

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Sciences Biologiques  
Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :  
N° de série :

Intitulé :

---

**Utilisation de la cytogénétique dans la prise en charge  
des retards mentaux et autres dysfonctionnements  
dans la région de Constantine**

---

Présenté et soutenu par : BELMALLEM Rania  
BOUSEBOUA Delal Dorsaf

Le 09/07/2019

Jury d'évaluation :

**Président :** SATTA Dalila (Prof - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadreur :** REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur :** CHELLAT Djalila (MC-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire  
2018 - 2019

Grâce à Dieu le Tout miséricordieux nous avons pu réaliser  
ce travail, merci mon Dieu de nous avoir permis de réussir  
et accomplir notre recherche. Nous sommes très  
reconnaissantes...

*الحمد لله والشكر لله...*

# Remerciements

Nous tenons à remercier monsieur **REZGOUN Mohamed Larbi** de nous avoir encadré et nous avoir accompagné durant tout ce parcours. Merci de nous avoir guidé, orienté, accordé du temps, et ceci pas seulement pendant la période de l'encadrement mais également depuis le début de notre enseignement. On ne vous remerciera jamais assez, vous êtes un exemple à suivre, une personne humaine, correcte et serviable. Les mots ne suffiront jamais pour vous remercier, vous méritez le meilleur. À d'autres réussites Inchallah.

Nous tenons à exprimer notre gratitude à nos deux honorables enseignantes qui nous ont accompagner de la plus belle des manières durant notre formation et qui nous aujourd'hui l'honneur de d'accepter de juger ce modeste travail de recherche. Au membres de notre jury **Pr SATTA Dalila** et **Dr CHELLAT Djalila**, veuillez trouver dans ce manuscrit le fruit de votre labeur et abnégation durant notre cursus de Licence et de Master ainsi que le témoignage de nos plus vifs remerciements.

Nous remercions énormément **Mme NINI Anissa** et **Melle Lyna** pour leur aide sans limites durant notre stage au CRBt de Constantine. Sans elles notre partie pratique n'aurait pas abouti. Avec elles et grâce à elles on a appris beaucoup de choses et c'était un immense plaisir de travailler avec elles.

Merci beaucoup !!

Un grand merci à **Dr BOUKHELKHAL**, **Dr BENMEBAREK** et **Mme DORIA** du laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire au niveau du CHU de Constantine. Elles nous ont accueillis et aidés du mieux qu'elles pouvaient, en nous procurant les prélèvements sanguins et fourni le maximum d'informations sur les patients. Aussi, nous tenons à remercier particulièrement **Dr SEBIA** du service de la maternité Sidi Mabrouk des services rendus.

Merci à **Dr BENZAADA** et **Melle Hiba** du laboratoire de la Cytogénétique au niveau de la clinique Ibn Rochd pour leur aide et leur collaboration.

Un énorme remerciement à toute l'équipe de l'association Amel Trisomie 21 et surtout à **Mme KHAYAL**, **Mme HANANE** et **Mme ABERKANE** pour leur grande aide, leurs encouragements et leur collaboration, Merci pour tout votre soutien.

Toute notre gratitude va à l'ensemble des enseignants qui nous ont tout donné, inculqué les bases de la génétique, et nous ont poussés à aimer cette spécialité et à vouloir la découvrir davantage. Nos vifs remerciements à tout le staff du département de la biologie animale pour son aide et accompagnement durant nos années d'étude.

Au final, à toute personne qui nous a aidé de près ou de loin, consciemment ou inconsciemment, qui a contribué à la construction de ce travail et à son achèvement.

À toute personne qui a été présente durant tout notre parcours étudiantin et qui a fait de nous ce qu'on est aujourd'hui...

**Merci**

# Dédicaces

**Du plus profond de mon cœur je dédie ce travail à toutes les personnes qui me sont chers :**

**À ma maman**, ma moitié, ma confidente et la lumière de ma vie, je te dédie ce travail qui j'espère soit à la hauteur de tes attentes. Merci d'être toujours présente à mes côtés me soutenir et croire en moi, j'aimerais un jour te ressembler et réussir ma vie et être une femme forte comme toi. Tu es ma raison de vivre, que dieu te bénisse et te protège **ma chère maman**.

**À mon papa**, mon pilier, merci pour ton soutien, ta compréhension et tout ce que tu as fait et tout ce que tu es en train de faire pour moi. Grâce à toi je ne manque de rien. J'espère que j'ai pu te rendre fier de moi et Inchallah ce n'est que le début...

Que dieu préserve et garde mes chers parents.

**À ma grande et unique sœur « Chahrazed »** ma confidente et ma complice. Je te dédie ce travail pour te remercier d'avoir toujours veillé sur moi, et partagé mes joies et mes soucis.

Inchallah, on sera toujours présentes l'une pour l'autre.

**À mon unique frère « Mohamed »** je suis fière d'avoir un frère comme toi, gentil, généreux, bienveillant et protecteur, toujours là quand on a besoin de lui, quelqu'un sur qui on peut compter.

Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite mon frère.

**À mon neveu « Jad Beyazid »**, toi la joie, le bonheur et l'ambiance de la maison. Tu as toujours été mon petit bout de chou et je te souhaite tout le bonheur du monde et un avenir rayonnant !

**À ma nouvelle petite nièce « Céline Anaïs »** un petit ange aux yeux bleus, un bout du paradis, un rayon de soleil qui a envahi notre vie ! tu es pour moi une bouffée d'air frais, c'est un plaisir de t'avoir parmi nous.

**À mon fiancé « Seif Eddine »** je te dédie ce travail pour te remercier de ta présence et de tes encouragements. Merci de toujours croire en moi et en mes capacités. Merci de toujours me remonter le moral quand ça ne va pas, de toujours me pousser à aller de l'avant et de ressortir le meilleur en moi, avec toi je suis la meilleure version de moi-même...

**À mon binôme, ma chère copine et ma deuxième sœur « Dallel »**, 7 ans sont déjà passés depuis notre connaissance. On a tracé un bon bout de chemin ensemble... je suis fière de nous et de ce qu'on a pu accomplir.

À notre amitié, à nos fous rires et à tous nos bons moments !

**À mes copines « Yasmine » et « Assia »** je suis heureuse qu'on a pu partager ces années ensemble, qu'on a évoluées et grandi ensemble. Vous êtes pour moi comme des sœurs. Nos rigolades, nos bons moments, nos conneries resteront toujours gravées ! je vous aime.

À toute ma famille, grands-parents, tantes, oncles, cousins et cousines...

À toutes les personnes que je connaisse et que je n'ai pas pu citer...

Je dédie ce travail...

**BELMALLEM Rania.**

# Dédicaces

**De mon cœur je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers :**

À Mon Cher Père « **Abd elkader** » ; mon héros, ma source de joie et de bonheur. Il m'a toujours poussé et motivé dans mes études. Il s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, c'est grâce à ses efforts à ses conseils et sa surveillance que je suis là.

À ma chère maman « **Leila Fatima Zohra** » aucun mot ne saurait exprimer l'amour, l'estime, et le respect que j'ai toujours eu pour elle, pour sa compréhension, sa patience et sa tendresse qui sont toujours pour moi sans limites.

**Chaque ligne de ce mémoire et chaque mot exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et la fierté d'être mes parents.**

À mon frère « **Fares** » et ma petite sœur « **Malek Choumeissa** » qui m'ont toujours encouragé et soutenu, et à qui je souhaite un meilleur avenir.

À ma grande mère « **mama Djamila** » d'avoir toujours cru en moi et m'encourager, que dieu lui donne la santé, une longue vie et la garde pour nous.

À mon fiancé « **Mounir** » pour sa compréhension, sa confiance, sa patience et ses encouragements aux moments difficiles durant ce parcours. Je remercie dieu d'avoir croisé nos chemins et je le prie de renforcer encore plus notre relation.

À mon chère binôme, ma copine et ma deuxième sœur « **Rania** », on a passé plus de 7 ans d'amitié inoubliable. Merci pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble, ton soutien et ta compréhension, je te souhaite que du bonheur dans ta vie.

À mes meilleurs et chères amies « **Yasmine** » et « **Assia** » je suis fière de votre rencontre, je vous remercie pour ces années que nous avons partagées ensemble. Je vous souhaite une vie pleine de réussite.

Je voudrais aussi dédier ce travail à mes défunts grands parents paternelle « **baba salah** »  
« **ma fadia** », j'aurais tellement voulu que vous soyez là.

À tout ma famille, tantes, oncles, cousins et cousines...

Sous peine de ne pas mentionner une personne, ce travail est dédié à tous les gens qui m'ont encouragé.

**BOUSSEBOUA Dallel Dorsaf.**

# Abréviations

**AAIDD** : Association Américaine des Déficiences Intellectuelles et Mentales  
**ACPA** : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN  
**AD** : Autosomique Dominant  
**ADN** : Acide Désoxyribonucléique  
**AMP** : Assistance Médicale à la Procréation  
**APA** : Association Psychiatrique Americaine  
**AR** : Autosomique Récessif  
**CGH array** : Comparative Genomic Hybridization array  
**CIM-10** : Classification Internationale des Maladies de l'Organisation mondiale de la Santé  
**CRBt** : Centre de Recherches en Biotechnologies  
**DI** : Déficience Intellectuelle  
**DPN** : Diagnostic Pré-Natal  
**DSCR** : Down Syndrome Critical Region  
**DSM-IV** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  
**FISH** : Fluorescence *In Situ* Hybridization  
**FIV-ICSI** : Fécondation *In Vitro* par Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïdes  
**FSH** : Hormone Folliculo-Stimulante  
**IMG** : Interruption Médicale de Grossesse  
**ISCN** : International System for Human cytogenetic Nomenclature  
**LH** : Hormone Lutéinisante  
**LX** : Lié au chromosome X  
**NIDCD** : National Institute on Deafness and Other Communication Disorders  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**ONS** : Office National des Statistique  
**PAPP-A** : Pregnancy Associated Plasma Protein A  
**PBS** : Phosphate Buffered Saline  
**PMA** : Procréation Médicalement Assistée  
**QI** : Quotient Intellectuel  
**RM** : Retard Mental  
**SNP** : Single Nucleotide Polymorphism  
**SRY** : Sex-determining Region of Y chromosom  
**SVF** : Sérum de Veau Fœtal  
**TSH** : Thyroid Stimulating Hormon  
**VIH** : Virus d'Immunodéficience Humaine

# Table des matières

**Introduction**

Page 01

## **Partie bibliographique**

### **Chapitre I : Aspects génétiques des retards mentaux**

<b>I. Le handicap</b> .....	03
<b>II. Le handicap mental</b> .....	03
<b>III. Le Quotient Intellectuel (QI)</b> .....	03
1. Classification des déficiences intellectuels .....	04
<b>IV. Épidémiologie</b> .....	05
<b>V. Les causes de la déficience intellectuelle</b> .....	06
1. Les causes génétiques .....	07
2. Les causes prénatales .....	08
3. Les causes périnatales .....	08
4. Les causes postnatales.....	08
5. Les causes environnementales .....	09
<b>VI. Syndromes liés au retard mental</b> .....	09
1. Généralités .....	09
2. Les anomalies chromosomiques .....	09
2.1 Les maladies autosomiques .....	10
2.2 Les maladies gonosomique .....	10
2.3. Les syndromes dues à des micro-délétions .....	11
2.4 Les pathologies liées à l’empreinte parentale .....	11
3. Les maladies monogéniques .....	11
3.1 Maladies monogéniques liés à l’X.....	12
3.2 Gènes impliqués dans les voies métaboliques.....	13
3.3 Gènes impliqués dans la neurogenèse .....	13
3.4 Gènes impliqués dans la régulation épigénétique de la transcription .....	14
<b>VII. Les stratégies de diagnostic utilisées</b> .....	14

## Chapitre II : Les anomalies chromosomique de nombres

<b>I. La Trisomie 21</b> .....	15
1.Épidémiologie.....	16
1.1 En Europe.....	16
1.2 En Amérique.....	17
1.3- En Afrique.....	17
1.4- En Algérie.....	17
2. Les facteurs de risques.....	18
2.1- L'âge maternel.....	18
2.2- La consanguinité.....	18
2.3- Descendance des parents atteints de trisomie 21.....	18
2.4- Environnement.....	18
3. Aspect clinique de la trisomie 21.....	19
3.1- Les anomalies morphologiques.....	19
3.2- Le retard mental.....	19
3.3- Pathologies fréquemment rencontrés.....	19
3.4- Compétences et interactions sociales.....	20
3.5- Espérance de vie.....	20
4. Aspect Génétique.....	21
5. Dépistage et diagnostic de la trisomie 21.....	22
5.1- Le dépistage.....	22
5.2- Le diagnostic.....	22
6. Conseil génétique.....	23
<b>II. Le syndrome de Turner</b> .....	23
1. Épidémiologie.....	24
2. Aspect clinique.....	24
2.1- Avant la naissance.....	24
2.2- À la naissance.....	24
2.3- À partir de l'enfance.....	24
3. Aspect génétique.....	25
4. Le diagnostic.....	26
4.1- Le diagnostic anténatal.....	26
4.2- Le diagnostic postnatal.....	26
5. Traitement.....	27
<b>III- Le syndrome de klinefelter</b> .....	27
1- Épidémiologie.....	28
2- Les aspects cliniques.....	28
3- Aspect génétique.....	30
4- Le diagnostic.....	31
5- Le traitement.....	31
6- Conseil génétique.....	31

# Partie pratique

## Patients et méthodes

<b>I. Patients</b> .....	34
<b>II. Matériel et réactifs</b> .....	35
1. Matériel .....	35
2. Réactifs .....	36
<b>III. Méthodologie</b> .....	37

## Résultats

<b>Résultats et discussion</b> .....	41
<b>Conclusion et perspectives</b> .....	63
<b>Références bibliographiques</b> .....	66

## Résumés

# Liste des figures

<b>Figure 01 :</b> La distribution normale des scores QI .....	04
<b>02 :</b> Répartition des causes de déficience mentale .....	06
<b>03 :</b> Principales causes génétiques de la déficience mentale .....	07
<b>04 :</b> Cartographie des gènes responsables des formes du retard mental liés à l’X .....	12
<b>05 :</b> Caryotype d’une trisomie 21 chez une fille (47, XX, +21) .....	15
<b>06 :</b> Caryotype en bande G d’une trisomie 21 par translocation Robertsonienne chez une fille (46, XX, der(21;21)(q10;q10),+21) (GTG) .....	16
<b>07 :</b> Cartographie moléculaire de <i>HSA21</i> , pour chaque phénotype .....	21
<b>08 :</b> Caryotype d’une femme atteinte du syndrome de Turner (45, XO) .....	23
<b>09 :</b> Les gènes des chromosomes X et Y .....	26
<b>10 :</b> Caryotype d’un patient Klinefelter (47,XXY) .....	27
<b>11 :</b> Mécanismes génétiques des formes homogènes .....	30
<b>12 :</b> Mécanismes génétiques des formes en mosaïque .....	31
<b>13 :</b> Caryotype normal d’un individu de sexe masculin (46,XY) (RHG) .....	40
<b>14 :</b> Caryotype normal d’un individu de sexe féminin (46,XX) (RHG) .....	40
<b>15 :</b> Réception de demande de caryotype (unité de cytogénétique CHUC) .....	42
<b>16 :</b> Sex-ratio des cas référés pour caryotype .....	44
<b>17 :</b> Âge des cas référés pour caryotype .....	44

<b>18</b> : Motif d'orientation des cas référés pour caryotype .....	45
<b>19</b> : Résultats du caryotype pour les cas référés .....	46
<b>20</b> : Résultats du caryotype pour les cas référés (résultat interprétable) .....	46
<b>21</b> : Résultats du caryotype pour les cas référés de trisomie 21 .....	47
<b>22</b> : Résultats du caryotype pour les cas référés de Turner .....	49
<b>23</b> : Sex-ratio des cas trisomies 21 pris en charge dans l'association .....	50
<b>24</b> : Niveau psychologique des cas de trisomies 21 pris en charge dans l'association .....	51
<b>25</b> : Problèmes de santé des cas trisomies 21 pris en charge dans l'association .....	52
<b>26</b> : Résultats du caryotype pour les cas référés d'hommes infertiles .....	54
<b>27</b> : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (P11) .....	58
<b>28</b> : Caryotype du patient (47,XY+21) (P11) .....	59
<b>29</b> : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (P04) .....	59
<b>30</b> : Caryotype (45,XO) (P04) .....	60
<b>31</b> : Caryotype d'un garçon sans anomalie apparente (46,XY) (P02) .....	60
<b>32</b> : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (suspicion Klinefelter) .....	61
<b>33</b> : Caryotype établi d'un patient pour suspicion de Klinefelter (47,XXY) .....	62

# Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b> : Classification par niveaux intellectuels selon le DSM-IV-TR .....	04
<b>02</b> : Fréquence des anomalies chromosomiques des nouveau-nés .....	08
<b>03</b> : Gènes liés à des maladies métaboliques avec un retards mental .....	13
<b>04</b> : Gènes de DI impliqués dans la neurogenèse .....	13
<b>05</b> : Gènes de DI impliqués dans l'expression génique .....	14
<b>06</b> : Les anomalies chromosomiques rencontrées dans le syndrome de Down .....	16
<b>07</b> : Risque de mettre au monde un enfant trisomique selon l'âge maternel .....	18
<b>08</b> : Fréquence des problèmes médicaux associés au syndrome de Down .....	20
<b>09</b> : Estimations de l'incidence du SK dans le monde .....	28
<b>10</b> : Anomalies présentes chez les patients atteints de syndrome de Klinefelter .....	29
<b>11</b> : Composition de la cohorte pour l'étude cytogénétique .....	34
<b>12</b> : Paramètres hormonaux des Klinefelteriens dans notre série .....	55
<b>13</b> : Caractéristiques clinico-biologiques des individus caryotypés dans cette étude .....	56

Le corps de l'être humain contient des milliards de cellules, chaque cellule comporte un nombre précis de chromosomes qui est de 46, ces chromosomes renferment des gènes qui sont considérés comme une carte génétique de l'homme. Tout déséquilibre dans le matériel génétique qui provoque une modification de nombre, de taille ou de structure des chromosomes a pour résultat la modification de la quantité ou de la qualité de l'information génétique, entraînant ainsi un dysfonctionnement de la physiologie de l'organisme, un retard de développement, des difficultés d'apprentissage ...etc.

Grâce au caryotype réalisé par les techniques de la cytogénétique, il est désormais possible de déterminer le sexe génétique d'un individu, de détecter les anomalies de nombre (Trisomie 21, syndrome de Turner...etc.) et également les anomalies de structure (translocation, délétion ...etc.) associées à divers dysfonctionnements décrits en pathologie humaine.

La déficience intellectuelle est présente chez approximativement 1% de la population générale, et c'est l'un des dysfonctionnements les plus marquants causés par les anomalies chromosomiques de nombre et ceci soit en perte ou en gain de matériel génétique.

La Classification Internationale des Maladies de l'Organisation mondiale de la Santé (CIM-10) a défini la déficience intellectuelle (ou retard mental) comme étant un arrêt ou un développement incomplet du fonctionnement mental. Il est caractérisé essentiellement par une altération des facultés qui déterminent le niveau global d'intelligence (les fonctions cognitives, le langage, la motricité et les capacités sociales). De plus, le retard mental peut également s'accompagner d'un autre trouble physique. **(OMS, 2008)**.

L'identification de l'origine génétique d'un retard mental est essentielle sur le plan du diagnostic pour assurer une prise en charge adaptée ainsi que sur le plan du conseil génétique. Plusieurs anomalies chromosomiques sont associées à un retard mental. On estime qu'elles sont responsables de 40% des retards mentaux sévères et de 10% des retards mentaux modérés **(Bradelay et al., 1992)**.

