 1 seul cas (1,47%). Il n'y a pas d'étude faite dans ce sens.



CONCLUSION

L'étude cytogénétique est une étape incontournable pour poser le diagnostic d'une grande variété de syndromes.

Cette étude rétrospective sur un an et demi, concernant 160 patients référés au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI pour suspicion d'anomalies chromosomiques, a mis en évidence :

- Une fréquence élevée des anomalies chromosomiques chez ces patients, ce qui peut être expliqué par la taille réduite de notre échantillon et du biais de recrutement.
- Une fréquence plus élevée des anomalies des autosomes par rapport aux anomalies des gonosomes.
- Une prédominance de la trisomie 21 et du syndrome de Turner.
- Une fréquence élevée des anomalies chromosomiques pour la tranche d'âge maternel comprise entre 40 et 50 ans.

Les anomalies chromosomiques sont la cause la plus fréquente du déficit intellectuel et des malformations congénitales. Elles peuvent entraîner des fausses couches spontanées, précoces ou tardives, des syndromes polymalformatifs, des syndromes dysmorphiques, un retard psychomoteur, une aménorrhée, une infertilité ou une anomalie de différenciation sexuelle [9].

La grande morbi-mortalité des anomalies chromosomiques souligne l'intérêt de l'étude cytogénétique. La mise en évidence d'une anomalie chromosomique permet d'instaurer une prise en charge adaptée et prodiguer un conseil génétique adéquat. De même, un diagnostic anténatal peut être proposé aux couples qui le souhaitent.

Grâce à la réalisation dorénavant du caryotype postnatal au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech et l'extension de la couverture médicale par le Ramed (Régime Assistance Médicale), il serait beaucoup plus intéressant de poursuivre cette étude avec

une grande cohorte. Il est aussi souhaitable de prévoir la création des centres agréés de dépistage prénatal des anomalies chromosomiques essentiellement la trisomie 21. Et finalement, l'introduction des nouvelles techniques de cytogénétique moléculaire serait d'un grand intérêt pour la mise en évidence des anomalies chromosomiques essentiellement dans le cadre du syndrome polymalformatif, du syndrome dysmorphique et du retard mental.



Fiche d'exploitation :

CHU Mohammed VI de Marrakech

Service de Génétique

Intitulé de la thèse : Les aspects cytogénétiques chez les patients adressés au CHU Mohammed VI pour suspicion d'anomalies chromosomiques : Etude rétrospective de 160 cas.

D.G :

Initiales du nom et du prénom du patient :

Origine :

- Marrakech
- Région de Marrakech :
- Autre :

Sexe phénotypique :

- Masculin
- Féminin
- Anomalie de la différenciation sexuelle

Age :

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Inférieur à 1 mois | <input type="checkbox"/> 15 à 25 ans |
| <input type="checkbox"/> 1 mois à 2 ans | <input type="checkbox"/> 25 à 35 ans |
| <input type="checkbox"/> 2 à 5 ans | <input type="checkbox"/> 35 à 45 ans |
| <input type="checkbox"/> 5 à 10 ans | <input type="checkbox"/> Supérieur à 45 |
| <input type="checkbox"/> 10 à 15 ans | |

Médecin ou service référant :

- Pédiatre
- Chirurgien pédiatre
- Gynéco-Obstétricien
- Endocrinologue
- Autre :