Le diagnostic étiologique d'un retard mental n'est porté que dans environ 60% des cas de retards mentaux sévères et 25% des formes légères. Or, il est admis qu'une cause génétique serait impliquée dans 30 à 50% des cas de retards mentaux. En pratique, quand les causes les plus fréquentes ont été exclues, le diagnostic étiologique de ces troubles se révèle d'une grande complexité et la collaboration entre neuro-pédiatres et généticiens est essentielle **(Goldenberg et Saugier-Weber, 2010)**. Malheureusement, une telle approche n'est pas mise en place de façon systématique en Algérie.

Les anomalies chromosomiques sont aussi responsables chez l'humain de troubles de la fertilité. En effet, on estime à près de 10% la fréquence du phénotype d'infertilité masculine. Les anomalies spermatiques peuvent être dues à des causes infectieuses, environnementales, malformatives et génétiques dont les anomalies chromosomiques retrouvées chez 5 à 7% des hommes infertiles. Certaines d'entre elles sont associées à un phénotype particulier mais la plupart d'entre elles ne sont responsables que d'une altération du spermogramme (**Lohmann *et al.*, 2006**).

Dans ce travail de recherche, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de la cytogénétique dans la prise en charge des retards mentaux et autres dysfonctionnements dans quelques structures de santé publiques et privées de la région de Constantine. Nous nous sommes basés sur la révélation des remaniements chromosomiques de nombre détectables sur caryotype standard et qui sont susceptibles de causer un retard mental tel que la trisomie 21, le syndrome de Turner et le syndrome de Klinefelter. Dans notre problématique de recherche nous avons tracé les objectifs suivants :

- Faire une étude statistique au niveau des structures de santé locales chargées de la prise en charge des retards mentaux d'origine génétique établies et ce afin de contribuer à l'évaluation de l'incidence et du profil épidémiologique de ces dysfonctionnements dans la région de Constantine.
- Récolter un maximum de données clinico-biologiques des patients retenus dans notre étude par le biais d'un questionnaire et/ou à partir des dossiers archivés visant également à la prospection de certains facteurs de risque (âge et profession des parents, habitat, antécédents médicaux, consanguinité, âge maternel). En cas de présence de cas familiaux de retards mentaux ou d'anomalies chromosomiques, des arbres généalogiques seront dressés.
- Avoir des prélèvements sanguins de patients atteints d'un retard mental et de nouveaux nés avec une forte suspicion de retards mental en vue de réaliser une étude cytogénétique au niveau du Centre de Recherches en Biotechnologies (CRBt) pour établir le caryotype. L'objectif étant de mettre en évidence les remaniements chromosomiques associés à chaque déficit pour confirmer, écarter, infirmer, étayer ou orienter un diagnostic clinique établi par les médecins cliniciens.
- Évaluer l'utilisation des techniques de cytogénétique dans la prise en charge d'autres dysfonctionnements tels que les troubles de la fertilité masculine, et ce au niveau des cliniques de Procréation Médicalement Assistée (PMA) de Constantine.

# **Partie**

# **bibliographique**

# Chapitre I

## Aspects génétiques des retards mentaux

## I. Le handicap :

En 1980, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé une définition du handicap : « On qualifie d'handicapé un sujet dont l'intégrité physique ou mentale est passagèrement ou définitivement diminuée, soit congénitalement, soit sous l'effet de l'âge, d'une maladie ou d'un accident, en sorte que son autonomie, son aptitude à fréquenter l'école ou à occuper un emploi s'en trouvent compromises » (OMS, 2008).

## II. Le handicap mental :

Les termes utilisés pour désigner la déficience intellectuelle ont évolué au fil du temps : oligophrénie, idiotie, imbecillité, débilité mentale, déficience mentale, handicap mental, arriération mentale, Retard Mental (RM), incapacité intellectuelle, Déficience Intellectuelle (DI), personnes présentant une déficience intellectuelle ou des difficultés d'apprentissage. Aujourd'hui, les termes les plus utilisés dans la littérature scientifique et professionnelle sont : « handicap mental, déficience intellectuelle ou retard mental » (INSERM, 2016).

La déficience intellectuelle est un trouble survenant pendant la période du développement. Elle inclut à la fois des déficits intellectuels et adaptatifs dans le domaine conceptuel, social et pratique (APA, 2013). L'OMS définit la déficience intellectuelle comme :

« Un arrêt ou développement incomplet du fonctionnement mental, caractérisé essentiellement par une altération, durant la période de développement, des facultés qui déterminent le niveau global d'intelligence, c'est à-dire, des fonctions cognitives, du langage, de la motricité et des capacités sociales. Le retard mental peut accompagner un autre trouble mental ou physique ou survenir isolément » (OMS, 2008).

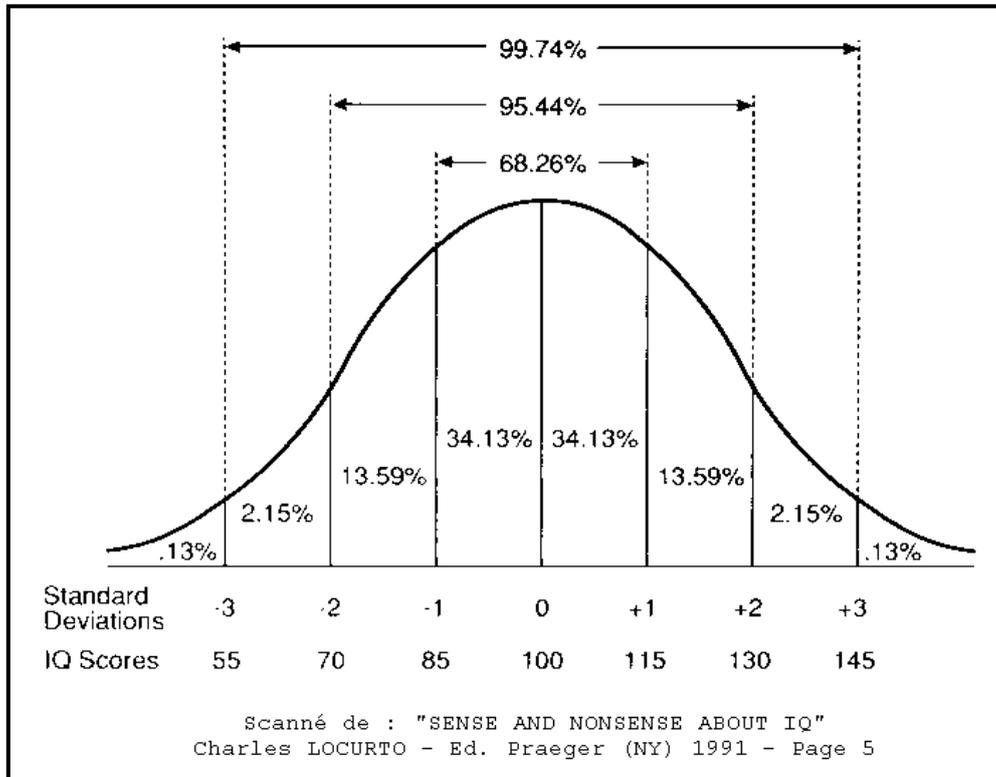
Selon L'Association Américaine des Déficiences Intellectuelles et Mentales (AAIDD) : « La déficience intellectuelle est une incapacité caractérisée par des limitations significatives du fonctionnement intellectuel et du comportement adaptatif, qui se manifeste dans les habiletés conceptuelles, sociales et pratiques. Cette incapacité survient avant l'âge de 18 ans » (AAIDD, 2010).

## III. Le Quotient Intellectuel (QI) :

C'est une mesure, effectuée à l'aide de tests permettant d'évaluer le niveau intellectuel et d'intelligence.

$$QI = \frac{\text{Age mental}}{\text{Age chronologique}} \times 100$$

Le QI varie théoriquement de 0 à 200. La limite inférieure de la normalité est 80, les « doués » ont un QI supérieur à 140, les « surdoués », supérieur à 170 (**figure 01**) (INSERM, 2016).



**Figure 01** : La distribution normale des scores QI (Berube, 2014).

**III.1 Classification des déficiences intellectuels :**

**Tableau I** : Classification par niveaux intellectuels selon le DSM-IV-TR (APA, 2000).

Niveaux	Écart-types	QI
Léger	2 écarts-types et plus sous la moyenne	Environ 70 > QI > 50-55
Modéré	Près de 3 écarts-types et plus sous la moyenne	50-55 > QI > 35-40
Sévère	Près de 4 écarts-types et plus sous la moyenne	35-40 > QI > 20-25
Profond	Près de 5 écarts-types et plus sous la moyenne	20-25 > QI

Les retards mentaux sont classés selon quatre niveaux de sévérité d'après le Manuel de la IACAPAP pour la Santé Mentale de l'Enfant et de l'Adolescent (**Ke et Liu, 2012**) :

- **Léger** : le QI est compris entre 50 et 70 ; il compte pour environ 80% des cas. Le développement dans leurs premières années est plus lent que chez les enfants normaux et les étapes majeures du développement sont retardées. Cependant, ils sont capables de communiquer et d'acquérir des compétences de base.
- **Modéré** : le QI est compris entre 35 et 50 ; il compte pour environ 12% des cas. Ils sont lents à atteindre des étapes importantes de développement intellectuel. Leur capacité à apprendre et à penser de façon logique est réduite, mais ils sont capables de communiquer et de s'occuper d'eux-mêmes avec un peu d'aide.
- **Sévère** : le QI est compris entre 20 et 35 ; le retard intellectuel sévère concerne 3 à 4% des cas. Les premières années de leur développement sont clairement retardées. Ils ont des difficultés de prononciation et possèdent un vocabulaire très limité. Ils peuvent accéder à une autonomie de base avec le temps, mais auront toujours besoin d'un soutien.
- **Profond** : le QI est inférieur à 20 ; ce type concerne 1 à 2% des cas. Ces individus ne peuvent pas prendre soin d'eux et ne peuvent pas communiquer. Leur capacité à exprimer leurs émotions est très limitée et ont un niveau de compréhension très bas. Ils présentent aussi des troubles épileptiques, des handicaps physiques, et une espérance de vie réduite.

#### IV. Épidémiologie :

Les études réalisées par l'Association Psychiatrique Américaine (APA) renseignent sur la présence de déficience intellectuelle chez environ 1% de la population générale (**APA, 2013**). Environ 2,3% de la population des États-Unis à un QI inférieur à 70, et 5,5% à un QI inférieur à 75 (**Armatas, 2009**). La prévalence du retard mental léger était deux fois plus élevée chez les noirs américains (**Marshall et al., 1995**). La prévalence de la DI en Asie est globalement estimée entre : 0,06 à 1,3%. Une étude chinoise réalisée en 2006, estime la prévalence de la DI à 0,75%. Par contre, elle est moindre à (0,4%) dans les zones urbaines que dans les zones rurales (1,02%). Des études publiées entre 1980 et 2009 en Europe, retrouvent des estimations de la présence de retard mental entre 0,4 et 1,4% (**Ke et Liu, 2012**). En France, des chercheurs de l'INSERM ont réunis des études internationales desquels résultent que l'incidence de la DI sévère est de 3 à 4 pour 1000 habitants, contre 10 à 20 pour 1000 habitants dans sa forme légère (**INSERM, 2016**).

Cependant, il paraît que la plus haute prévalence des retards mentaux soit retrouvée dans les pays à revenus faibles et moyens, où les taux sont deux fois plus importants que dans les pays à revenus élevés (Ke et Liu, 2012).

En Algérie, selon le Professeur *Mahmoud Ould Taleb* : « La santé mentale des Algériens est gravement atteinte. Bien qu'il n'y ait pas de statistiques officielles précises, on parle d'un sixième de la population qui souffre de pathologies mentales. Il y a un million d'enfants qui ont un retard mental » (Algérie-patriotique, 2012).

## V. Les causes de la déficience intellectuelle :

Les causes du retard mental sont extrêmement hétérogènes et restent inexpliquées dans approximativement la moitié des cas. La découverte de l'étiologie du retard mental est primordiale puisqu'elle permet une prise en charge des patients et de leur familles, elle fournit des réponses sur la cause et le pronostic et elle apporte les renseignements essentiels pour le conseil génétique. Les causes anténatales représentent environ 80% des déficiences mentales, les causes périnatales et postnatales représentent, quant à elles, environ 10% chacune. Dans la majorité des causes anténatales, un déterminisme génétique est mis en cause (figure 02) (Rogers *et al.*, 2008).

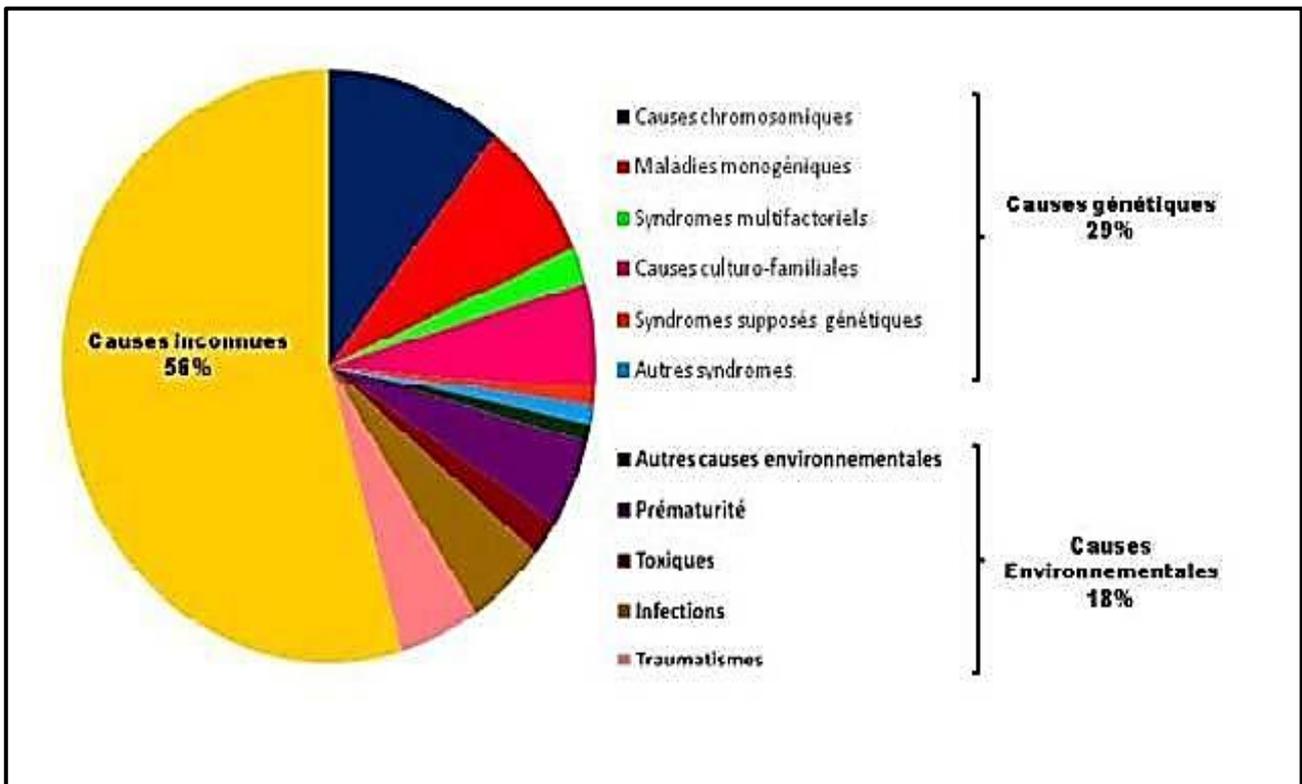
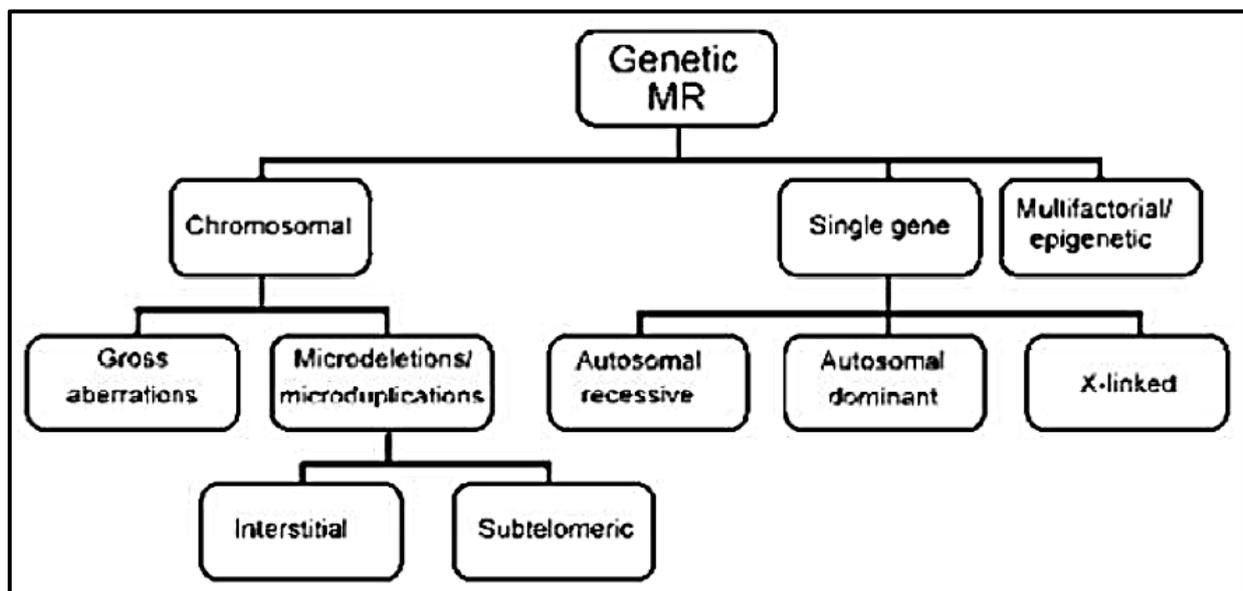


Figure 02 : Répartition des causes de déficience mentale (Rogers *et al.*, 2008).

## 1. Les causes génétiques :

On évalue à environ 1/3 la proportion des gènes humains qui sont exprimés dans le cerveau, et que bon nombre d'entre eux joue un rôle primordial dans la croissance et le fonctionnement cérébral. Il en découle que les grandes délétions et les réarrangements chromosomiques s'accompagnent pratiquement toujours d'un retard mental sévère à modéré, traduisant la part d'une grande partie de notre génome dans le développement cérébral (**figure 03**) (**Ropers et al., 2005**). Il est actuellement admis qu'environ 50% des déficiences mentales seraient d'origine génétique. Des mutations, préalablement décrites dans certains cas de déficience mentale, impliqueraient plusieurs gènes simultanément (**Basel-Vanagaite, 2008 ; Guessaibia, 2012**).



**Figure 03 :** Principales causes génétiques de la déficience mentale (**Basel-Vanagaite, 2008**).

Un certain nombre de troubles génétiques entraînent un retard mental. Beaucoup d'entre eux sont associés à des caractéristiques physiques atypiques ou dysmorphiques. Jusqu'à 1/4 des personnes atteintes de retard mental ont une anomalie chromosomique détectable. Par exemple, les enfants avec le syndrome de Down (trisomie 21) ont généralement des caractéristiques physiques très reconnaissables, contrairement à d'autres anomalies chromosomiques telles que le syndrome de Klinefelter (47,XXY), qui peuvent ne pas être aussi évidentes. Certains enfants peuvent avoir des micro-délétions ou des duplications sur un chromosome particulier qui sont rarement détectés. Les anomalies chromosomiques se produisent généralement *de novo*, mais elles peuvent aussi être héritées de l'un des parents (**Armatas, 2009**).

**Tableau II** : Fréquence des anomalies chromosomiques nouveau-nés (Thompson *et al.*, 1995).

Principales anomalies	Incidence
Trisomie 21	1/700
Trisomie 18	1/800
Trisomie 13	1/20 000
Syndrome de Klinefelter (47,XXY)	1/1000 garçons
Syndrome du double Y (47,XYY)	1/1000 garçons
Syndrome de Truner (45,XO)	1/ 10 000 filles
Anomalies de structure	
Equilibrées	3,5/1000 (1/3 <i>de novo</i> )
Déséquilibrées	1,5/1000 (2/3 <i>de novo</i> )
<b>Total</b>	Environs 0,7% des naissances vivantes

## 2. Les causes prénatales :

Une déficience mentale peut survenir lorsque le fœtus ne se développe pas correctement dans l'utérus. Ceci est le résultat de diverses causes :

- Infections congénitales telles que cytomégalovirus, toxoplasmose, herpès, la syphilis, la rubéole et le Virus d'immunodéficience Humaine (VIH),
- La fièvre maternelle prolongé au premier trimestre,
- L'exposition à des anticonvulsivants ou à l'alcool,
- Phénylcétonurie maternelle non traitée (Armatas, 2009).

## 3. Les causes périnatales :

- **Maladies chez la mère tel que** : maladie cardiaque, rénale, diabète et le dysfonctionnement placentaire, qui provoquent la fin de la grossesse.
- **Pendant l'accouchement** : prématurité sévère, très faible poids à la naissance, asphyxie et traumatisme.
- **Néonatale (4<sup>ème</sup> semaines de vie)** : septicémie, ictère sévère, hypoglycémie (Armatas, 2009).

## 4. Les causes postnatales :

Les problèmes postnatals incluent la petite enfance et l'enfance. Il s'agit des :

- Infections cérébrales, comme la tuberculose, l'encéphalite japonaise, et méningite bactérienne,
- Les traumatismes crâniens,
- Exposition chronique au plomb,
- Malnutrition sévère et prolongée (Armatas, 2009).

### 5. Les causes environnementales :

Les embryopathies et les fœtopathies d'origine toxiques, infectieuses ou métaboliques sont liées à des facteurs environnementaux. Les causes périnatales et postnatales semblent, quant à elles, avoir une étiologie environnementale. Parmi les causes environnementales illustrées des retards mentaux :

- Carences, par exemple en iode et acide folique,
- Malnutrition pendant la grossesse,
- Exposition à d'autres toxiques chimiques, comme des polluants, métaux lourds, et médicaments tératogènes,
- Les expositions excessives aux radiations, ainsi que les incompatibilités Rhésus **(Ke et Liu, 2012)**.

Les causes acquises de la déficience intellectuelle sont en régression, en particulier les causes anténatales en raison des mesures de surveillance des grossesses, du dépistage néonatal ainsi qu'en médecine de la réanimation **(Heron et Des portes, 2008)**.

## VI. Syndromes liés au retard mental :

### 1. Généralités :

Les causes génétiques connues des déficits intellectuels s'organisent en anomalies chromosomiques visibles et en maladies monogéniques. L'étude des chromosomes est la première avancée technique qui a démontré l'implication du génome dans les syndromes déficitaires. Dès 1888, *Waldeyer* a observé les chromosomes au microscope sans connaître leur rôle, cependant, ils ont été considérés ultérieurement comme le premier support visuel du patrimoine génétique. Grâce aux techniques de cytogénétique permettant d'examiner les chromosomes dans les lymphocytes du sang périphérique, *Tijo* et *Levan* en 1956 ont démontré que leur nombre est de 46 pour l'espèce humaine. Ces chromosomes sont répartis deux à deux en 22 paires d'autosomes et une paire de gonosomes, XY chez l'homme et XX chez la femme **(Lefrancois, 2005)**.

### 2. Les anomalies chromosomiques :

Plusieurs anomalies chromosomiques sont associées à un retard mental. On estime qu'elles sont responsables de 40% des retards mentaux sévères et de 10% des retards mentaux modérés **(Bradelay et al., 1992)**.

Les délétions et les translocations touchant les régions télomériques et sub-télomériques riches en gènes expliquent une grande part des retards mentaux. Cette constatation est mise en évidence dans plusieurs anomalies telles que le syndrome du cri du chat (délétion 5p), le syndrome de Miller Dieker dû à une microdélétion sur le chromosome 6 et le syndrome de Wolf-Hirschhorn (délétion 4p). Aujourd'hui, des études visant à identifier les gènes en cause s'intéressent aux réarrangements et délétions, en particulier au niveau des régions télomériques. Plusieurs de ces réarrangements ont été identifiés (**Goldenberg et al., 2006**).

## 2.1 Les maladies autosomiques :

Pour les autosomes, tout déséquilibre résultant de l'addition ou la délétion de la totalité ou d'un fragment de chromosome a un impact important sur le développement de l'embryon et en particulier du cerveau, causant un déficit intellectuel sévère.

Les anomalies chromosomiques sont, dans la grande majorité des cas, des accidents de non disjonction dans un des 2 gamètes avant la fécondation, desquelles résultent des cellules à trois chromosomes de la paire considérée au lieu de deux chez l'embryon.

La trisomie 21, également connue sous le nom de syndrome de Down, est une maladie chromosomique causée par la présence d'un troisième exemplaire du chromosome 21, impliqué dans le développement du corps et du cerveau. (**Ke et Liu, 2012**).

Les autres trisomies autosomiques sont rarement viables : la trisomie 18 (ou syndrome d'Edwards) et la trisomie 13 (ou syndrome de Patau) assez fréquentes lors de la fécondation, elles peuvent exceptionnellement arriver à terme et sont observées à la 11<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée lors de l'échographie (**Lefrancois, 2005**).

Il existe une possibilité de mosaïques pour les trisomies 21, 18, 13 et 8, qui sont viables. Dans ce cas, l'accident se produit après la fécondation lors des premières divisions cellulaires de l'embryon, de ce fait, il y a une coexistence dans l'organisme de cellules normales et de cellules trisomiques, ce qu'on appelle une mosaïque. Le pourcentage de cellules trisomiques et leur localisation définissent la variabilité des conséquences (**Lefrancois, 2005**).

## 2.2 Les maladies gonosomique :

Les chromosomes sexuels déterminent le sexe d'un individu dans l'espèce humaine. Contrairement au petit chromosome Y, le chromosome X est de grande taille et plus riche en gènes. Cependant, il existe au moins un mécanisme de compensation de cette inégalité dont l'hypothèse a été développée par *Mary Lyon* : il n'y a qu'un seul X actif par cellule, ce qui permet d'assurer des niveaux égaux d'expression des gènes liés à l'X entre les filles et les garçons.

Les conséquences de la perte d'un gonosome comme dans le syndrome de Turner XO ou la présence d'un chromosome sexuel supplémentaire tel que le syndrome de Klinefelter XXY et le syndrome XYY sont beaucoup moins sévères que pour les autosomes (**Lefrancois, 2005**).

### 2.3. Les syndromes dues à des micro-délétions :

Les techniques chromosomiques de haute résolution et la technique d'hybridation *in situ* ont permis de mettre en évidence des microremaniements non visibles sur le caryotype standard et de les rattacher à des syndromes connus. Plusieurs exemples sont parfaitement décrits :

- **Le syndrome de Williams** : est dû à une micro-délétion (chromosome 7 en q11.23). La déficience intellectuelle est variable (QI allant de 40 à 80 en moyenne 56), les difficultés d'apprentissage sont variables, mais pratiquement constantes (**Lefrancois, 2005**).
- **Le syndrome vélo-cardio-facial** ou Di Georges correspond à une délétion interstitielle du chromosome 22 (22q11.22 q13).
- **Le syndrome de Smith-Magenis** : est associé à une délétion en 17p11.2. Une dysmorphie discrète est associée à des troubles du comportement avec hyperactivité et agressivité (**Lefrancois, 2005**).

### 2.4 Les pathologies liées à l'empreinte parentale :

Le syndrome de Prader-Willi est un trouble génétique causé par une microdélétion dans le chromosome 15q11.13. Il associe un déficit intellectuel d'intensité variable avec des troubles du comportement.

La même micro-délétion a été mise en évidence dans un syndrome très différent cliniquement, le syndrome d'Angelman. En effet la micro-délétion 15 q11.13 concerne toujours le chromosome paternel pour le syndrome de Prader-Willi, alors qu'elle intéresse toujours le chromosome d'origine maternelle pour le syndrome d'Angelman (**Lefrancois, 2005**).

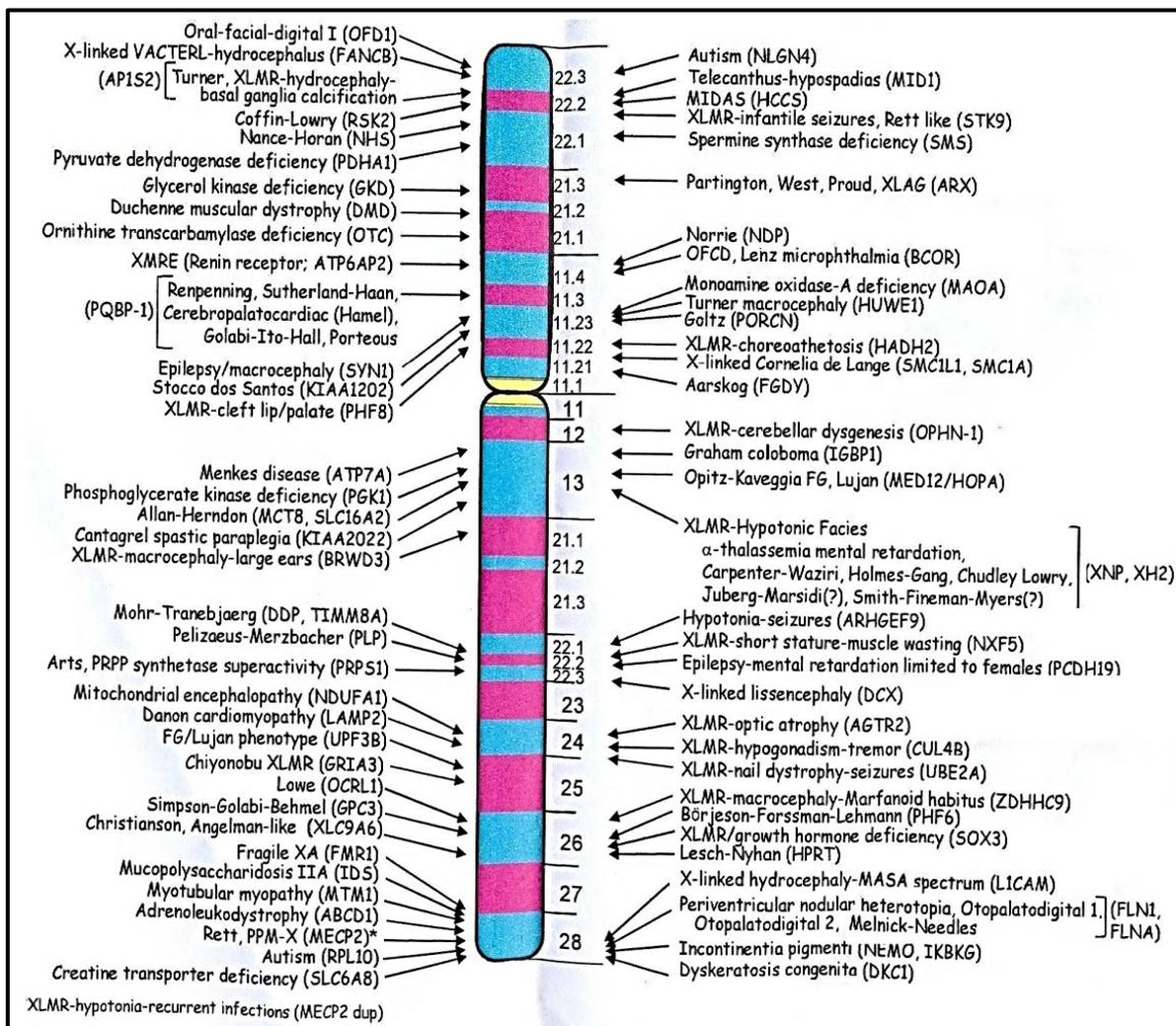
### 3. Les maladies monogéniques :

Les gènes de la DI peuvent être classés de différentes façons : sur la base de l'aspect clinique, selon le mode de transmission de leurs mutations : Autosomique Dominant (AD), Autosomique Récessif (AR) et Lié au chromosome X (LX) ou selon le mécanisme physiopathologique dans lequel ils sont impliqués. C'est cette dernière classification qui est de plus en plus utilisée dans les revues, permet d'ordonner les gènes d'une manière fonctionnellement cohérente (**Keren, 2013**).

3.1 Maladies monogéniques liés à l’X :

Les retards mentaux liés au sexe sont la cause la plus fréquente des retards mentaux d’origine génétique (**figure 04**). Ces pathologies atteignent donc préférentiellement les garçons et sont habituellement transmises par des femmes conductrices, pas (ou peu) retardées (**Lubs et al., 1996**).

Les déficiences mentales liées au sexe constituent un ensemble de pathologies qui sont cliniquement différentes et qui traduisent des mutations de gènes différents. Dans cet ensemble d’affections encore regroupés sous le terme de “retards mentaux liés au chromosome X”, certaines se distinguent par l’adjonction de signes cliniques précis à la déficience mentale, à savoir des anomalies morphologiques, viscérales ou biochimiques caractéristiques ce qui facilite leur reconnaissance chez les garçons atteints : il s’agit de formes spécifiques ou syndromiques. Celles-ci s’opposent aux formes non spécifiques ou non syndromiques, bien plus fréquentes, définies par un retard mental non progressif, isolé, sans autre anomalie clinique (**Guessaibia, 2012**).



**Figure 04 :** Cartographie des gènes responsables des formes du retard mental lié à l’X. (Greenwood Genetic Center, 2008).

La plus fréquente est le syndrome de l'X-Fragile qui est une maladie liée à l'X, caractérisée par l'expansion de la répétition du tri-nucléotide CGG (200 copies), situé du côté 5' de la région non traduite du gène *FMR1* localisé sur le bras long du chromosome X (Xq27.3), ce qui inhibe la transcription de ce gène. C'est l'une des pathologies génétiques la plus fréquemment associée aux déficiences intellectuelles et à l'autisme (Ke et Liu, 2012).

### 3.2 Gènes impliqués dans les voies métaboliques :

Maladies monogéniques à transmission autosomique récessive, leur diagnostic repose sur des tests biochimiques car elles sont causées soit par une accumulation d'un substrat toxique, soit par un déficit d'un substrat nécessaire au développement cérébral. Un déficit énergétique, lors du développement cérébral peu aussi en être la cause. La plus fréquente est la phénylcétonurie, liée à des mutations dans le gène *PAH*. Si elle est diagnostiquée et prise en charge dès la naissance, elle ne provoque pas de DI (Keren, 2013) (tableau III).

**Tableau III :** Gènes liés à des maladies métaboliques avec un retards mental (Cazorla *et al.*, 2009).

gène	locus	Voie métabolique	Principaux signes associés
<i>ALDH5A1</i>	6p22.2	métabolisme des acides organiques	TSA, épilepsie, ataxie
<i>L2HGDH</i>	14q22.1	métabolisme des acides organiques	épilepsie, ataxie, lissencéphalie
<i>NAGLU</i>	17q21.31	métabolisme des polysaccharides	régression, agressivité, traits épais
<i>SGSH</i>	17q25.3	métabolisme des polysaccharides	régression, agressivité, traits épais
<i>ADSL</i>	22q13.1	métabolisme des purines	TSA, épilepsie, ataxie
<i>PMM1</i>	22q13.2	glycosylation des protéines	ataxie, atrophie cérébelleuse
<i>SLC16A2</i>	Xq13.2	transporteur des monocarboxylates	épilepsie, ataxie
<i>ATP7A</i>	Xq21.1	métabolisme du cuivre	anomalies musculo-squelettiques, épilepsie
<i>SLC6A8</i>	Xq28	transporteur de la créatine	TSA, épilepsie

### 3.2 Gènes impliqués dans la neurogenèse :

Durant le développement, la neurogenèse et la migration neuronale dépendent à la fois de mécanismes intracellulaires et d'interactions intercellulaires. Tout dérèglement de ces mécanismes peut entraîner une DI et une microcéphalie (tableau IV).

**Tableau IV :** Gènes de DI impliqués dans la neurogenèse (Bessa *et al.*, 2012).

gène	locus	fonction	signes associés ou syndrome
<i>ASPM</i>	1q31.3	régulation du fuseau mitotique des neuroblastes	microcéphalie
<i>MCPH1</i>	8p23.1	microcéphaline, réponses aux dommages de l'adn, blocage de la mitose des neuroblastes	microcéphalie
<i>CDK5RAP2</i>	9q33.2	régulation du fuseau mitotique des neuroblastes	microcéphalie
<i>CENPJ</i>	13q12.12	régulation du fuseau mitotique des neuroblastes	microcéphalie

### 3.3 Gènes impliqués dans la régulation épigénétique de la transcription :

Le fonctionnement cérébral repose de façon critique sur la régulation de la transcription génique. Un très grand nombre de gènes intervenant dans ce mécanisme sont impliqués dans les DI. Il s'agit souvent de facteurs de transcription, de protéines intervenant dans la méthylation de l'Acide Désoxyribo-Nucléique) ADN, dans la méthylation et l'acétylation des histones, ou dans le remodelage de la chromatine (**tableau V**) (**Van Bockoven *et al.*, 2011**).

**Tableau V** : Gènes de DI impliqués dans l'expression génique (**Van Bockoven *et al.*, 2011**).

gène	locus	fonction	signes associés ou syndrome
<i>HDAC4</i>	2q37.3	histone déacétyltransférase	brachydactylie, brachymétacarpie, obésité
<i>NSD1</i>	5q35.3	histone méthyltransférase	syndromes de Sotos et de Weaver
<i>MED23</i>	6q23.2	sous-unité du complexe Mediator, rôle dans la préinitiation de la transcription	-
<i>ARID1B</i>	6q25.3	liaison à l'ADN, sous-unité du complexe SWI/SNF, remodelage de la chromatine	-
<i>CHD7</i>	8q12.2	hélicase, régulation de la transcription	syndrome CHARGE
<i>EHMT1</i>	9q34.3	histone méthyltransférase	syndrome de Kleefstra
<i>MED17</i>	11q21	sous-unité du complexe Mediator, rôle dans la préinitiation de la transcription	microcéphalie, épilepsie, atrophie cérébrale
<i>MLL2</i>	12q13.12	histone méthyltransférase	syndrome Kabuki
<i>CREBBP</i>	16p13.3	histone acétyltransférase	syndrome de Rubinstein-Taybi

## VII. Les stratégies de diagnostique utilisées :

- **Le caryotype** : c'était la seule technique d'étude globale du génome utilisée pour détecter chez les patients atteints d'une DI des anomalies de nombre ou de structure. En effet, la majorité des cas de RM ne présentent pas d'anomalies détectable sur le caryotype, car la sensibilité actuelle de cette technique est de l'ordre de 5Mb. Par conséquent, les techniques de cytogénétique ont été combinées à celles de biologie moléculaire.
- **La cytogénétique moléculaire** : ensemble de techniques qui reposent sur la dénaturation et l'hybridation de l'ADN de façon spécifique dans des conditions particulières. Sur la base de ce principe se sont ainsi développées certaines techniques, comme la FISH, la MLPA, la QMPSF ou la MAPH qui permettent de détecter des anomalies déséquilibrées avec une meilleure résolution que le caryotype. L'inconvénient de ces techniques est qu'elles n'explorent que certains locus spécifiques et ne sont donc pas adaptées à certains diagnostics.
- **Analyse Chromosomique sur Puces à ADN (ACPA)** : elle permet une exploration pangénomique comme le caryotype, mais avec une résolution beaucoup plus importante. Elle englobe plusieurs méthodes, la CGH array ainsi que les puces SNP (**Keren, 2013**).