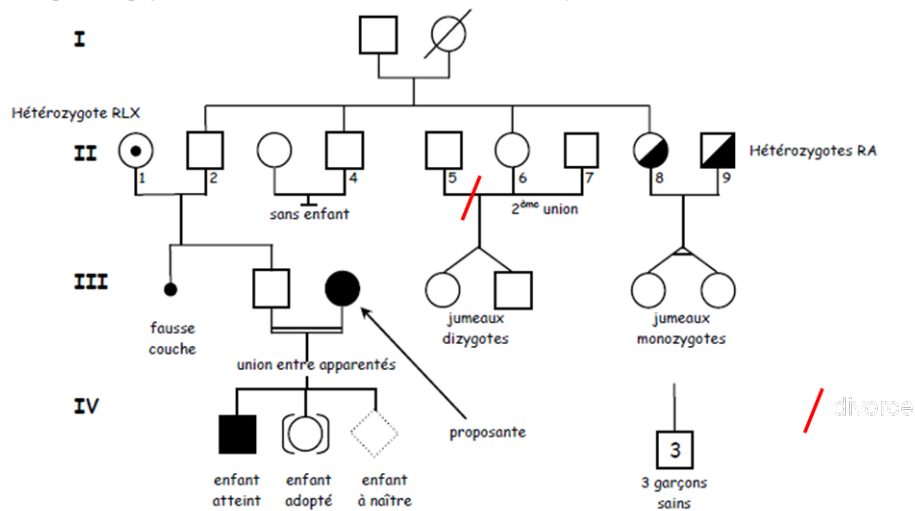
Indication de l'étude cytogénétique :

Age maternel à la conception :

- 15 à 20 ans
- 20 à 30 ans
- 30 à 40 ans
- 40 à 50 ans
- Indéterminé

Arbre généalogique :

Les arbres généalogiques sont tracés en utilisant différents symboles internationaux.



Symboles utilisés pour la constitution des arbres généalogiques

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

Clinique :

.....

.....

.....

Formule chromosomique :

.....

Conseil génétique :

- Rassurant
- Risque de récurrence
- Non réalisé



RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

L'étude cytogénétique des chromosomes fait partie intégrante de la démarche diagnostique des syndromes chromosomiques, essentiellement les maladies congénitales, le retard psychomoteur et le retard mental. Les anomalies chromosomiques peuvent être à l'origine d'un grand nombre d'avortements spontanés, de syndromes dysmorphiques, de syndromes polymalformatifs, du retard intellectuel, d'infertilité et du cancer.

Les objectifs de notre étude sont d'identifier le profil clinique des patients adressés pour étude cytogénétique postnatal et de déterminer la prévalence et le type d'anomalie chromosomique pour chaque groupe. Il s'agit d'une étude rétrospective sur un échantillon de 160 patients référés au service de génétique du Centre Hospitalier Mohammed VI de Marrakech pour étude cytogénétique constitutionnelle post-natale. La période de notre étude s'étale sur un an et demi depuis Octobre 2012 à Avril 2014. Outre ces objectifs statistiques, notre étude avait comme intérêt pratique de souligner le rôle important du conseil génétique.

L'analyse des données a objectivé les résultats suivants : 42,5 % des patients référés ont un caryotype anormal et 57,5 % ont un caryotype normal. 39,6 % ont une anomalie des autosomes, 11,3 % ont une anomalie des gonosomes tandis qu'un seul cas a une instabilité chromosomique. La trisomie 21 est à la fois le motif de référence le plus fréquent (27,5 %) et représente l'anomalie chromosomique la plus fréquente. Ces résultats mettent en évidence l'intérêt du dépistage prénatal des anomalies chromosomiques essentiellement la trisomie 21. Les données de notre étude ont aussi montré que la majorité des patients ayant des anomalies chromosomiques sont de sexe féminin et ont un âge entre 1 mois et 2 ans. Nous avons aussi trouvé que le grand pourcentage de cas de notre série, porteurs de caryotype pathologique, essentiellement la trisomie 21 correspond à un âge maternel compris entre 40 et 50 ans. 89,71% des patients ayant un caryotype anormal ont un conseil génétique rassurant.

Ces résultats sont majoritairement en accord avec les données de la littérature. Ils montrent une variabilité des anomalies chromosomiques parmi les patients porteurs de caryotype anormal dans notre étude.

SUMMARY

Cytogenetic analysis is an important component to the diagnosis of genetic disorders including congenital anomalies, developmental delay and mental retardation. Chromosomal abnormalities cause a large proportion of spontaneous pregnancy loss, dysmorphic features, malformative syndrome, intellectual disability, infertility and cancers.