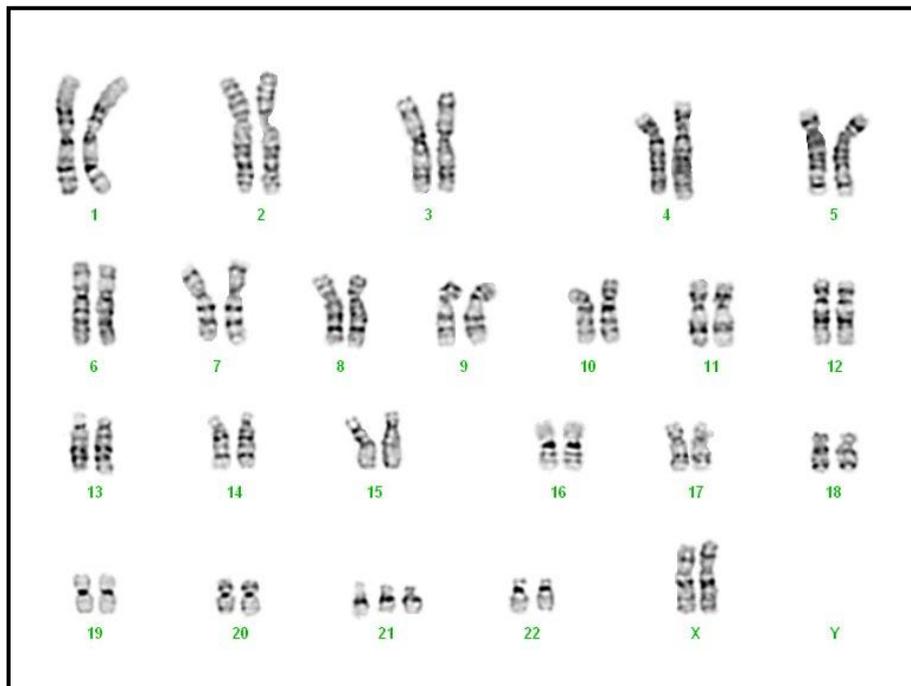
# Chapitre II

## Les anomalies chromosomique de nombres

## I. Trisomie 21 :

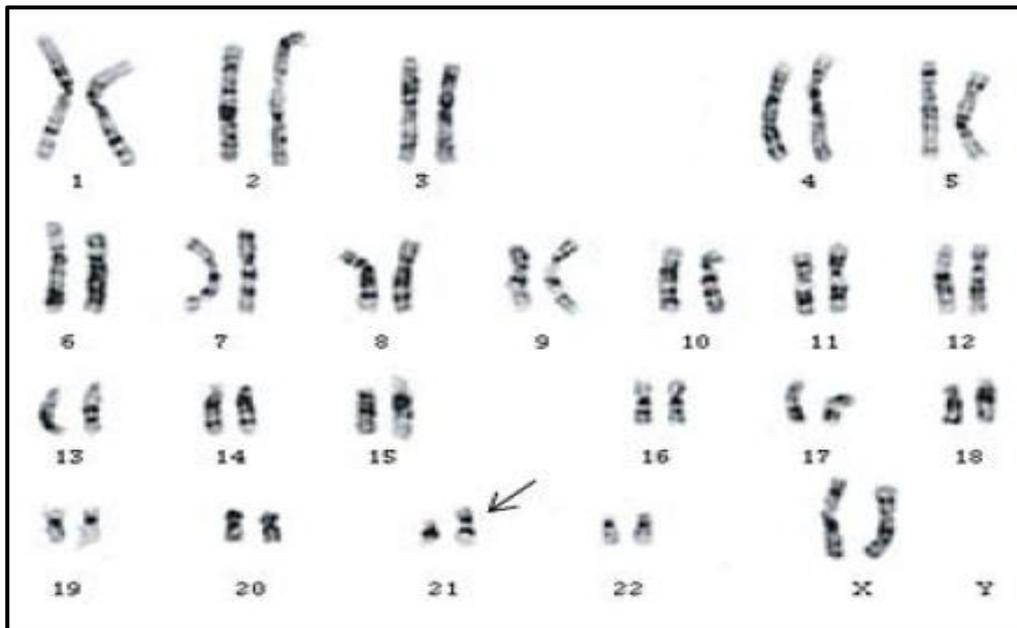
La trisomie 21 ou syndrome de Down, aussi connue sous le terme de « mongolisme » est la première cause génétique de retard mental, le phénotype caractéristique a été décrit dès 1866 par *John Longdon Down*. L'étiologie du syndrome de Down fut découverte en 1959 par *Jérome Lejeune* en France et *Patricia Jacobs* en Grande-Bretagne.

Plus de 95% des trisomies 21 sont libres (ex : 47,XY +21) et résultent de la mal ségrégation d'un chromosome 21 (**figure 05**). Dans près de 90% des cas, l'erreur survient chez la mère, préférentiellement lors de la première division de la méiose, de laquelle résulte la formation d'un embryon portant de façon homogène 3 exemplaires de chromosomes 21, et 2 à 3% des cas présentent une trisomie en mosaïque (**Rotten et al., 2005**).



**Figure 05 :** Caryotype d'une trisomie 21 chez une fille (47,XX, +21)  
(**Alao et al., 2010**).

Environ 5% des sujets atteints portent des remaniements chromosomiques qui sont soit hérités d'un parent, soit apparus *de novo*. Généralement, le chromosome 21 surnuméraire est impliqué dans une translocation Robertsonienne déséquilibrée (**figure 06**). Dans de rare cas, le phénotype trisomique résulte d'une trisomie partielle, qui est due à une translocation réciproque déséquilibrée ou à une duplication segmentaire du chromosome 21 (**tableau IV**) (**Rotten et al., 2005**).



**Figure 06 :** Caryotype en bande G d’une trisomie 21 par translocation Robertsonienne chez une fille (46,XX, der(21;21)(q10;q10),+21) (GTG) (Alao *et al.*, 2010).

**Tableau VI :** Les anomalies chromosomiques rencontrées dans le syndrome de Down (Daniel Rotten *et al.*, 2005).

≥ 95% Trisomie 21 libre (Mal-ségrégation méiotique d’un chromosome 21)		5% Remaniement chromosomique (hétéro ou <i>de novo</i> )	
90% Trisomie homogène  (anomalie de la première division méiotique)	2 à 3% Mosaïque  (erreur de ségrégation post-méiotique ou perte post-zygotique d’un chromosome 21)	Translocation Robertsonienne déséquilibrée  (fusion par leur centromère de 2 chromosomes acrocentriques)	Trisomie partielle secondaire a une translocation réciproque déséquilibrée ou à une duplication segmentaire du chromosome 21

**1. Épidémiologie :**

La fréquence à la naissance est de 1/700 à 1/800 avec un sexe ratio de 3 garçons pour 2 filles. Aucune variation géographique, interethnique ou saisonnière n'est observée (Sanlaville, 2003).

**1.1- En Europe :**

La proportion des cas de trisomie 21 diagnostiqués *in utero* et les grossesses interrompues varie de 0% en Pologne à 73,1% en France pour la période de 1990 à 2009 (Belmokhtar, 2014).

### 1.2- En Amérique :

En Californie, une étude a montré une prévalence de 11,5 pour 10 000 naissances vivantes. En Amérique du sud, la prévalence de trisomie 21 est de 15 pour 10 000 en Chili dans la période de 1990 à 2001. Une autre étude a signalé l'augmentation de cette prévalence dans le même pays et atteint 29,6 pour 10 000 naissances vivantes (**Belmokhtar, 2014**).

### 1.3- En Afrique :

Dans certains pays, comme le Benin, le Nigeria, l'Afrique du sud, l'Égypte, la Tunisie, l'Algérie et le Maroc, des données épidémiologies nationales commencent à apparaître grâce à des recherches significatives qui ont été effectués.

Au Benin, pour une population de 8 000 000 d'habitants, le nombre attendu d'enfants porteurs de trisomie 21 devrait avoisiner 500.

Au Nigeria, l'incidence de la trisomie 21 est de 1,16 pour 1 000 pour un échantillonnage de 25 025 personnes.

En Afrique du sud, cette valeur varie selon les auteurs : **Kromberg et al (1992)** notent une incidence de 1,67 pour 1000. **Deplort et al (1995)** relèvent 1,33 pour 1000, tandis que pour **Venter et al (1995)**, l'incidence est de 1,09 pour 1000.

En Tunisie, la prévalence totale de la trisomie 21 a été estimée à 0,98 pour 1000 grossesses (**Belmokhtar, 2014**).

### 1.4- En Algérie :

Selon l'association nationale des enfants trisomiques en Algérie, le nombre d'enfants atteints de la trisomie 21 est de 80 000. Cette même source indique que parmi les enfants qui naissent chaque jour, au moins 3 cas présentent les symptômes de trisomie 21 (**ANET, 2012**).

Dans de nombreux pays qui autorisent l'Interruption Médicale de Grossesse (IMG), le recours au dépistage systématique des femmes à risque a conduit à une réduction considérable du nombre de naissance de trisomiques 21 vivants (**Rotten et al., 2005**).

## 2. Les facteurs de risques :

### 2.1- L'âge maternel :

Le facteur principal de l'apparition d'une trisomie 21 c'est l'âge maternel, et non paternel. Le mécanisme qui explique cet effet reste largement inconnu. La plupart des recherches se sont concentrées sur divers aspects de la fonction ovarienne, tels que, les modifications des composants ovocytaires, les changements du pool d'ovocytes et les modifications ovariennes observées en fonction de l'âge. Le risque d'avoir un enfant trisomique suit une courbe exponentielle, l'incidence de la trisomie augmente en raison de l'accroissement de l'âge maternel (**Belmokhtar, 2014**), comme le montre le tableau ci-après.

**Tableau VII : Risque de mettre au monde un enfant trisomique selon l'âge maternel (Rotten *et al.*, 2005).**

Âge maternel	Risque
20	1/1200
30	1/700
35	1/350
38	1/250
40	1/100
Plus de 45	5/100

### 2.2- La consanguinité :

Le risque de malformations congénitales est présent deux fois plus chez un couple consanguin que dans la population générale qui est de 2%. En ce qui concerne la trisomie 21, son association avec la consanguinité n'a pas été établie de façon convaincante (**Belmokhtar, 2014**).

### 2.3- Descendance des parents atteints de trisomie 21 :

Les hommes atteints de trisomie 21 libre et homogène sont stériles, Quant aux femmes, elles sont pour la plupart fertiles, elles peuvent donner naissance aussi bien à des enfants atteints de trisomie 21 qu'à des enfants non atteints. Dans une série de 25 enfants nés de mères trisomiques 21, 10 étaient atteints et 15 avaient un caryotype normal (**Belmokhtar, 2014**).

### 2.4- Environnement :

Plusieurs facteurs environnementaux sont impliqués dans l'apparition de trisomies 21, on note :

- **Une irradiation parentale** : les radiations sont susceptibles de provoquer une non disjonction chromosomique, ce qui fait augmenter le risque d'avoir un enfant trisomique.

- **La prise des contraceptifs oraux** : le risque d'avoir un enfant trisomique 21 est intensifié de 2,8 fois lorsque la fécondation a lieu alors que la mère prend encore la pilule.
- **Le tabagisme** : une étude de cas-témoins récente a montré une association entre tabagisme actif et trisomie 21 résultant d'une erreur lors de la deuxième division méiotique (**Belmokhtar, 2014**).

### 3. Aspect clinique de la trisomie 21 :

Le phénotype de la trisomie 21 s'exprime à différents niveaux : au niveau physique par un syndrome dysmorphique, au niveau cognitif par une déficience mentale, et au niveau viscéral par des malformations. Néanmoins, la prévalence et la sévérité de ces symptômes sont très variables selon les individus.

#### 3.1- Les anomalies morphologiques :

Plusieurs anomalies morphologiques sont constatées chez les trisomiques : on note une hypotonie, un petit périmètre crânien (microcéphalie), un cou court avec un excès de peau, une nuque aplatie (brachycéphalie), un visage rond, un petit nez retroussé, des yeux trop écartés (hypertélorisme), des oreilles petites et rondes. Les mains et les pieds sont courts et trapus ainsi que des plis palmaires transverses (**Belmokhtar, 2014 ; Arumugam et al., 2016**).

#### 3.2- Le retard mental :

Les trisomiques se caractérisent par des capacités réduites en apprentissage, en mémoire et en langage ce qui déséquilibre leurs fonctionnements intellectuels. Le quotient intellectuel est variable, allant de modérément (35 à 50) à sévèrement retardé.

Le quotient intellectuel décroît au cours de la vie adulte chez les porteurs de la trisomie contrairement à la population générale, ceci peut être due à un vieillissement accéléré où à la forte prévalence de survenue de la maladie Alzheimer dans cette population (**Belmokhtar, 2014 ; Arumugam et al., 2016**).

#### 3.3- Pathologies fréquemment rencontrées :

Le syndrome de Down provoque l'apparition de plusieurs pathologies qui sont le plus souvent secondaires à l'hypotonie. En effet, la fréquence de ces pathologies est variable d'un patient à un autre, comme c'est illustré dans le tableau ci-après (**tableau VIII**).

**Tableau VIII :** Fréquence des problèmes médicaux associés au syndrome de Down.  
(Belmokhtar, 2014).

Signes cliniques	Fréquences (%)	Références
Problèmes auditifs	38 à 78	Roizen et Patterson, 2003
Problèmes ophtalmologiques	38 à 80	Stephan <i>et al.</i> , 2007
Syndromes des apnées du sommeil	50 à 75	Bull <i>et al.</i> , 2011
Anomalies cardiaques	44 à 58	Weijerman <i>et al.</i> , 2010
Éruption dentaire retardé	23	Bull <i>et al.</i> , 2011
Troubles gastro-intestinales	04 à 10	Freeman <i>et al.</i> , 2009
Maladie de la thyroïde	28 à 40	Unachak <i>et al.</i> , 2008
Obésité	30 à 35	Van Wouwe <i>et al.</i> , 2001
<b>Problèmes hématologiques</b>		
Anémie	03	Bull <i>et al.</i> , 2011
Déficiences en fer	10	Bull <i>et al.</i> , 2011
Syndromes myéloprolifératifs transitoires	10	Zwaan <i>et al.</i> , 2011
Leucémie	01	Bull <i>et al.</i> , 2011
Maladie cœliaque	05 à 07	Wouters <i>et al.</i> , 2009
Problèmes dermatologiques	1,9 à 39,2	Madan <i>et al.</i> , 2006
Autisme	01	Bull <i>et al.</i> , 2011

### 3.4- Compétences et interactions sociales :

Les enfants trisomiques ne présentent que peu de problèmes comportementaux spécifiques. Les adolescents et les adultes peuvent être anxieux, introvertis, solitaires et passifs. Ils ont des difficultés à s'exprimer et à communiquer verbalement ce qui engendre un retrait de la société. C'est pour cela que 1/3 des adultes trisomiques présentent des signes de dépression. La majorité des adultes vivent de manière autonome, et peuvent avoir une vie semi-indépendante. Par contre, ils ne sont pas capables de se déplacer seuls en dehors du périmètre familial, gérer leur argent ou réagir à des situations inhabituelles (Arumugam *et al.*, 2016).

### 3.5- Espérance de vie :

L'espérance de vie des trisomiques a largement augmenté durant les trente dernières années. Les malformations et les infections étaient la cause de plus de 50% des mortalités avant l'âge de 5 ans. De nos jours, moins de 10% des trisomiques décèdent dans la petite enfance. L'âge moyen a été estimé récemment à 50 ans aux États-Unis. Les étiologies les plus communes de décès sont : l'Alzheimer, les maladies cardiovasculaires et endocriniennes (Rotten *et al.*, 2005).

4. Aspect Génétique :

Le chromosome 21 ou *HSA21* (pour Homo Sapiens 21) est un petit chromosome acrocentrique représentant environ 1% du génome et dont la séquence quasi complète a été publiée en l'an 2000. La carte physique du bras long (21q) a été établie par l'alignement des gènes d'une collection de 518 clones bactériens, sa taille totale est de 48.13 Mb. Près de 680 167 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) sont dénombrés. La séquence du bras court (21p), estimée entre 5 et 15 Mb, présente de nombreux éléments répétitifs avec un fort polymorphisme dans le nombre de répétitions, ce qui l'a rendu difficile à séquencer (**Belmokhtar, 2014**).

Selon plusieurs études, le nombre des gènes du chromosome 21 est de 225 gènes, dont plus 8 nouveaux gènes depuis l'an 2000, 150 pseudo-gènes et un nombre important de petits ARN non codants. On estime aujourd'hui à près de 271 à 386 gènes codants pour des protéines situées sur le bras long du chromosome 21 (**Belmokhtar, 2014**). Deux grandes hypothèses ont été posées concernant l'origine du syndrome de Down :

- **Hypothèse de la région critique du syndrome de Down :** le fait de la présence du chromosome 21 en 3 copies au lieu de 2, cause l'augmentation de 50% de l'expression de ces gènes, ce qui provoque automatiquement l'apparition de chacun des signes cliniques de la trisomie 21. Ces gènes se situent dans une région bien précise du chromosome 21 qu'on appelle DSCR pour Down Syndrome Critical Region. Cette région s'étend sur environ 5 Mb, entre les bandes 21q21.1 à 21q22.3 (**figure 07**) (**Belmokhtar, 2014**).

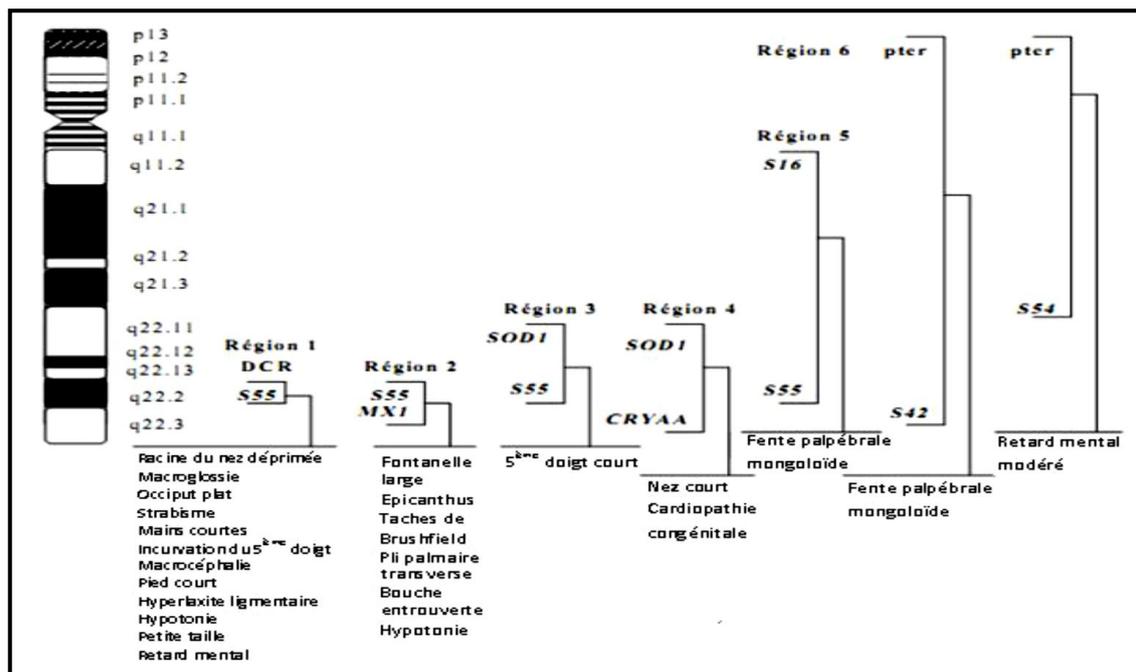


Figure 07 : Cartographie moléculaire de *HSA21*, pour chaque phénotype (**Belmokhtar, 2014**).

- **Hypothèse de l'instabilité du développement :** cette deuxième hypothèse est celle d'un dérèglement global du développement, non spécifique, lié au déséquilibre de l'ensemble des gènes du chromosome 21. Cette hypothèse de rupture d'homéostasie est en accord avec le fait que de nombreuses manifestations cliniques de la trisomie 21 se rencontrent également dans d'autres anomalies chromosomiques ou chez des sujets dont le caryotype est normal. Elle permet également d'expliquer la grande variabilité phénotypique observée entre les patients (**Belmokhtar, 2014**).
- **Nouvelles hypothèses :** plusieurs d'autres hypothèses, plus récentes, ont été proposées. La surexpression des gènes est susceptible d'être impliqués dans les phénotypes du syndrome de Down, tandis que les gènes à expression variable pourraient expliquer les variations phénotypiques observées chez les patients. Aussi, il a été constaté que la sévérité des phénotypes des trisomies est corrélée avec la densité des gènes dans la région triplée. L'utilisation de la technique CGH array (Comparative Genomic Hybridization array) a permis de comparer les séquences d'ADN génomiques de plusieurs individus (**Arumugam et al., 2016**).