The objectives of this study were to identify the profile of patients being referred for constitutional postnatal cytogenetic analysis, to determine the prevalence and type of chromosomal abnormalities in the different groups. We conducted a retrospective study of one year and a half (October 2012 – April 2014) on 160 files of patients recruited during genetic counseling at Mohammed VI University Teaching Hospital in Marrakech. Besides its statistical objectives, our study's practical interest was highlighting the important role of genetic counseling. Data analysis objectified the following results: 42,5 % of patients had chromosomal anomalies. 39,6 % had autosome abnormalities, 11,3 % had sex chromosome aberrations and one case had chromosomal instability. Trisomy 21 was the most common reference pattern and also the most frequent chromosomal abnormality. These results highlight the value of prenatal screening for chromosomal abnormalities mainly trisomy 21. In the current study, the majority of patients with chromosomal abnormalities was female, and was aged between one month and two years. Our study also found that the highest percentage of cases with pathological karyotype, mainly trisomy 21 had a maternal age included between 40 and 50 years old. Among patients with chromosomal aberrations, 89,71 % have a reassuring genetic counseling.

These results are largely in agreement with literature data. They show a variability of chromosomal abnormalities among patients with abnormal karyotype.

ملخص

يعد علم الوراثة الخلوية محوراً أساسياً في نهج التشخيص للأمراض الوراثية، خاصةً فيما يتعلق بالعيوب الخلقية، التأخر النفسي-الحركي و التأخر العقلي. ويمكن للخلل الصبغي أن يكون سبباً لعدد من الاجهاضات العفوية، التشوهات المرضية، التخلف الفكري، العقم والسرطان.

أهداف دراستنا هي معرفة الوضع السريري للمرضى الموجهين لدراسة الوراثة الخلوية بعد الولادة وتحديد وثيرة ونوع الخلل الصبغي في كل فئة. اجرينا دراسة استعدادية لمدة سنة ونصف من أكتوبر 2012 إلى ابريل 2014 على 160 سجلا لمرضى تمت معاينتهم خلال الاستشارة الوراثية في المركز الجامعي الاستشفائي محمد السادس بمراكش. أما فيما يخص الاهمية العملية لدراستنا، فهي تسليط الضوء على أهمية الاستشارة الوراثية. وقد أظهر تحليل البيانات النتائج التالية : 42,5 % من المرضى المحولين لهم خلل صبغي بينما 57,5 % لهم خريطة صبغية غير مختلة. 39,6 % لهم خلل في الصبغ اللاجنسي، 11,3 % لهم خلل في الصبغ الجنسي فيما تبقى حالة واحدة لها عدم إستقرار صبغي. يمثل ثلاثي الصبغي 21 الخلل الصبغي الأكثر رسدا في دراستنا والأكثر وثيرة.

هذه النتائج تسلط الضوء على أهمية التشخيص ما قبل الولادة للخلل الصبغي وخاصة ثلاثي الصبغي 21. معطيات بحثنا أوضحت كذلك أن غالبية المرضى الذين يعانون من خللٍ صبغي هم الإناث وتتراوح اعمارهم بين شهر وستين. كما وجدنا أن اعمار أمهاتهم غالباً ما تتراوح بين 40 و50 سنة. 89,71 % من المرضى ذوي خريطة صبغية مرضية لهم نصيحة وراثية مطمئنة.

معظم هذه النتائج تتطابق مع نتائج البيانات المحققة في نفس الاطار، وتظهر تبايناً في أنواع الخلل الصبغي

لدى مرضى موضوع دراستنا.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Thompson MW, Mc Innés R, Willard HF.**
Génétique médicale. Thompson and Thomson. 5^e édition : Flammarion. Médecine sciences.
2. **Balkan M, Akbas H, Oral D, et al.**
Cytogenetic analysis of 4216 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in southest Turkey. Genet Mol Res 2010 ; 9 :1094–1103.
3. **Duarte AC, Cunha E, Roth JM, Ferreira FI, et al.**
Cytogenetics of genetic counseling patients in Pelotas, Rio Grande Do Sul Brazil. Genet Mol Res 2004 ; 3 : 303–308.
4. **Al Hussain M and Zaki OK.**
A survey of 1000 cases referred for cytogenetic study to King Khalid University Hospital Saudi Arabia. Hum Hered 1999 ; 49 :208–214.
5. **Malan V, Romana S.**
Diagnostic des anomalies chromosomiques en pathologie constitutionnelle. EMC–Traité de Médecine Akos 2015 ; 10 [1] :1–8.
6. **Marc Jean–Pierre, Philippe Jonveaux, Didier Lacombe, Nathalie Leporrier, Stanislas Lyonnet, Claude Morraine.**
Génétique médicale : Formelle, Chromosomique, Moléculaire, Clinique. Collège National Des Enseignants Et Praticiens Et Génétique Médicale. Edition Masson. Paris : 2004, 71–132.
7. **Keren B, Shluth–Bolard C, Egea G, Sanlaville D.**
New Technologies for the human genome exploration. Archives de Pédiatrie 2010; 17:1605–1608.
8. **Cussenot O, Gilgenkrantz H.**
Diagnostic prénatal des maladies génétiques : Indications/Méthodes /Aspect juridique éthique. Impact internat fev 1997 ; 2 : 287–92.
9. **Briard ML, Moichon–delvallez N.**
Anomalies chromosomiques. EMC (Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie 2006 ; 002–T–30.
10. **Mattei JF.**
Éthique et génétique médicale. Vers un anti–destin ? Patrimoine génétique et droits de l'humanité. Gros F, Huber G, editors. Paris : Odile Jacob, 1992, pages 74–85.

11. **Felix Mitelman.**
ISCN, An international System for Human cytogenetic nomenclature.1995.
12. **Shaffer LG, Bui TH.**
Molecular cytogenetic and rapid aneuploidy detection methods in prenatal diagnosis. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2007; 145 C: 87–98.
13. **Hook EB, Porter IH, Editors.**
Population cyogeneticx. New York: Academic Press,1977.
14. **Tijo JH, Levan A.**
The chromosome number of man. Hereditas 1956; 42: 1–6.
15. **Hochstenbach R, Van Binsbergen E, Engelan J, et al.**
Array analysis and karyotyping : workflow consequences based on a retrospective study of 36325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. Eur J Med Genet 2009; 52: 161–9.
16. **Pinkel D, Straume T, Gray JW.**
Cytogenetic analysis using quantitative, high–sensitivity, fluorescence hybridization. Proc Natl Acad Sci USA1986; 83: 2934–8.
17. **Speicher MR, Gwyn Ballard S, Ward DC.**
Karyotyping human chromosomes by combinatorial multi–fluor FISH. Nat Genet 1996; 12: 368–75.
18. **Solinas–Toldo S, Lampel S, Stilgen bauer S, Nickolenko J, Benner A, Dohner H, et al.**
Matrix–based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic unbalances. Genes chromosomes Cancer 1997; 20 [4]: 399–407.
19. **Lapierre JM, Tachdyan G.**
Detection of chromosomal abnormalities by comparative genomic hybridization. Curr Opin Obstet Gynecol 2005; 17 [2]: 171–7.
20. **Pinkel D, Segraves R, Sudar , Clark S, Poole I, Kowbel D, et al.**
High Resolution analysis of DNA copy number Variation using comparative genomic hybridization to microarrays. Nat Genet 1998; 20 [2]: 207–11.
21. **Brignell GR, Huang J, Greshock J.**
High Resolution analysis of DNA copy number using oligonucleotide microarrays. Genome Res 2004; 14: 287–95.