## 5. Dépistage et diagnostic de la trisomie 21 :

### 5.1- Le dépistage :

Le dépistage de la trisomie 21 est basé sur trois critères : en premier lieu, l'âge maternel, ensuite, le dosage des marqueurs sériques maternels et enfin le dépistage échographique. Chez les femmes âgées de plus de 35 ans, le taux de marqueurs sériques est analysé. Durant le premier trimestre de grossesse, le taux de la protéine PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A) est significativement abaissé, et au cours du deuxième trimestre, un taux de  $\beta$ -HCG supérieur aux normes, et des taux de  $\alpha$ -foetoprotéine et d'oestriol inférieurs aux normes, sont des signes d'alerte qui indiquent que la femme porte probablement un fœtus trisomique et un Diagnostic Pré-Natal (DPN) est proposé. De plus, des signes observés lors de l'échographie aident à détecter un fœtus trisomique tel que : les malformations majeurs (canal atrio-ventriculaire et atrésie duodénale), la longueur fémorale et l'épaisseur de la nuque (**Rotten et al., 2005**).

### 5.2- Le diagnostic :

Tout couple confronté à une suspicion d'anomalie fœtale grave devrait avoir la possibilité de procéder à des examens prénataux pour confirmer la présence ou non de l'anomalie. Malheureusement, l'accès au DPN reste très limité dans de nombreux pays en voie de développement (**Rotten et al., 2005**).

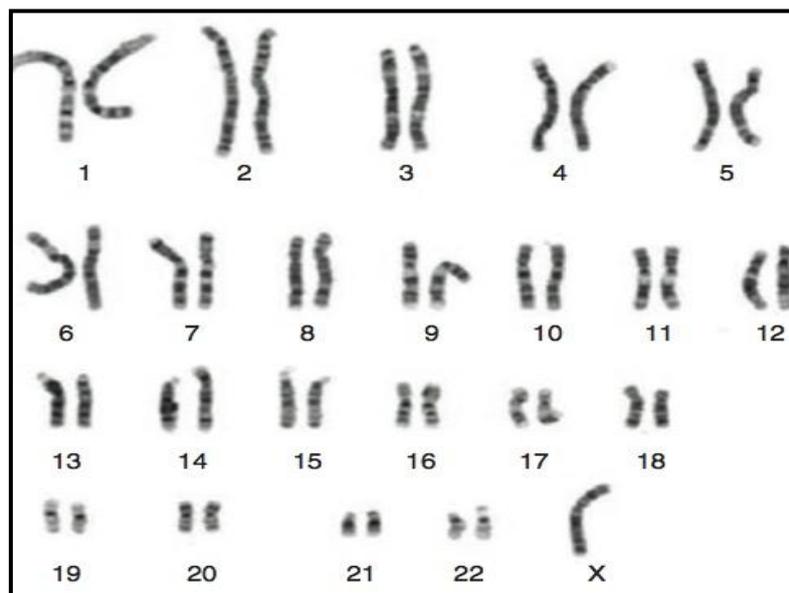
Le DPN de la trisomie nécessite l'accès à un tissu fœtal et permet l'établissement d'un caryotype obtenu à partir d'une amniocentèse (la ponction de liquide amniotique où baignent des cellules fœtales, entre 14 et 16<sup>ème</sup> semaine de la grossesse), d'une choriocentèse (consiste à prélever des fragments de tissu chorionique placentaire pour obtenir des cellules viables) ou d'une cordocentèse (prélèvement percutané de sang ombilical). Toutes ces procédures comportent un risque de mort fœtale : 0,5% pour l'amniocentèse, 2 à 5% pour la choriocentèse ou la cordocentèse. Il faut donc savoir exactement ce que l'on cherche et disposer d'examen biologiques capables d'en faire la preuve (**Rotten et al., 2005**).

## 6. Conseil génétique :

Un conseil génétique est proposé aux parents d'un enfant trisomique, dans le but de les informer sur l'origine de l'affection, son pronostic et le risque de récurrence lors des prochaines grossesses. Après la naissance d'un enfant porteur d'une trisomie 21 libre ou par translocation *de novo*, le risque de récurrence est de 1 à 2%. Pour les trisomies 21 nés d'un parent porteur d'une translocation équilibré, le risque est de 3 à 5% lorsque le père est transloqué, et de 10 à 15% lorsque c'est la mère qui porte le remaniement (**Rotten et al., 2005**).

## II. Le syndrome de Turner :

Le syndrome de Turner est une affection génétique rare caractérisée par une monosomie partielle ou totale au niveau de la paire de chromosomes sexuels (caryotype XO) (**figure 08**). Le phénotype est presque toujours féminin.



**Figure 08** : Caryotype d'une femme atteinte du syndrome de Turner (45,XO) (**Saenger et Bondy, 2014**).

Dans le cas où toutes les cellules sont concernées par l'absence du chromosome X le caryotype est dit 45,XO, il représente environ 50% des cas. Dans le cas où le syndrome de Turner est en mosaïque, on retrouve à la fois des cellules 45,XO et des cellules à 46,XX où des cellules 46,XY et des cellules 45,XO. Le phénotype est le plus souvent féminin et dans de très rares cas peut donner un phénotype masculin (Levitsky *et al.*, 2015 ; Larbi, 2016).

### 1. Épidémiologie :

L'épidémiologie du syndrome de Turner n'est pas très connue. La prévalence est de 1/2500 nouveaux nés de sexe féminin. Durant la grossesse, les embryons atteints du syndrome de Turner représentent 10 à 20% des avortements spontanés précoces. Uniquement 2% des fœtus atteints arrivent à terme. Le syndrome touche annuellement près de 10 000 femmes en France (Larbi, 2016).

### 2. Aspect clinique :

Les personnes atteintes du syndrome de Turner ne présentent pas toutes les mêmes manifestations. Une petite taille dans l'enfance et une infertilité à l'âge adulte sont les principales marques du syndrome.

#### 2.1- Avant la naissance :

Le syndrome de Turner peut se manifester par un œdème du cou identifiable à l'échographie, parfois même par un œdème généralisé. Dans ce cas, il est fort possible que la grossesse n'arrive pas à terme. Dans d'autres cas, il y'a une malformation du cœur ou des reins, ou une petite taille visible à l'échographie (Levitsky *et al.*, 2015).

#### 2.2- À la naissance :

On note plusieurs anomalies morphologiques : une taille légèrement plus petite que la moyenne, un gonflement (œdème) du dos, des mains et des pieds, des ongles courbés vers le haut de façon caractéristique, un cou d'aspect palmé ainsi qu'une malformation cardiaque sévère ou un rétrécissement sévère de l'aorte (Levitsky *et al.*, 2015).

#### 2.3- À partir de l'enfance :

L'intelligence est habituellement moyenne ou au-dessous de la moyenne, les patientes ont souvent une déficience de la perception spatiale, de l'organisation perceptuelle motrice ou de l'exécution motrice fine. La petite taille, également constatée dans 98% des cas, est de l'ordre de 145 cm à l'âge adulte. D'autres signes sont observés :

- **L'absence de développement de la puberté** : elle se manifeste en général par l'absence de développement des seins et des règles causées par une dysgénésie ovarienne. L'utérus est normal mais reste infantile. Dans environ 25% des cas, il y a un début de développement des seins. Des menstruations spontanées peuvent apparaître dans environ 15% des cas et s'arrêtent en général rapidement.
- **Les os** : la déminéralisation de l'os (ostéoporose) favorise les fractures.
- **Le système endocrinien** : le risque de diabète non insulino-dépendant est deux fois plus important que dans la population générale. À ce risque s'ajoute un mauvais fonctionnement de la glande thyroïdienne
- **Les oreilles** : les otites à répétition sont fréquentes dans l'enfance et doivent être prises en charge.
- **Les yeux** : le risque de strabisme est augmenté
- **Pathologies psychiatriques** : associées à des altérations du développement de plusieurs systèmes physiologiques incluant le cerveau. Elles jouent un rôle important dans plusieurs processus : cognitif, comportement social, état affectif de la personne (**Larbi, 2016**).

### 3. Aspect génétique:

Le phénotype des personnes atteintes du syndrome de Turner résulte de l'absence d'un chromosome sexuel ou d'une haplo insuffisance de gènes échappant au mécanisme de l'inactivation de l'X. L'analyse de différents phénotypes, a permis de préciser des zones du chromosomes X impliquées notamment dans la taille et la fonction ovarienne. La petite taille des Turnériennes est le résultat de la perte de la partie distale de l'X, ainsi que des anomalies squelettiques liées à l'haplo insuffisance du gène *SHOX* située dans la région pseudo autosomale de l'X (Xp11-12) et de l'Y (Yp11). Le gène *SHOX*, n'est probablement pas le seul gène dont l'haplo insuffisance entraîne une petite taille, l'aneuploïdie elle-même peut en être responsable. De plus, les patientes ayant une large délétion du bras long de l'X présentent une taille réduite de 10 cm par rapport à la taille cible. Le maintien de la fonction ovarienne est lié à l'existence de gènes situés sur le bras long du chromosome X, Xq26 (*POF1*) et Xq13-21 (*POF2*).

En cas de délétion proximale des gènes situés sur Xp, on observe une puberté spontanée, avec possibilité de grossesse et une ménopause précoce. Dans le cas d'une délétion distale du bras court il peut y'avoir une fonction ovarienne normale. Le lymphœdème congénital serait lié à la région Xp11,4. Les malformations cardiaques et la coarctation de l'aorte sont plus fréquentes en cas de monosomie X. La délétion du gène *SRY* (Sex-determining Region of Y chromosom) sur le bras court du chromosome Y peut entraîner le même phénotype observé chez la Turnérienne.

Environ 7 à 12% des syndromes de Turner ont une mosaïque avec le matériel du chromosome Y. La présence des gènes du chromosome Y expose les patientes à un risque de gonadoblastome estimé entre 7 et 30%. La région critique pour le développement du gonadoblastome semble être localisée à proximité du centromère du chromosome Y. Enfin le centre de l'inactivation de l'X se situe en Xq11, 2 (figure 09) (Levitsky *et al.*, 2015).

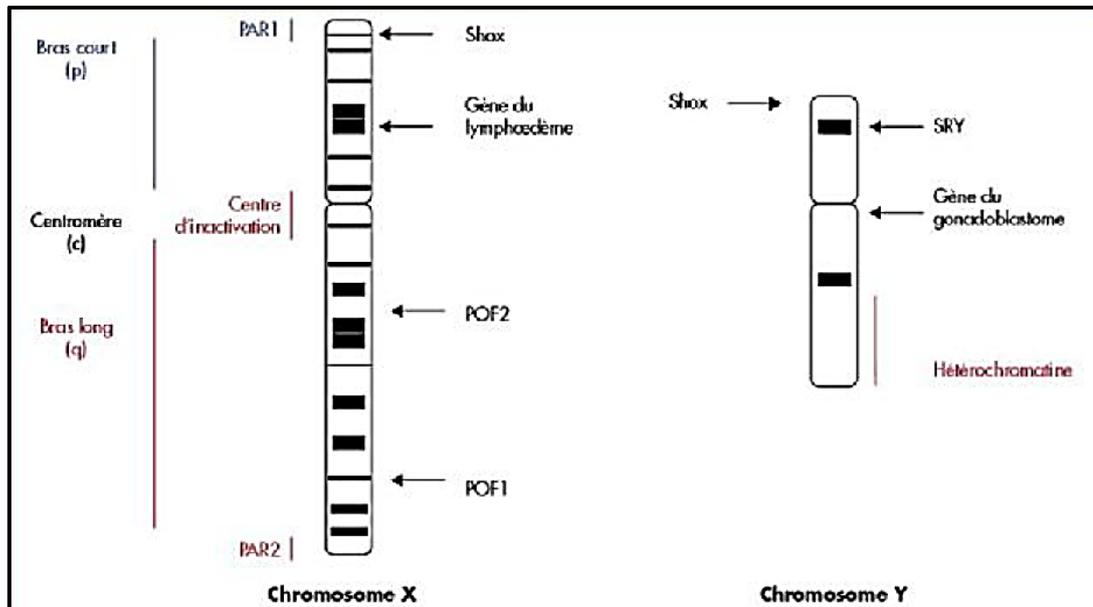


Figure 09 : Les gènes des chromosomes X et Y (Larbi, 2016).

#### 4. Le diagnostic :

##### 4.1- Le diagnostic anténatal :

- **L'échographie** : cet examen peut être pratiqué entre la 15 et la 20<sup>ème</sup> semaines d'aménorrhées, permettant de détecter les anomalies citées précédemment (petite taille, un œdème ou une malformation des reins ou du cœur). La diminution de la longueur des fémurs et les malformations cardiovasculaires comme l'hypoplasie de l'arc aortique, sont des signes qui peuvent aussi faire penser à un diagnostic du syndrome de Turner.
- **Amniocentèse** : cet examen permet le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales grâce à l'établissement du caryotype.

##### 4.2- Le diagnostic postnatal :

Le syndrome de Turner doit être suspecté chez le nourrisson de sexe féminin en présence d'un lymphœdème (mains et des pieds, dur et non inflammatoire), ainsi que des nævi cutanés, une basse implantation des cheveux avec distension de la peau du cou (Larbi, 2016).

La petite taille ou l'absence de puberté sont les principales circonstances de découverte de la pathologie dans l'enfance ou l'adolescence. Cependant, il se peut que ce syndrome soit méconnu chez une fille de petite taille qui ne présente aucune autre manifestation (Levitsky *et al.*, 2015).

### 5. Traitement :

Il existe des traitements médicamenteux qui visent à corriger les insuffisances hormonales et leurs conséquences principales qui sont le retard de croissance et l'insuffisance ovarienne.

- **Dès l'enfance :** le retard de croissance est traité par l'administration de l'hormone de croissance (GH, STH). Le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le squelette de la fille atteigne un stade qui correspond à celui d'un enfant de 14 ans.
- **À la puberté :** la jeune fille reçoit un traitement dit substitutif, d'abord pour induire la puberté, et ensuite par œstrogènes et progestérone qui doit être maintenu même à l'âge adulte. Dans un nombre minime de cas, lorsque du matériel du chromosome Y a été détecté au caryotype, les ovaires doivent être enlevés car il existe alors un risque de développement d'une tumeur.

### III- Le syndrome de Klinefelter :

Décrit pour la première fois en 1942 par *Harry F. Klinefelter*, le syndrome de Klinefelter est dû à une anomalie touchant les chromosomes sexuels, présentant une grande variabilité d'expression avec un signe caractéristique, l'infertilité. Seuls les garçons peuvent être atteints du syndrome de Klinefelter et sont donc porteurs d'un chromosome X surnuméraire. Le caryotype est le plus souvent 47,XXY (80%) (Bonomi *et al.*, 2017).

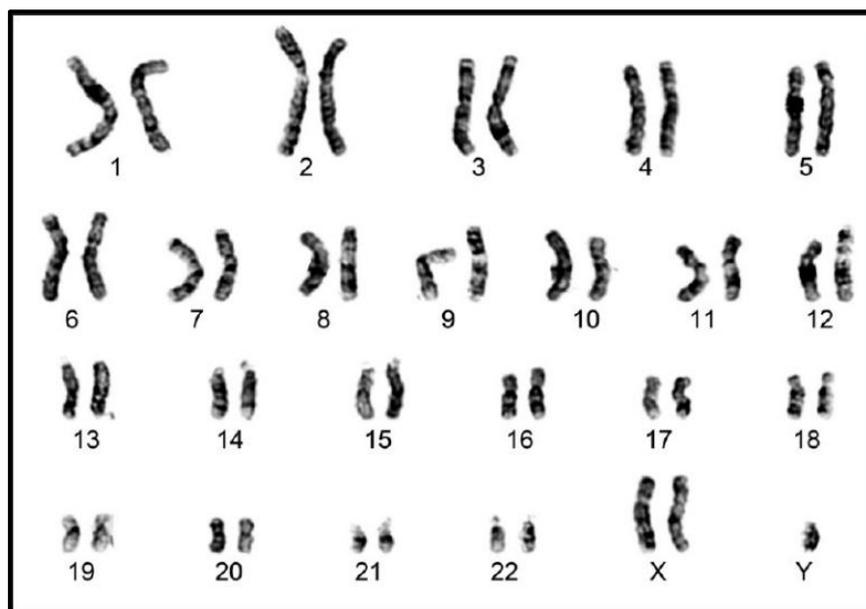


Figure 10 : Caryotype d'un patient Klinefelter (47,XXY) (Bonomi *et al.*, 2017).

Des mosaïques 46,XY/47,XXY, ou bien la présence de plus d'un chromosome X surnuméraire telles que : 48,XXYY, 48,XXXY ou 49,XXXXY sont possibles.

### 1- Épidémiologie :

C'est l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez les hommes, avec une incidence de 1/400 à 600 naissances masculines (**Kerlan et Bouvattier, 2015**). L'incidence du syndrome de Klinefelter est presque identique à celle de la trisomie 21 qui est estimé à 0,2%. Par contre, elle est trois fois supérieure à celle du syndrome de Turner. En effet, la prévalence du syndrome varie dans les études en fonction des populations concernées (**Chergui, 2017**).

- 0,78‰ à 1,1‰ en milieu militaire chez les jeunes conscrits,
- 1,2‰ à 2,1‰ : lors d'examens systématiques chez des nouveaux nés,
- 2,4 ‰ : en milieu psychiatrique. Ainsi, une étude cytogénétique chez 257 déficients mentaux des hôpitaux psychiatriques a montré 25 caryotypes pathologiques dont 3 cas de syndrome de Klinefelter,
- 15% : chez les sujets présentant une azoospermie (**El-Hussein, 2012**).

**Tableau IX : Estimations de l'incidence du SK dans le monde selon National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD) (2004).**

Région	Incidence (nombre des malades)
Amérique du Nord	161,287
Amérique du Sud	286,617
Europe	311,101
Asie	159,813
Afrique	219,926
Moyen- Orient	276,875

### 2- Les aspects cliniques :

- **Chez les nouveau-nés** : l'examen clinique est normal, un micro-pénis est rarement trouvé (**Kerlan et Bouvattier, 2015**).
- **Chez les nourrissons** : ne présentent pas de signes cliniques spécifiques.
- **Chez les enfants** : le volume testiculaire et les marqueurs biologiques sont normaux avant la puberté. Par contre, à cet âge, on constate des difficultés neurocognitives, qui touchent 36 à 59% des enfants avec un retard de la parole et parfois moteur, et des troubles de l'attention. La capacité cognitive est variable : chez certains des syndromes de Klinefelter le QI de 91, chez d'autres le QI est dans les normes (**El-Hussein, 2012 ; Kerlan et Bouvattier, 2015**).

- **Chez l'adolescent :** la taille augmente plus rapidement que chez les autres adolescents, devenant fréquemment supérieure à la normale. La puberté survient généralement à un âge normal qui se traduit par une augmentation légère du volume testiculaire. La sécrétion de l'hormone masculine, la testostérone, diminue chez les garçons porteurs du SK entraînant une atrophie des tubes séminifères qui est à l'origine des problèmes de fertilité. La testostérone est également impliquée dans l'acquisition des caractères sexuels secondaires (pilosité, musculature, voix...). Les taux d'hormones gonadotropes LH (Hormone Lutéinisante) et FSH (Hormone Folliculo-Stimulante), hormones produites par l'hypophyse, peuvent être plus élevées chez les porteurs du syndrome de Klinefelter. Une étude réalisée en France a rapporté que, quel que soit l'âge, il y'a présence de sperme testiculaire chez 12/21 des syndromes de Klinefelter. Une gynécomastie est présente chez la moitié des sujets. Elle est le plus souvent bilatérale et peut être asymétrique (El-Hussein, 2012 ; Kerlan et Bouvattier, 2015).