22. **Iskhanian AS, Mallooff, Watson SK, Deleuw RJ, Chi B, Coe BP, et al.**
A tiling Resolution DNA microarray with complete coverage of the human genome. *Nat Genet* 2004; 36 [3]: 299–303.
23. **Carvalho CM, Zhang F, Liu P, Patel A, Sahoo T, Bacino CA, et al.**
Complex rearrangements in patients with duplications of MECP2 can occur by fork stalling and template switching. *Hum Mol Genet* 2009; 18:2188–203.
24. **Stankiewicz P, Beaudet AL.**
Use of Array CGH in the evaluation of Dysmorphology, malformations, developmental delay and the idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2007 ; 14 : 182–92.
25. **Cook Jr EH, Scherer SW.**
Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nature* 2008;455:919–23.
26. **Pinto D, Delaby E, Merico D, Barbosa M, Merikangas A, Klei L, et al.**
Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet* 2014; 95:677–94.
27. **De Gregori M, Ciccone R, Magini P, Pramparo T, Gimelli S, Messa J, et al.**
Cryptic deletions are a common finding in “balanced” Reciprocal and complex chromosome rearrangements: a study of 59 patients. *J Med Genet* 2007; 44:750–62.
28. **Hook EB.**
Contribution of chromosome abnormalities to human morbidity and mortality. *Cytogenetic. Cell Genet* 1982 ;33 :101–106.
29. **Briard ML, Morichon-Delvallez N.**
Anomalies chromosomiques. *EMC, Pédiatrie* 2006 ;4 : 2–30.
30. **Stevenson RE.**
Human Malformations and Related Anomalies. Volume II, Edited. Oxford University Press, 1993.
31. **Dehease O, Levadoux E, Berthmier F, Sautou-Miranda V et Chopineau.**
Caryotype. *Lyon Pharmaceutique* 2000 ; 51 : 1,47–68.
32. **Pasternak JJ.**
Génétique moléculaire humaine : une introduction aux mécanismes des maladies héréditaires. Sciences médicales, Série Claude Bernard. 1^{ère} édition De Boeck. 03/2003, pages 511.

33. **Rodap A.**
Syndromes de Turner et Klinefelter diagnostique. Impact internat. Fév1997 : 257-60.
34. **Warbuton D, Yu C, Kline J.**
Mosaic autosomal trisomy in cultures from spontaneous abortions. Am J Hum Genet 1979; 30 : 609-17.
35. **Ushida I, Curtis E.**
A possible association between maternal radiation and mongolism. Lancet 1961; 2:848-50.
36. **Kumar P, Radhakrishnan J, Chowdhary MA, Giampietro.**
Prevalence and patterns of presentation of genetic disorders in a pediatric emergency department. Mayo Clin Proc 2001; 76:777-783
37. **Turpin R, Lejeune J.**
Les chromosomes humains. Paris : Gauthier-Villars ; 1965
38. **Schinzel A.**
Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. 2ème édition. De Gruyter;2011
39. **Mitra AB, Murthy VVVS, Mahendra Pratap, Anita Sharma, Sharma JK, Das BC.**
Chromosome abnormalities in referral patients- a five year study. Indian J Med Res 1988; 87:457-478.
40. **De Grouchy J, Turleu C.**
Atlas des maladies chromosomiques. Expansion scientifique française. 2ème édition. 1982.
41. **Borgan Kar DS.**
Chromosomal variation in man. 87^{ème} édition, John Wiley and sons publications.1997
42. **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/français/kchromaber/abweichende02.html>
43. **Prieur M, Dutrillaux B, Lejeune J.**
Descriptive Diagrams of human chromosomes (R band analysis and nomenclature according to the conference in Paris. Ann Genet 1971; 16:39-46.

44. **Wright SW, et al.**
The Frequency of trisomy and translocation in Down syndrome. J Pediatr 1967; 70:420-424.
45. **Mikkelsen M, Poulsen H, Nielsen KG.**
Incidence, survival and mortality in Down's syndrome in Denmark. Am J Med Genet Suppl 1990; 7:75-78.
46. **Astete, C, Youlton, R, Castillo S, Be C and Daher,V.**
Clinical and cytogenetic analysis of 257 cases of Down's syndrome.Rev.hil.Pediatr1991; 62:99-102.
47. **Stanos CB, Boy JM, Silva MPS, et al.**
Chromosomal investigations in patients with mental retardation and/or congenital malformations. Genet Mol Biol 2000; 23:703-707.
48. **Muller RF, Young ID.**
Chromosomes disorders. In: Muller RF, Young ID, editors. Emery's elements of medical genetics. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2001,p.249-266.
49. **Bender BG, Lindenn MG, Harmon RJ.**
Neuropsychological and functional cognitive skills of 35 unselected adults with sex chromosome abnormalities. Am J Hum Genet 2001 ; 102 : 309-312.
50. **Fernanadez,R.Mendez,J.and Pasaro,E.**
Turner syndrome : a study of chromosomal mosaicism. Hum.Genet1996; 98:29-35.
51. **Sybert VP, McCauley E.**
Turner's syndrome. N Engl J Med 2004; 351:1227-1238.
52. **Robinson A, Linden MG, Bneder BG.**
Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. In : Milunsky A, Genetic disorders and the fetus. 4 th ED. New York : Plenum Press, 1998,p 249.
53. **Jonveau P.**
Anomalies des gonosomes et conseil génétique. Médecine fœtale et Echographie et gynécologie. Med 2002 ; 52 : 18-21.
54. **Marilyn C Jones et Miguell Del Campo.**
Chromosomal abnormality syndome. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 7ème edition. Smiths's Sauders Company, 1997 : 70.

55. **Guichet A, Briault S, Moraine CL, Turleau C.**
Trisomy X : ACLF (Association des cytogénéticiens de langue française). Retrospective study.
ANN Genet, 1996 ; 39 : 11–122.
56. **Robinson A, Bender BG, Linden MG.**
Prognosis of prenatally diagnosed children with sex chromosome aneuploidy. Am J Med Genet 1992 ; 44 : 365–368.
57. **Patil SR, Lubs, HA. Brown J, Cohen M, Gerald P, Hecht F, et al.**
Incidence of major chromosome abnormalities in children. Cytogenetic Cell Genet 1977; 18:302–306.
58. **Gardner RJM, Sutherland GR.**
Chromosome abnormalities and genetic counseling. 2ème édition. Oxford Monographs : Medical genetics n° 29, 1996
59. **Frezal J, Briard ML.**
Le conseil génétique : Définition. Actualité. J Genet Hum 1976; 24:291–5.
60. **Briard ML.**
Le Conseil Génétique préconceptionnel. Reprod Hum Horm 1989;2:51–8.
61. **Briard ML.**
Réflexions à propos du rapport « Les consentements en faveur d'untiers». Les Cahiers du Comité Consultatif National d'Éthique 2002: 15–7.
62. **DeCostaCM.**
Consanguineous marriages and its relevance to obstetric practice. Obstet Gynecol Surv 2002; 57:530–6.
63. **Briard ML.**
Conseil Génétique. EMC, Gynécologie /Obstétrique 2007 ; 5 : 019–A–10.
64. **Kassis M, Galacteros F, Ferec C, Delpch M.**
Place du conseil génétique en médecine fœtale. Elsevier SAS 2005 ; 4–002–T–10.
65. **Belaid A, Jaeger–Buet C.**
Monographie : amyotrophie spinales. Paris : Collection savoir et comprendre, 2006.