**Tableau X :** Anomalies présentes chez les patients atteints de syndrome de Klinefelter (Groth *et al.*, 2013).

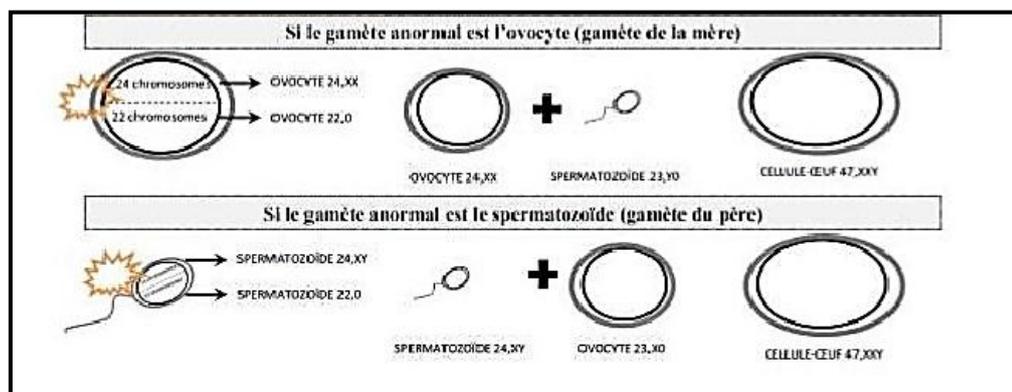
Anomalies	Fréquences (%)
Infertilité	91 à 99
Petits testicules (< 6ml)	> 95
Augmentation des gonadotrophines	> 95
Azoospermie	> 95
Difficultés d'apprentissage (enfants)	> 75
Diminution du taux de testostérone	63 à 85
Pilosité faciale faible	60 à 80
Pilosité pubienne faible	30 à 60
Gynécomastie (adolescents, adultes)	38 à 75
Retard de langage	40
Taille augmentée	30
Adiposité abdominale	50
Syndrome métabolique	46
Ostéopénie	05 à 40
Diabète de type 2	10 à 39
Cryptorchidie	27 à 37
Petite taille du pénis	10 à 25
Troubles psychiatriques	25
Malformations congénitales (fente palatine, hernie inguinale)	18
Ostéoporose	10
Cancer du sein	Augmentation du risque (50 fois)
Tumeur médiastinale	Augmentation du risque (500 fois)
Fractures	Augmentation du risque (2 à 40 fois)
Lupus érythémateux	Augmentation du risque (14 fois)

En général, les personnes atteintes du syndrome de Klinefelter ont de moins bonnes capacités verbales que les autres. Les difficultés les plus largement observées touchent le codage de l'information verbale, auditive, le traitement des données, la compréhension et la rapidité de traitement, la parole et la fluence verbale également. Les patients ayant un syndrome de Klinefelter sont particulièrement sujets à développer certaines maladies psychiatriques, comme la schizophrénie et les psychoses. Le taux de criminalité dans cette population est plus élevé mais peut être expliqué par leur mauvais statut socioéconomique (**Kerlan et Bouvattier, 2015**).

### 3- Aspect génétique :

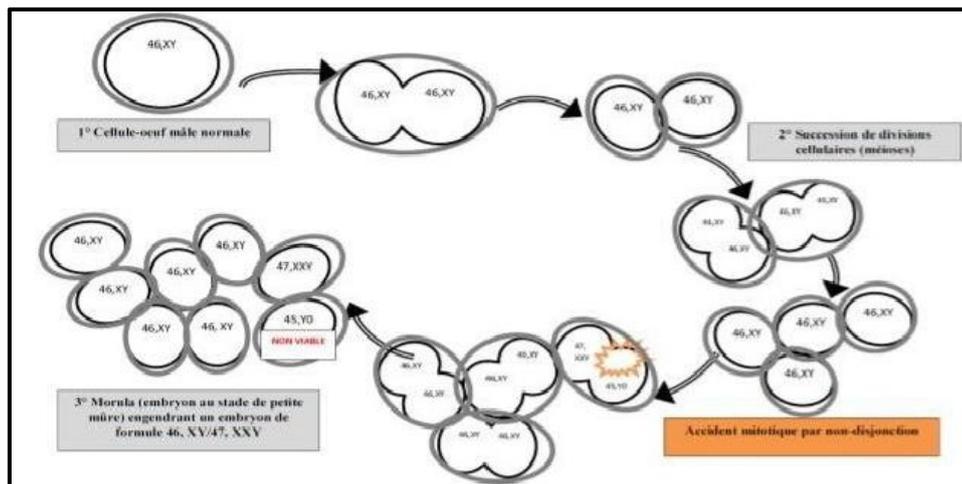
Les Klinefelteriens porteurs de la formule chromosomique 47,XXY sont de sexe masculin car le gène *SRY* est porté par le chromosome Y et est à l'origine de la différenciation de la gonade en testicules (sexe gonadique). La présence du gène *SHOX* en trois exemplaires aura pour cause l'augmentation exagérée de la taille. Selon certains auteurs, l'origine paternelle du chromosome X surnuméraire pourrait être la cause des troubles du développement neuro-psychomoteur présentés par certains patients (**Chergui, 2017**). Il existe deux grands types de formes génétiques, selon que l'intégralité ou une partie du patrimoine cellulaire de l'individu présente l'anomalie :

- **Avant la fécondation :** dans environ 90% des situations, la rencontre entre deux gamètes dont l'un avec X surnuméraire, en raison d'une non disjonction des chromosomes durant la méiose engendre une forme homogène (**Chergui, 2017**).



**Figure 11** : Mécanismes génétiques des formes homogènes (**De Braekeleer, 2006**).

- **Après la fécondation :** dans 10% des cas, elles résultent le plus souvent d'un accident dit " post-zygotiques ", consécutif à une non-disjonction chromosomique au cours d'une mitose suivant la fécondation et aboutissant à une forme en mosaïque. C'est-à-dire, lorsqu'une partie seulement des cellules diploïdes sont porteuses de l'anomalie, les autres étant le plus souvent génétiquement normales ou d'une autre formule génétique (**Yaakoubi, 2013 ; Chergui, 2017**).



**Figure 12 :** Mécanismes génétiques des formes « en mosaïque » (De Braekeleer, 2006).

#### 4- Le diagnostic :

Le diagnostic du syndrome Klinefelter est posé en pédiatrie dans 3 circonstances : en prénatal, lors d'une amniocentèse pratiquée pour des marqueurs sériques élevés, dans la petite enfance, et à la puberté devant un tableau clinique proche de celui des adultes Klinefelter. À l'âge adulte, une gynécomastie, la présence de petits testicules ou une infertilité sont les signes d'alerte. En effet, le syndrome de Klinefelter est retrouvé chez 11% des patients porteurs d'une azoospermie et chez 4% des hommes infertiles. Le diagnostic est posé grâce à un caryotype standard sur lymphocytes. Cependant, des méthodes d'investigations plus récentes, comme la FISH (Fluorescence *In Situ* Hybridation) peuvent être très utiles pour détecter des mosaïques par l'analyse de plusieurs noyaux en interphase. Les examens biologiques permettent aussi d'avoir une investigation rigoureuse : un spermogramme, qui montre l'azoospermie, et un dosage sanguin, montrant les taux élevés de FSH et de LH, et parfois d'œstradiol, ainsi qu'un fréquent déficit en testostérone libre (Yaakoubi, 2013 ; Chergui, 2017).

#### 5- Le traitement :

Le traitement substitutif peut être débuté dès le milieu de la puberté, ou quand les symptômes d'hypogonadisme apparaissent. Cependant, s'il est entamé dès le début de la puberté, il permet d'éviter l'apparition de la plupart des manifestations physiques et psychoaffectives. L'administration régulière de la Testostérone contribue au développement des caractéristiques masculines secondaires (pilosité, voix grave, développement de la musculature) et d'éviter le développement des glandes mammaires. De plus, ce traitement permet d'acquérir un bon capital osseux et ainsi prévenir l'ostéoporose (De Sanctis et Ciccone, 2010).

Une Assistance Médicale à la Procréation (AMP) est envisageable pour les problèmes d'infertilité. Si des spermatozoïdes sont retrouvés chez l'homme Klinefelter, le couple pourra alors pratiquer une FIV-ICSI (pour Fécondation *In Vitro* par Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïdes). Le recours à la chirurgie esthétique est une solution pour enlever les glandes mammaires (mastectomie) principalement si celles-ci sont une source de problèmes psychologiques. De même, si la petite taille des testicules est particulièrement un complexe, l'implantation de prothèses testiculaires peut également se faire (**De Sanctis et Ciccone, 2010**).

## 6- Conseil génétique :

L'âge des parents ne paraît pas jouer un rôle dans la détermination de cette anomalie, mais l'association à un âge maternel avancé est très fréquente. De plus, la présence d'une anomalie chromosomique parentale ou l'existence d'une trisomie 21 dans la famille augmente le risque d'avoir un enfant Klinefelter (**Chergui, 2017**).

L'annonce du diagnostic est délicate en conseil génétique, le syndrome de Klinefelter n'est pas considérée comme une maladie d'une gravité particulière par les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal en Europe. Le pourcentage d'IMG suite au diagnostic prénatal a diminué. Surtout qu'il ne s'agit pas d'un motif légal d'interruption médicale de grossesse selon la législation en France, car il n'y a pas de « forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic » (**Chergui, 2017**).

L'impact de l'annonce du diagnostic du syndrome de Klinefelter est influencé par les circonstances dans lesquelles les parents le reçoivent le diagnostic. L'annonce est toujours perçue comme une mauvaise nouvelle, un choc, voire une situation qui provoque une réaction de deuil. En apprenant que le syndrome de Klinefelter est une particularité génétique qui va impacter la vie de leur enfant pour le reste de sa vie, les parents décrivent de l'inquiétude, de la confusion, de la tristesse (**Yaakoubi, 2013 ; Kerlan et Bouvattier, 2015**).

# Partie pratique

# Patients et méthodes

Notre travail de recherche qui s'inscrit dans le cadre de la réalisation d'un mémoire de Master est divisé en deux volets :

- **Une étude statistique :** étalée sur une année, du 01 avril 2018 au 30 avril 2019, réalisée au niveau des structures de santé locales chargées de la prise en charge des retards mentaux d'origine génétique établie et ce afin de contribuer à l'évaluation de l'incidence et du profil épidémiologique de ces dysfonctionnements dans la région de Constantine. Par la suite, nous avons essayé d'évaluer l'étendue de l'utilisation des techniques de cytogénétique dans la prise en charge d'autres dysfonctionnements tels que les troubles de la fertilité masculine, et ce au niveau des cliniques de PMA de Constantine.
- **Une étude cytogénétique :** étalée sur une période de 3 mois, du 04 mars au 02 juin 2019, visant à l'apprentissage et l'application des techniques de cytogénétique pour l'établissement du caryotype sur des prélèvements sanguins issus de plusieurs centres de santé publique de la Wilaya de Constantine. Les patients en questions avaient diverses anomalies et dysfonctionnements qui constituent un motif de réalisation d'un caryotype à la recherche d'anomalies chromosomiques de nombre. L'analyse cytogénétique s'est faite au niveau de l'unité de cytogénétique du CRBt - Constantine.

#### **I- Étude statistique :**

- Effectuer une étude statistique au niveau de l'unité de cytogénétique du CHU Benbadis sur les cas orientés vers cette structure pour la réalisation du caryotype suite à une suspicion d'anomalie chromosomique de nombre.
- Effectuer une étude statistique au niveau de l'association Amel Trisomie 21 en se basant sur le nombre d'enfants scolarisés dans l'établissement pendant l'année 2018/2019.
- Effectuer une étude statistique au niveau de la clinique Ibn Rochd pour évaluer la proportion d'hommes atteints du syndrome de Klinefelter, consultant pour un problème de fertilité, pour la période d'avril 2018 à avril 2019.

#### **II- Étude cytogénétique :**

Notre travail de recherche a pour but de réaliser des cultures cellulaires à partir de prélèvements sanguins de patients atteints ou suspectés d'avoir une anomalie cytogénétique de nombre pouvant causer un retard mental (Trisomie 21, Syndrome de Turner, Klinefelter, etc...) pour ensuite procéder à la réalisation d'un caryotype en appliquant les techniques standards de cytogénétique en bande R.

**II.1. Patients :**

Les personnes incluses dans notre étude sont toute personne suspectée d’avoir un retard mental causé par une anomalie chromosomique de nombre. Après lecture et explication exhaustif, les parents des participants à cette étude, qui sont pour la plupart des mineurs, ont signé un consentement nous autorisant à l’utilisation des données cliniques, biologiques et génétiques de leurs enfants à des fins de recherche (**annexe 01**). Nous avons exclu de cette étude, tout enfant dont les parents ont refusé de participer à l’étude. Les 11 enfants pour lesquelles le caryotype a été réalisé sont répartis en fonction du lieu du recrutement comme suit :

**Tableau XI :** Composition de la cohorte pour l’étude cytogénétique

Hôpital Mansourah Constantine	Maternité de Sidi Mabrouk Constantine	Service de pédiatrie CHU Benbadis Constantine	Association Amel Trisomie 21 Constantine
02 garçons	02 garçons	04 filles 02 garçons	01 garçon

Les prélèvements sanguins sont recueillis dans des conditions stériles par ponction veineuse, dans des tubes de 4 ml contenant l’héparine de lithium ou l’héparine de sodium. Ces prélèvements ont été acheminés dans l’immédiat au CRBt pour la mise en culture cellulaire.

## II.2. Matériel et réactifs :

### II.2.1. Matériel :

- Tubes coniques de 15 ml (aliquotes du milieu de culture),
- Lames de microscope 26×76 mm (labbox<sup>®</sup>),
- Boîtes de rangement des lames,
- Micropipettes (20-200 µl),
- Pipettes de transfert en plastique,
- Hotte à flux laminaire (ALS- STERIL- HELIOS<sup>®</sup>),
- Hotte chimique (Shinsaeng<sup>®</sup>-model : SFH-2012 (UP)),
- Centrifugeuse à grande vitesse (SIGMA<sup>®</sup> 2-16 KL),
- Vortex (IKA<sup>®</sup>), (VELP<sup>®</sup>, WIZARD Advanced IR Vortex Mixer),
- Station cytogénétique motorisé (Leica<sup>®</sup> DM6000b) reliée à un ordinateur disposant d'un système de traitement d'image (logiciel Cytovision<sup>®</sup>),
- Étuve (Mettler<sup>®</sup>),
- Réfrigérateur à 4°C,
- Congélateur à -20°C,
- Bain marie (Mettler<sup>®</sup>),
- Becher en verre (20 ml, 25 ml, 100 ml, 600 ml et 1000 ml),
- Becher en plastique (50 ml, 100 ml et 400 ml),
- Pince,
- Cuve à coloration (Hellendahl<sup>®</sup>),
- Papier absorbant,
- Éprouvettes graduées en verre (250 ml, 500 ml),
- Bac en verre,
- Portoir pour tube,
- Pipette graduée 0,5 ml,
- Présentoir de lames,
- Gant nitrile non stérile (non poudré),
- Embouts à Pipette (ISOLAB<sup>®</sup> 200µl).

### II.2.2. Réactifs :

- PBMax : préparé 8 ml, conservé à -20 °C
- Thymidine (100 µl) : 0,6 g dans 100 ml de PBS (Phosphate Buffered Saline)
- PBS : 1 comprimé de PBS dans 200 ml d'eau bi-distillée (Sigma<sup>®</sup>),
- Eau distillée,
- Eau minérale,
- Eau bi-distillée,
- Acide acétique 100%,
- Éthanol pure 99-100°.
- Giemsa liquide Fluka<sup>®</sup>.
- Huile d'immersion,
- Sérum de Veau Fœtal (SVF) (1,5 ml),
- RPMI 1640 Medium avec L-glutamine et sodium bicarbonate (6,5 ml),
- Colchicine (60 µl) : 0,1 g dans 100 ml d'eau distillée,
- KCl : 5,6 g/l,
- Sodium phosphate monobasique di-hydraté ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) : 78 g de poudre de phosphate + 500 ml d'eau distillée
- Carnoy : 3V Éthanol +1V d'Acide acétique.
- Tampon de Gürr,
- Giemsa : 10 ml solution de Gürr + 5 ml de Giemsa + eau minérale.

### **II.3. Méthodologie :**

#### **II.3.1. Prélèvement :**

Tous nos prélèvements ont été réalisés par des infirmiers par ponction veineuse dans des conditions stériles et en utilisant des tubes héparinés au lithium ou au sodium.

#### **II.3.2. Mise en culture :**

- La mise en culture a été être réalisée avec du sang frais le jour même du prélèvement.
- Étiqueter les tubes du milieu de culture avec le numéro d'organisation.
- Travailler sous hotte à flux laminaire horizontale, ouvrir les tubes et éviter de passer les mains au-dessus des tubes.
- Mettre 10 gouttes de sang dans le milieu de culture PBMax.
- Fermer les tubes et les incuber horizontalement (légèrement inclinés) dans une étuve à 37°C pour une période de 72 heures.

#### **II.3.3. Synchronisation :**

- Ajouter 100 µl de Thymidine après 48h de mise en culture et les remettre en culture.

#### **II.3.4. Lavage :**

- Retirer les tubes de l'étuve,
- Procéder à la centrifugation des tubes à 1500 tours par minute (tpm) durant 5 minutes 30,
- Verser le surnageant, ajouter environs 1 ml de PBS (le PBS aide à enlever la thymidine),
- Vortexer pour bien mélanger,
- Mettre 10 ml de PBS (jusqu'à l'étiquette) et bien mélanger,
- Centrifuger une deuxième fois et procéder à un deuxième lavage « aspiration du surnageant, dilution au PBS, mélanger au vortex, rajouter du PBS et remettre à la centrifugeuse ».

#### **II.3.5. Remise en culture :**

- Après centrifugation rajouter 1,5 ml de RPMI et vortexer,
- Compléter avec 5 ml de RPMI et 1,5 ml de SVF.

### **II.3.6. Blocage en métaphase :**

- Après incubation de 5h à 5h30, sous haute à flux laminaire ajouter 60 µl de colchicine pure à l'aide d'une micropipette (20-200 µl) dans chaque tube, homogénéiser et remettre à l'étuve en position horizontale pendant 30 minutes.

### **II.3.7. Choc hypotonique et préfixation :**

- Centrifuger les tubes de culture à 1500 tpm pendant 5 minutes 30. Sous hotte chimique, verser le surnageant et ajouter 1 à 2 ml de KCl à la concentration de 5,6 g/l préchauffé à 37°C.
- Vortexer et compléter avec 10 ml de KCl,
- Homogénéiser par retournements puis incuber en position horizontale pendant 20 minutes.

### **II.3.8. Préfixation :**

- Procéder à la préparation du carnoy en mélangeant 3V d'éthanol avec 1V d'acide acétique,
- Ajouter 0,5 ml à 1 ml de carnoy et homogénéiser par retournements,
- Centrifuger les tubes de culture à 1500 tpm pendant 5 minutes 30, puis, sous la hotte, verser le surnageant.

### **II.3.9. Fixation :**

- Ajouter 1 à 2 ml de carnoy, vortexer et compléter avec du carnoy,
- Homogénéiser par retournements et fixer à température ambiante pendant 20 minutes,
- Centrifuger les tubes de culture à 1500 tpm pendant 5 minutes 30,
- Sous hotte chimique, verser le surnageant et refaire une de deuxième fixation : ajouter le carnoy, vortex, compléter jusqu'à 10 ml et on met au réfrigérateur à 4°C.

### **II.3.10. Étalement :**

- Préchauffer jusqu'à 86°C. Placer les lames dégraissées et les préchauffer en l'exposant à l'humidité du bain marie. Laisser tomber deux gouttes de culot à une certaine distance (~20 cm) de chaque lame, rincer au carnoy,
- Bien sécher les lames sur le bord du bain marie.

**NB :** Il faut savoir que les conditions atmosphériques (température, humidité, pression atmosphérique) influent sur la qualité des étalements.

### II.3.11. Coloration :

#### - Coloration sans dénaturation :

- Placer directement les lames séchées dans le Giemsa pendant 5 minutes,
- Sortir les lames et les rincer avec l'eau du robinet.

#### - Coloration avec dénaturation et (RHG) :

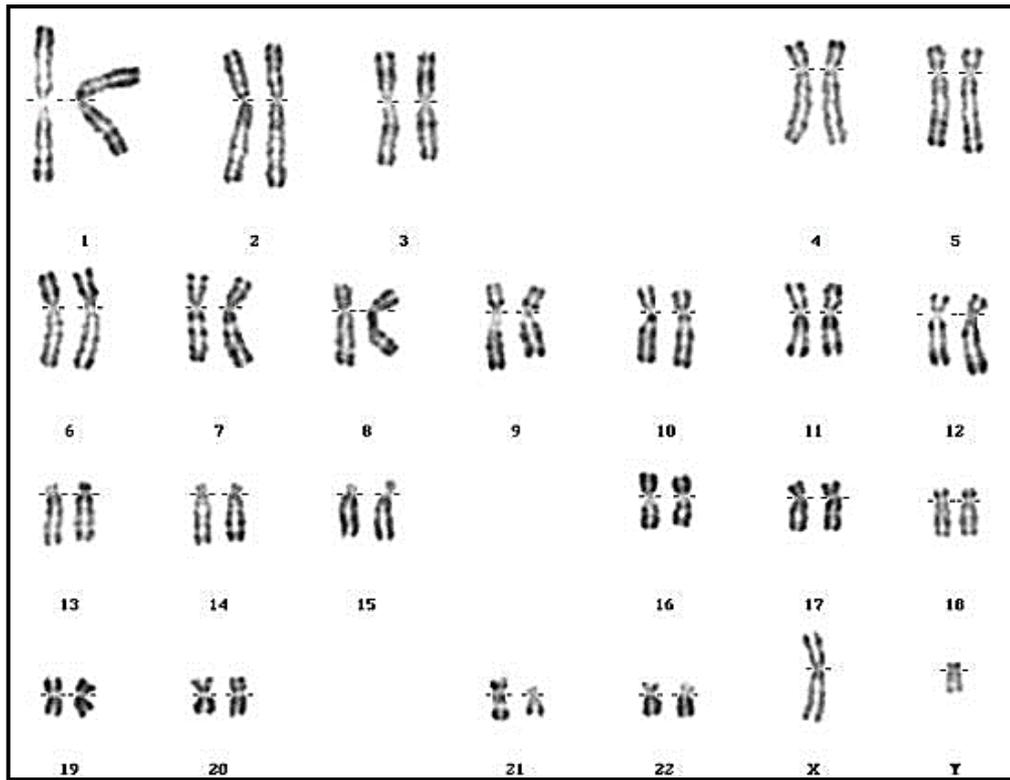
- Réhydrater les lames dans de l'eau distillée durant 5 min.
- Plonger les lames dans la solution phosphate ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4+2\text{H}_2\text{O}$ ) à 86°C pendant 14 minutes,
- Plonger les lames dans le Giemsa durant 5 minutes,
- Rincer les lames à l'eau du robinet.

### II.3.12. Observation des lames après coloration :

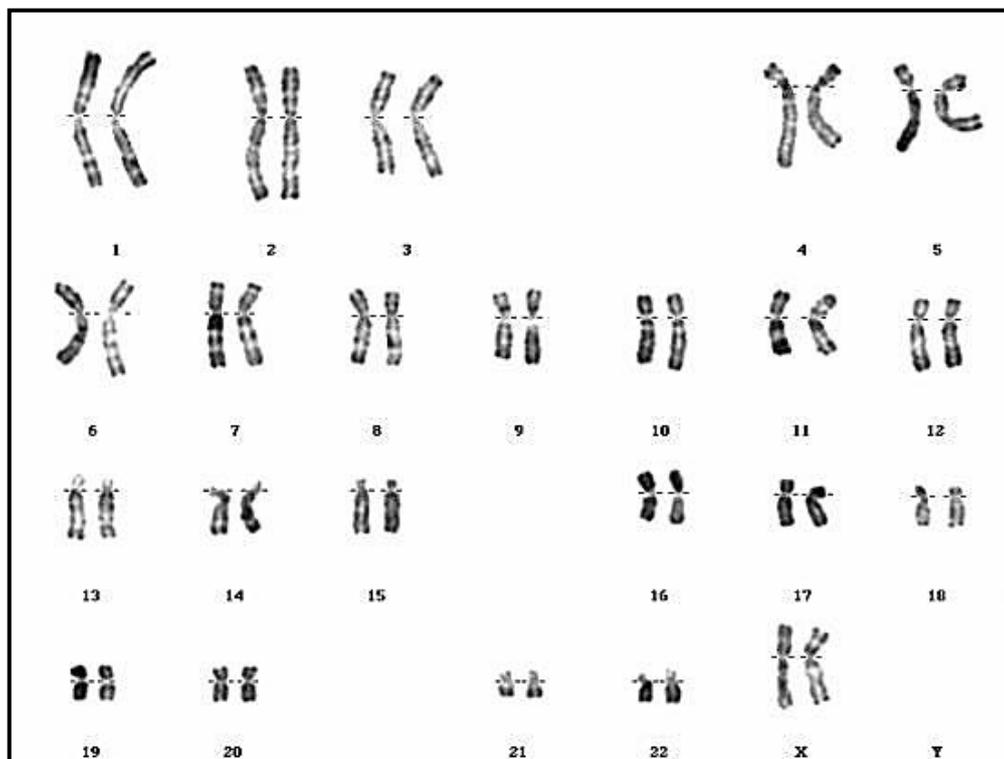
- Observer les lames sous microscope optique et traiter les captures avec le logiciel installé. Après avoir choisi les lames à colorer, elles sont ensuite observées et étudiées par la station cytogénétique motorisée relié à un ordinateur traitant les images par le logiciel : Cytovision®. On observe premièrement avec l'objectif (x10) puis, lorsqu'on repère une bonne mitose, on met une goutte d'huile d'immersion et on passe à l'objectif (x63) et après à l'objectif (x100).

### II.3.13. L'interprétation des résultats :

- La lecture des résultats et la prononciation sur la présence d'une éventuelle anomalie se fait par comparaison avec un caryotype de référence normal (**figures 13 et 14**).



**Figure 13 :** Caryotype normal d'un individu de sexe masculin (46, XY) (RHG)  
(Huret *et al.*, 2003)



**Figure 14 :** Caryotype normal d'un individu de sexe féminin (46, XX) (RHG)  
(Huret *et al.*, 2003).

**Résultats  
et  
discussion**

### I- Étude statistique :

Il est aujourd'hui largement admis, de par le monde, que les anomalies chromosomiques, de nombre ou de structure, sont une cause importante de mortalité et de morbidité chez l'humain. Même si la prescription du caryotype comme examen biologique reste limitée et correspond le plus souvent à un tableau clinique bien caractérisé, il doit également être demandé par les médecins cliniciens devant un ensemble de signes cliniques et/ou biologiques relativement peu spécifiques. En effet, depuis la découverte de la trisomie 21 en 1959, de nombreuses anomalies chromosomiques ont été identifiées dans différents contextes : syndromes malformatifs, déficience intellectuelle, fausses couches à répétitions, petite taille, tumeurs, etc. Parfois même, l'anomalie chromosomique est identifiée mais pas entièrement caractérisée (chromosomes marqueurs surnuméraires, anomalies complexes, anomalies apparemment équilibrées associées à un phénotype anormal).

Ce constat nous a amené à poser plusieurs questions auxquelles nous avons essayé d'apporter des éléments de réponse lors de notre travail de recherche :

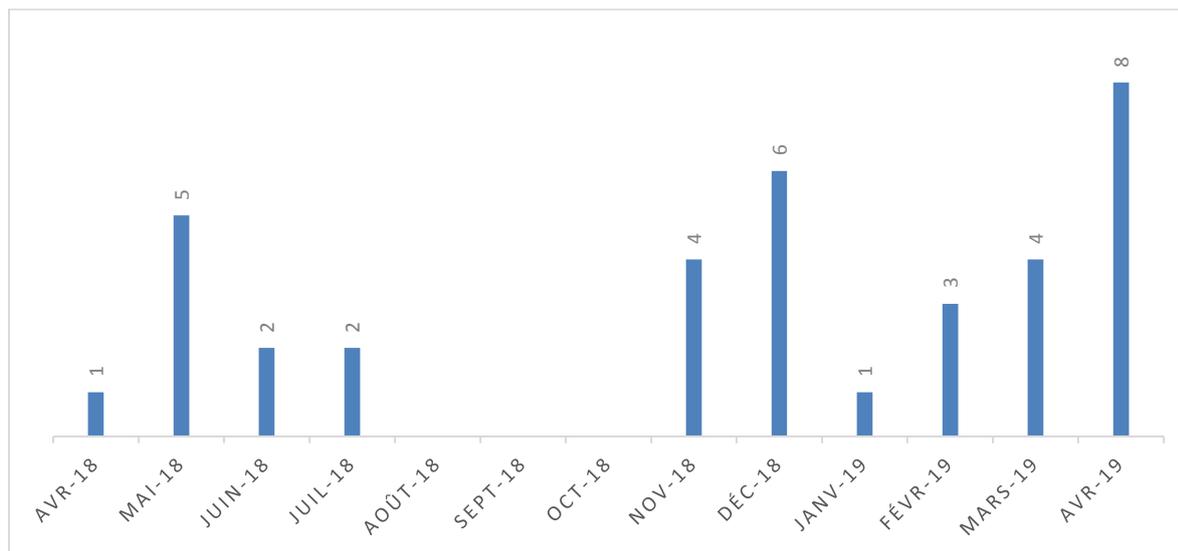
- Quel est l'étendu de l'utilisation des techniques de cytogénétique dans les structures de santé locales pour la détection et l'identification précise des diverses anomalies chromosomiques et des dysfonctionnements qui lui sont associés ?
- Quel est le profil clinique des patients adressés au CHU Benbadis pour réalisation du caryotype ?
- Quel est la fréquence des anomalies chromosomiques dans la région ?
- Quelle est la part réelle des anomalies chromosomiques dans l'étiologie des malformations congénitales, des retards mentaux et des troubles de la reproduction chez l'homme ?

Nos recherches ont été réalisées au niveau de plusieurs structures de santé de la région de Constantine :

- Unité de cytogénétique du CHU Benbadis - Constantine,
- Service de pédiatrie CHU Benbadis - Constantine,
- Hôpital Mansourah - Constantine,
- Maternité de Sidi Mabrouk - Constantine,
- Clinique de PMA Ibn Rochd,
- Association Amel Trisomie 21.

### 1- Unité de cytogénétique (CHUC) :

Au niveau de l'unité de cytogénétique (Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire) du CHU Benbadis Constantine, sur une période d'une année, allant d'avril 2018 à avril 2019 (**figure 15**), ont été orientés vers la réalisation du caryotype 36 cas. Ces cas sont répartis sur cette période comme suit :



**Figure 15** : Réception de demande de caryotype (unité de cytogénétique CHUC).

À notre connaissance, après une recherche bibliographique rigoureuse, aucune étude n'a été réalisée sur le nombre de patients orientés pour la réalisation du caryotype au niveau de la Wilaya de Constantine dans les années précédentes.

Durant cette période d'une année, 36 personnes ont bénéficié d'un examen cytogénétique constitutionnelle dans cette structure. Une légère hausse a été observée en 2019, cependant, en vue de la durée de cette étude et l'indisponibilité des données précises remontants aux années précédentes, cette tendance ne pourra pas être confirmée. L'explication probable de cette augmentation est la prise de conscience des médecins de l'importance de la cytogénétique comme élément d'aide au diagnostic, particulièrement devant des syndromes malformatifs cliniquement ambigus.

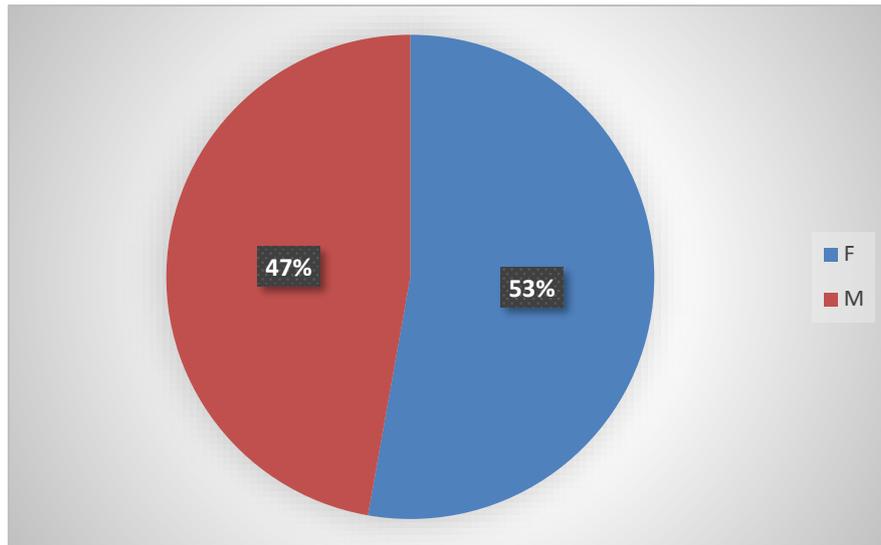
Le nombre d'habitants de la ville de Constantine a été évalué à 836 977 en 2018 par l'Office National des Statistique (ONS). Vue la fréquence des anomalies chromosomiques en pathologie humaine, le nombre de cas orientés vers la réalisation du caryotype au niveau de l'unité de cytogénétique du CHUC est très faible. De plus, il s'agit de la seule structure de santé de la ville qui met à la disposition des patients cette analyse, de façon systématique, pour toute demande émanant d'un médecin traitant.

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). Jusqu'à présent, près de 1000 syndromes chromosomiques contribuant à la morbidité et la mortalité humaine ont été signalés. 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% (**Fournié *et al.*, 2004**).

À Constantine, en 2018, toujours selon les données de l'ONS, le nombre de naissances vivantes est de 35 046, le nombre de mort-nés est de 464, le nombre de décès totaux de moins d'un an est de 1 001. En considérant ces chiffres, le recours des médecins à la cytogénétique, surtout en milieu néo-natal, est très limité. Aussi, à notre connaissance, aucun caryotype n'a été réalisé sur un produit d'avortement ou sur un enfant mort-né.

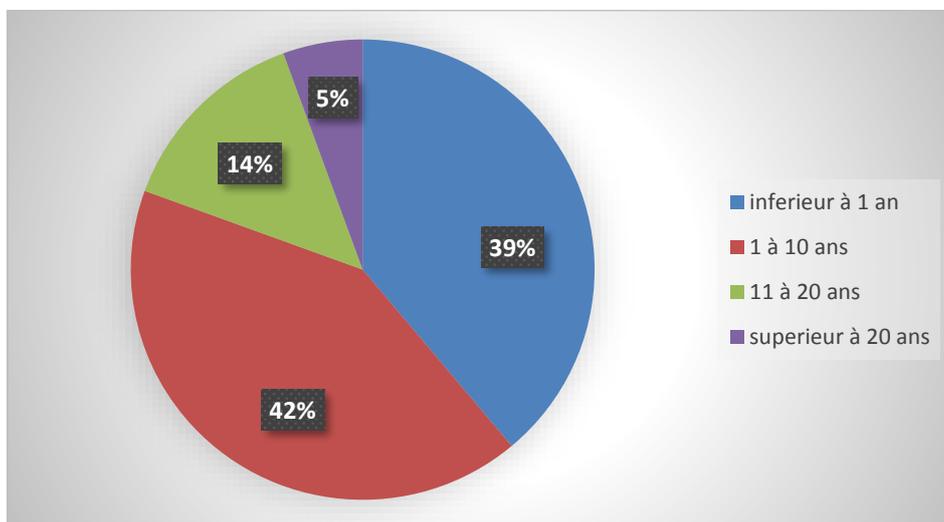
On estime qu'un tiers des avortements spontanés sont d'origine chromosomique. Elle est de 50% pour les avortements survenant entre la huitième et onzième semaine de grossesse. L'anomalie la plus incriminée est la monosomie X (20% de toutes les anomalies), puis survient la triploïdie (17%). La trisomie 16 est la plus fréquente des trisomies autosomiques à l'origine des avortements spontanés. Parmi les mort-nés, 5% sont porteurs d'une anomalie chromosomique (10% parmi les mort-nés macérés). 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 (**Turleau et Vekemans, 2005 ; Haoud, 2014**).

La cohorte de patients pour lesquelles le caryotype a été prescrit durant la période d'étude est composée de 19 cas de sexe féminin et 17 de sexe masculin (**figure 16**). On a noté une légère prédominance féminine dans l'ensemble de cas référés avec un sex-ratio (M/F) à 0,89.



**Figure 16 :** Sex-ratio des cas référés pour caryotype.

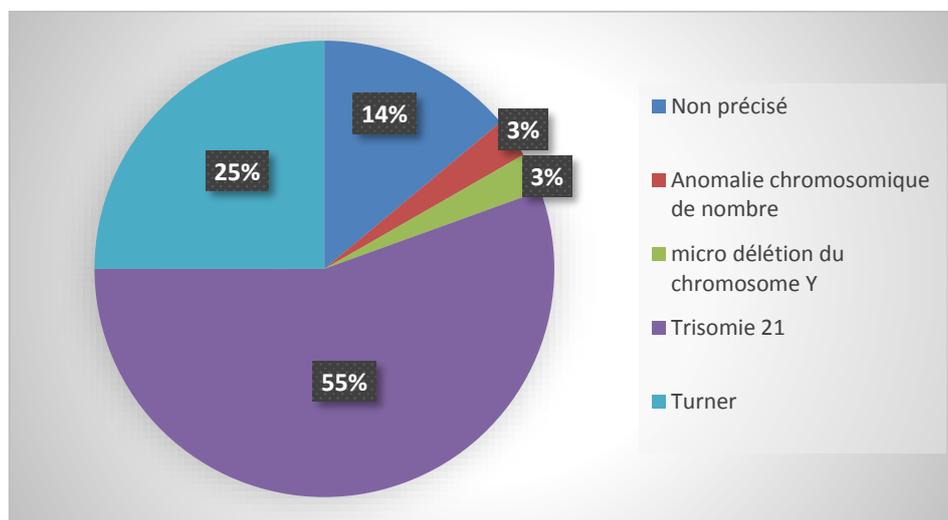
L'âge des demandeurs de l'analyse cytogénétique varie de 25 jours à 40 ans. Les résultats obtenus en fonction de l'âge des patients ont montré que le plus grand pourcentage des cas référés pour caryotype concerne les tranches d'âges comprises entre plusieurs jours et 10 ans. Ceux dont l'âge est inférieur à 18 ans représentent 95% des cas (figure 17).



**Figure 17 :** Âge des cas référés pour caryotype.

On peut expliquer cette répartition particulière en fonction de l'âge par le fait que la majorité des trisomies 21 et des syndromes dysmorphiques, qui sont les motifs les plus fréquents de référence dans notre étude, sont observées chez les nouveaux nés et les enfants dès le plus bas âge.

Les motifs d'orientation pour la réalisation du caryotype au niveau de cette unité sont très divers, allant de la suspicion d'une trisomie 21 (20 cas), d'un syndrome de Turner (9 cas), d'anomalie chromosomique de nombre sans pour autant que celle-ci soit précisée (1 cas) et de microdélétions du chromosome Y (1 cas). Pour 5 cas reçus de demande d'analyse cytogénétique, le motif de la prescription n'est pas précisé (**figure 18**).