66. **Bendaoud N.**
Les paraplégies spastiques familiales : à propos de 5 cas. Thèse Doctorat Médecine. Marrakech ; 2009, n°30, 63 pages.
67. **Cherkaoui Deqaqi S, Natiq, Sefiani A.**
Aspect cytogénétique de la trisomie 21, à propos de 221 cas. Tome 5. Edition : Espérance Médicale. Maroc : Avril 1998, n°39 page 194.
68. **Lamorilc J, Ameziane N, Deybachc JC.**
Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2008 ; 23 : 331-52.
69. **Lupski JR.**
Genomic disorders: structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. Trends Genet 1998;14:417-22.
70. **Alif N, Hess k, Straczek J, Sebbar S, Belahssen Y, Mouane N, Abkari A et al.**
Mucopolysaccharidose de type I au Maroc : manifestations cliniques et profil génétique. Arch Ped 2000 ; 7 : 597-604.
71. **Lyonnet S, Briard ML, Munnich A.**
Diagnostic prénatal et génétique moléculaire. Abstract Gynecol 1991; 84:20-8.
72. **Briard ML.**
Un test génétique prédictif, pour quel objectif ? La Lettre de l'Espace-Éthique 2000 ; 8 :02-06.
73. **Briard ML, Frezal J, Kaplan J.**
Le conseil génétique (résultats de dix années d'expérience). Comportement des consultants et fiabilité du conseil. J Genet Hum 1977; 25:157-76.
74. **Briard ML.**
Organisation du diagnostic prénatal en France : cadre législatif, encadrement réglementaire et financier. In: Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V, editors. Diagnostic prénatal : pratique et enjeux. Paris: INSERM, 2003,p. 417-32.
75. **Briard ML, FrezalJ, KaplanJ, Le Merrer M.**
Les malformations congénitales : de l'épidémiologie à la syndromologie. In: Prevention of physical and mental congenital defects. Part B: Epidemiology, early detection and therapy, and environmental factors. New York: Alan R Liss, 1985. p. 49-57.

76. **George Hutin.**
Article n°32 du code de Déontologie. Ordre des Médecins du Maroc, 12 Juin 1953, page 828. Disponible sur : http://81.192.52.100/BO/fr/1953/bo_2121_fr.pdf
77. **AFP.**
Mohammed VI légalise l'avortement au Maroc dans de nouveaux cas. Telquel, 16 Mai 2015. Disponible sur : http://telquel.ma/2015/05/16/mohammed-vi-legalise-lavortement-au-maroc-nouveaux-cas_1447111.
78. **Mokhtar M.**
Chromosomal aberrations in children with suspected genetic disorders. East Mediterr Health J 1997 ;3 :114-122.
79. **Kenue RK et al.**
Cytogenetic analysis of children suspected of chromosomal abnormalities. Journal of tropical pediatrics 1995 ; 41 :77-80.
80. **Aboussair N, Cherkaoui Jaouad I, Cherkaoui Dequaqui S, Sbiti A, Elkech F, Benbouchta Y, Natiq A, Sefiani A.**
Cytogenetic Analysis of 5572 Referred for Suspected Chromosomal Abnormalities in Morocco. Genetic Testing and Molecular Biomarkers 2012 ;6:569-573.
81. **Singh Dn.**
Cytogenetic Study of individuals suspected of chromosome anomalies. Clin pediatri 1997;16 :619-622.
82. **Verma RS, Dosik H.**
Incidence of major chromosomal abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 357 cases. Clin Genet 1980 ; 17 :305-308.
83. **Navsaria D, Mathews T, Contre RA, Verma RS.**
Chromosomal anomalies in 1000 children referred with suspected genetic disorders. Hum Hered 1993; 43 :137-140.
84. **Goud MT, Al-Harassi SM, Al-Khalili SA, Al-Salmani KK, et al.**
Incidence of chromosome abnormalities in the Sultanate of Oman. Saudi Med J 2005 ; 26 :1951-1957.
85. **Giaccardi A, Sardi R, Priora U, Vivalda M, Domeneghetti G, Girome P.**
Trisomia 18 o syndrome di Edwards. Minerva Pediatr 1991 ;43 :343-349.

86. **Weber WW.**
Survival and the sex ratio 17–18. *Amer J Hum Genet* 1967 ;19 :369–377
87. **Eaton AP, Kontras SB, Sommer A, Weheb RA.**
Long term survival in trisomy 18, Bith defects. *Orig Art Ser* 1975 ; 5 :327–328.
88. **Rasavi–Encha F, Raoul O, Lescs MC.**
Caryotype : indications, variations normales et pathologiques, médecine foetale et néo-natale. *Journal de pédiatrie et de Puériculture* 1988 ; 2 :83–84.
89. **Ferguson–Smith MA.**
Prenatal chromosome analysis and its impact. *British Med. Bull* 1983 ; 39 :355–364.
90. **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 Hun Genet* 1998 ;43 :85–90.
91. **Madankumar R, Cohen MA, Brenner SH.**
Age and fertility. *Prime Care Update Ob/Gyns* 2003 ;10 :270–273.
92. **Amudha S, Aruna N, Rajangam S.**
Consanguinity and chromosomal abnormality. Division of Human Genetics, St John's Medical College, Bnagalore *Indian Journal of Genetics*. ISSN: 0971–6866.
93. **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 :442–444.
94. **WorldStateInfo.**
Sexe–ratio au Maroc, 2016. Disponible sur :
http://fr.worldstat.info/World/List_of_countries_by_Sex_ratio_of_total_population
95. **Schluth–Bolard C, Delobel B, Sanlaville D, Boute O, Cuisset JM, Sukno S, et al.**
Cryptic genomic imbalances in de novo and inherited apparently balanced chromosomal rearrangements: array CGH study of 47 unrelated cases. *Eur J Med Genet* 2009; 52:291–6.
96. **Panich V, Jinorose U.**
Chromosome analysis of 894 patients. *J Med Assoc Thai* 1991;74:136–144.

97. **Sung Soo K, Sung-Chu 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.
98. **O'Keefe CL, Griffin DK, Bean CJ, MateraAG, Hassold TJ.**
Alphoid variant-specific FISH probes can distinguish autosomal meiosis I from meiosis II non-disjunction in human sperm. Hum Genet 1997; 101[1]:61-6.
99. **Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, McDermidHE.**
The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. Nat Genet 1995;9:132-40.
100. **Kim SS, Jung SC, Kim HJ, Moon HR, et al.**
Chromosome abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations : a report of 4117 cases. J Korean MED Sci 1999 ;14 :373-37.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظِيمِ

أَن أراقبَ اللهَ في مِهنتي.

وَأَن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافَّةِ أدوارها في كلِّ الظروفِ والأحوالِ

بِأدلةٍ وسعيٍ في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وَأَن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسترَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وَأَن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ اللهِ، بأدلةِ رعايتي الطبيةِ للقريبِ والبعيدِ، للصالحِ والطالحِ، والصديقِ والعدوِّ.

وَأَن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاهِ.

وَأَن أوقِرَ من عَلمني، وأُعَلِّمَ من يصغرني، وأكونَ أختاً لكلِّ زميلٍ في المهنةِ الطبيَّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وَأَن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلائيتي ،

نَقيَّةً ممَّا يشينها تجاهَ اللهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهِ على ما أقولُ شهيد

**جوانب الوراثة الخلوية لدى المرضى المحولين
إلى المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس
من أجل البحث عن الخلل الصبغي :
دراسة استعدادية تهم 160 حالة**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية 21 / 06 / 2016

من طرف

السيدة ياسمنة الشحيح

المزداة في 06 يوليوز 1990 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

الخلل الصبغي - الخريطة الصبغية مابعد الولادة - الوثيرة
المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس.

اللجنة

الرئيس

ح. أسموكي

السيد

المشرف

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

السيدة

ن. أبوالسير

أستاذة مبرزة في علم الوراثة

السيد

أ. إ. كاملي

أستاذ مبرز في جراحة الأطفال

السيدة

س. كريمي

أستاذة مبرزة في أمراض القلب و الشرايين

السيدة

غ. ضرايس

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

الحكام