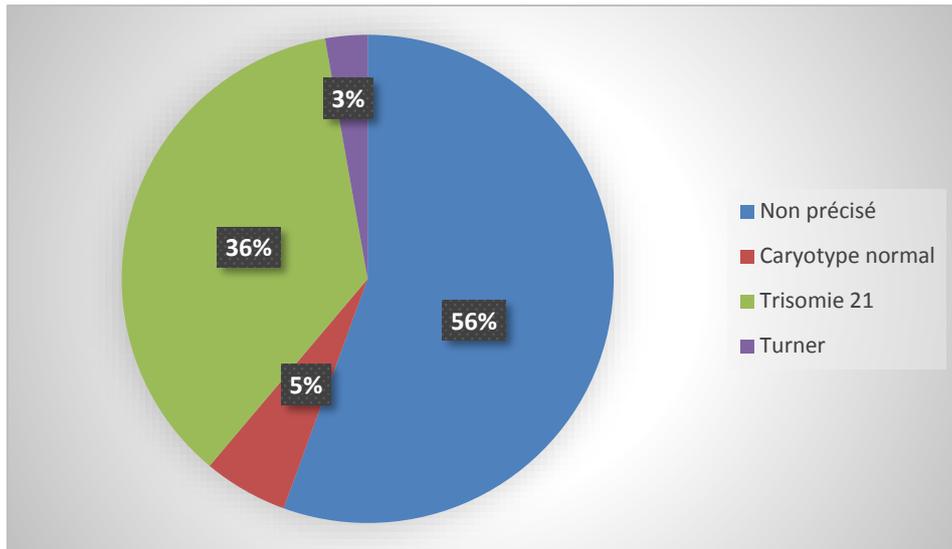


**Figure 18 :** Motif d'orientation des cas référés pour caryotype.

La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus recherchée dans notre cohorte (55% des demandes). Cela peut être expliqué par le fait que c'est la plus fréquente, avec une incidence estimée à environ 12 par 10000 naissances vivantes (**Doubaj et al., 2010**). S'ajoute à cela le fait que son phénotype est reconnaissable à la naissance et associe une hypotonie à une dysmorphie faciale caractéristique.

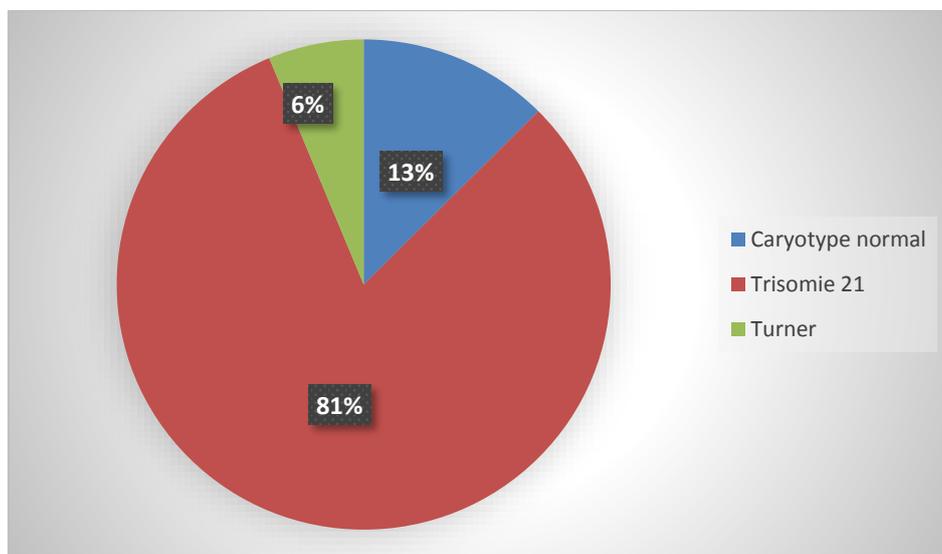
Le deuxième motif de l'analyse cytogénétique est le syndrome de Turner (25% des demandes). Sur le plan clinique, il s'agit d'un phénotype féminin avec dysgénésie gonadique, aménorrhée et stérilité. Typiquement, il est associé à une petite taille et à des anomalies somatiques diverses (**Larbi, 2016**). Ces demandes surviennent en général pour des suspicions à un âge plus avancé que la trisomie 21 (jeune adulte).

Nous avons étudié au total 36 dossiers des patients référés au service du CHUC pour étude cytogénétique constitutionnelle. L'étude de leur caryotype a été conclue par un résultat final et interprétable dans 46% des cas. Pour 56% des cas référés, il s'agit soit de cultures stériles, de résultats non interprétables ou simplement du fait que la lecture des mitoses n'a pas encore été faite par le médecin biologiste (**figure 19**).



**Figure 19 :** Résultats du caryotype pour les cas référés.

L'analyse des résultats interprétables du caryotype pour les cas référés a montré que 2 patients (12,5%) avaient un caryotype normal et 14 patients (87,5%) présentaient des anomalies chromosomiques (**figure 20**).

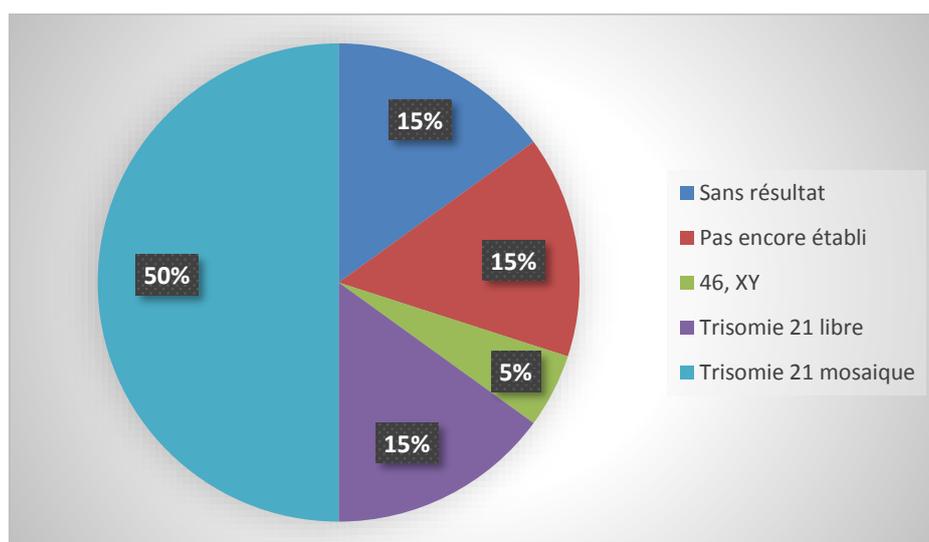


**Figure 20 :** Résultats du caryotype pour les cas référés (résultats interprétables).

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, 87,5% des patients avaient des anomalies chromosomiques. Cette fréquence est très élevée par rapport à celles rapportées dans d'autres rapports (**Balkan et al., 2010**).

Dans notre prospection, nous avons noté une grande fréquence d'anomalies des autosomes par rapport aux anomalies des gonosomes (un rapport de 13 pour 1), ce qui est en accord avec les données de la littérature (Chhah, 2016). Cela peut s'expliquer par le fait que les anomalies des autosomes ont un retentissement phénotypique plus grave que les anomalies des gonosomes (Chhah, 2016).

Pour la suspicion de trisomie 21, les signes d'appel cliniques mentionnés dans la prescription sont, pour la plupart, un faciès mongoloïde avec les yeux bridés et parfois des plis palmaires et des oreilles bas implantées. Sur les 20 cas de trisomie suspectés, après la réalisation du caryotype, il y'avait 3 cas avec une trisomie homogène, 10 cas avec une trisomie en mosaïque et un cas avec un caryotype normal (46,XY). Ces résultats ont été rendus après la lecture de 15 à 20 mitoses pour chaque caryotype. Le résultat du caryotype n'a pas pu être établi pour 3 cas et ce pour cause de culture stérile. Pour 3 cas, les lames n'ont pas encore été analysées pour rendre un résultat (figure 21).



**Figure 21** : Résultats du caryotype pour les cas référés de trisomie 21.

L'anomalie chromosomique la plus prédominante retrouvée dans notre cohorte était la trisomie 21, ce qui est en accord avec les données de la littérature. Ceci pourrait être attribué aussi à la facilité du diagnostic clinique de cette anomalie. Sur les cas de trisomie 21 avérée, le type le plus fréquent est la trisomie en mosaïque avec 76,92% des cas, contre 23,08% de trisomie homogène, ce qui est en contradiction avec les données de la littérature (Doubaj *et al.*, 2010).

Il est à signaler qu'aucune trisomie 21 non libre (par translocation) n'a été détectée. Sachant que les données de la bibliographie indiquent une fréquence de 5% de cette forme de trisomie (**De Freminville, 2007 ; Doubaj et al., 2010**), son absence dans notre série pourrait être expliquée par la taille réduite de notre échantillon.

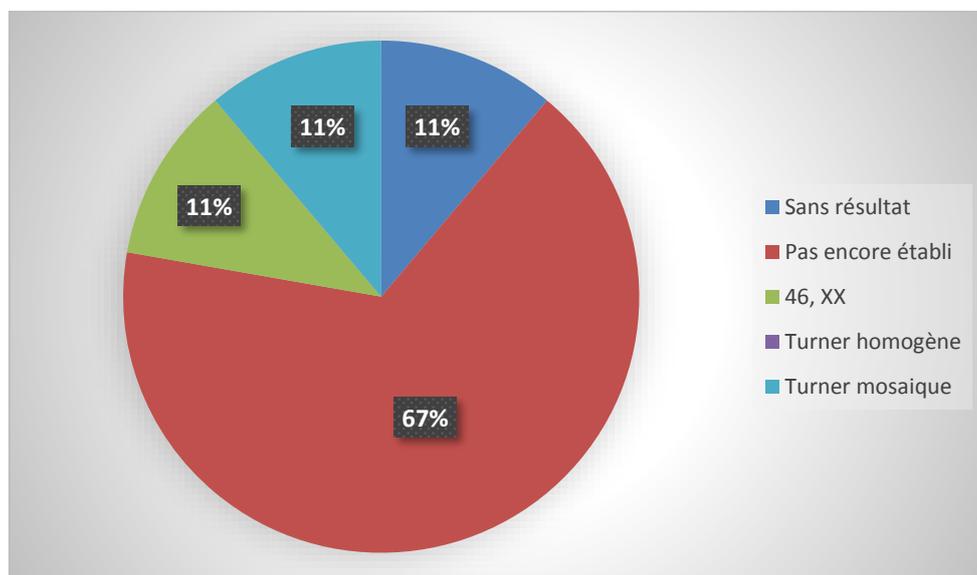
Pour les cas de trisomie avérée, la moyenne d'âge des mères est de  $39 \pm 4,49$ . Aussi, selon l'ONS, le pic de nuptialité dans la population algérienne concerne les femmes âgées entre 20 et 34 ans. La confrontation de ces deux observations indique un âge maternel relativement avancé pour les enfants trisomiques.

Au cours de ces dernières années, nous avons pu déterminer l'origine parentale et cellulaire des différentes aneuploïdies. L'origine de la trisomie 21 a été la plus étudiée. Le résultat montre que 90% des trisomies 21 résultent d'une erreur au cours de la méiose maternelle contre 10% des cas résultent d'une erreur paternelle et dans 2% des cas il existe une non-disjonction mitotique post-zygotique (**Lamb et al., 1996**). En dépit de nombreuses études, l'âge maternel reste le seul facteur causal dont la démonstration a été faite dans la trisomie 21 (**Rousseau et al., 2010**).

L'influençé de l'âge maternel est considérable : jusqu'à 25 ans, environ 2% des grossesses sont trisomiques mais à 40 ans cette proportion atteint 35% (**Vekemans, 2003**). La base biologique de cet effet de l'âge maternel reste largement incomprise. L'origine parentale des aneuploïdies montrent que l'effet de l'âge maternel est lié aux erreurs d'origine maternelle et non à celles d'origine paternelle. Il semble donc clair que l'ovaire et non pas l'utérus en soit la source. Plusieurs hypothèses ont donc été proposées : une diminution avec l'âge dans la fréquence des chiasmas ovocytaires, une diminution avec l'âge du pool des ovocytes matures, une diminution avec l'âge de la sélection contre les ovocytes aneuploïdes, un changement avec l'âge dans le microenvironnement folliculaire ou dans le cycle cellulaire méiotique (**Rousseau et al., 2010**).

Pour ce qui est du syndrome de Turner, les signes cliniques justifiant la réalisation du caryotype sont le retard de croissance staturo-pondéral accompagné d'un retard pubertaire avec des taux de FSH et LH très élevés. C'est d'ailleurs les symptômes d'alerte de ce dysfonctionnement (**Larbi, 2016**). Sur les 9 cas de Turner suspectés, après la réalisation du caryotype, il y'avait 1 cas avéré mais en mosaïque et un cas avec un caryotype normal. Aucun cas de Turner homogène n'a été détecté. Ces résultats ont été rendus après la lecture de 15 à 20 mitoses pour chaque caryotype.

Le résultat du caryotype n'a pas pu être établi pour 1 cas et ce pour cause de culture stérile. Malheureusement, pour 6 cas, les lames n'ont pas encore été analysées pour définir le caryotype (**figure 22**). Malencontreusement, le nombre de caryotypes interprétables ne nous permet de tirer des conclusions sur l'incidence de ce dysfonctionnement dans la population de Constantine.



**Figure 22** : Résultats du caryotype pour les cas référés de Turner.

### 2- Association AMEL trisomie 21:

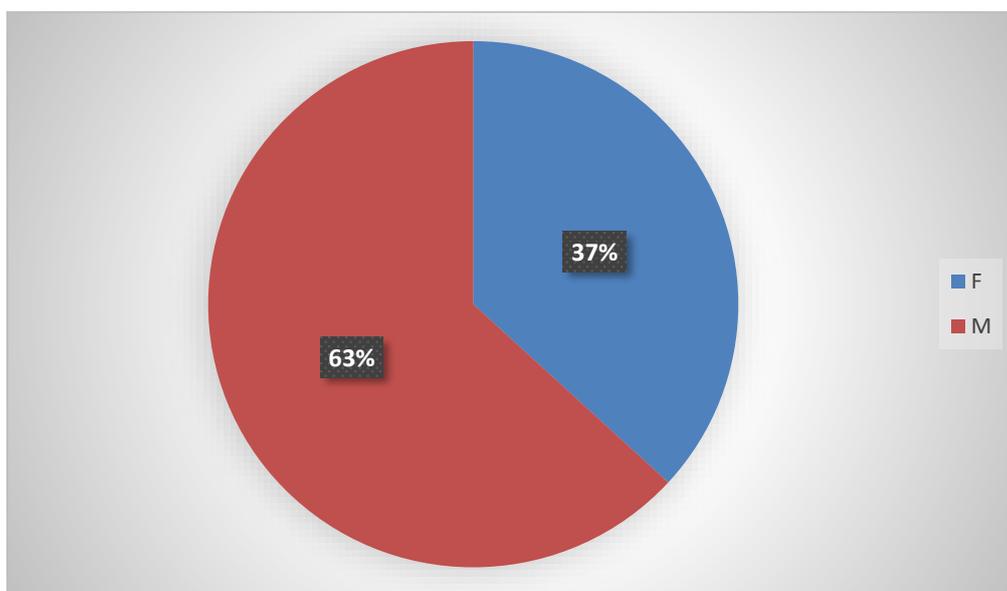
Nous avons également pu recenser au niveau de l'Association AMEL trisomie 21 El-Khroub, Constantine, 57 cas de trisomie qui sont pris en charge au niveau de cette structure. La moyenne d'âge est de  $12,02 \pm 6,22$ . Nos résultats sont proches de ceux décrits par *Chebbi* qui sont de l'ordre de 9,9 ans (*Chebbi et al., 2005*) et 11,2 ans selon l'étude de *Belmokhtar* (*Belmokhtar, 2014*).

Dans notre série 12,28% des trisomiques ont plus de 20 ans. Ces chiffres restent relativement bas en comparaison avec les données d'autres pays. L'espérance de vie des personnes porteuses de trisomie 21 a beaucoup augmenté ces dernières années grâce au traitement des malformations et des pathologies plus fréquentes dans cette situation ainsi qu'à l'accompagnement éducatif et rééducatif dès le plus jeune âge. Les chiffres rapportés dans cette étude ne peuvent en rien refléter la réalité sur l'espérance de vie réelle des personnes trisomiques et ce du fait que de nombreuses familles font le choix de ne pas enrôler leurs enfants malades dans ce type de structure de peur du regard de la société.

Malheureusement, avoir un enfant trisomique demeure encore un sujet tabou dans la société algérienne.

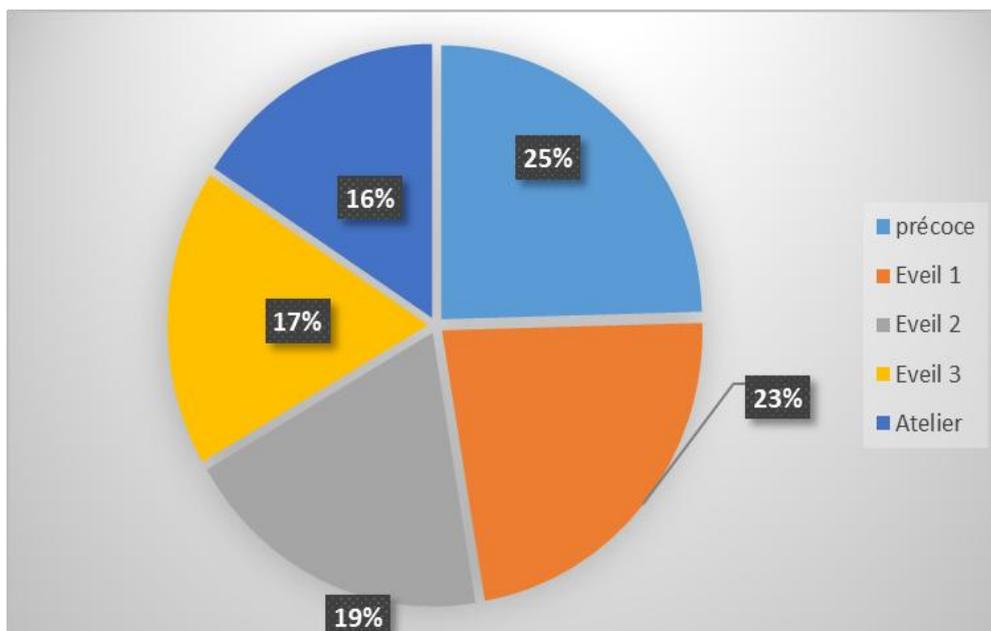
De nos jours, les personnes trisomiques 21 vivent de plus en plus longtemps qu'au siècle passé. Plusieurs études estiment que l'espérance de vie des personnes trisomiques 21 se situe au-delà de 68 ans pour 15% d'entre elles et au-delà de 55 ans pour 50% d'entre elles. L'espérance moyenne de vie des personnes trisomiques est de 21 à 55 ans. D'autres progrès peuvent encore être probablement espérés puisqu'on prédit qu'entre 2000 et 2025, le nombre d'adultes trisomiques 21 aura doublé (**Rondal et Comblain, 2002**).

Dans cette série, le sexe masculin prédominait avec 63% des cas par rapport au sexe féminin qui est 37% (**figure 23**). Le sex-ratio M/F dans cette série est de 1,71. Ce résultat est similaire à ceux des différentes recherches effectuées sur la trisomie 21 et décrites dans la littérature (**Chebbi et al., 2005 ; Garduño-Zarazúa et al., 2013**) et ainsi que l'étude de *Sanlaville* qui rapporte un sex-ratio de 1,5 (3 garçons pour 2 filles) (**Sanlaville, 2003**).



**Figure 23 :** Sex-ratio des cas de trisomies 21 pris en charge dans l'association.

Sur ces 57 trisomiques ; 14 sont à un niveau précoce, 13 en éveil 1, 11 en éveil 2, 10 en éveil 3 et 9 en atelier, ces niveaux sont classés selon le niveau d'apprentissage et d'intelligence des enfants trisomiques (**figure 24**).

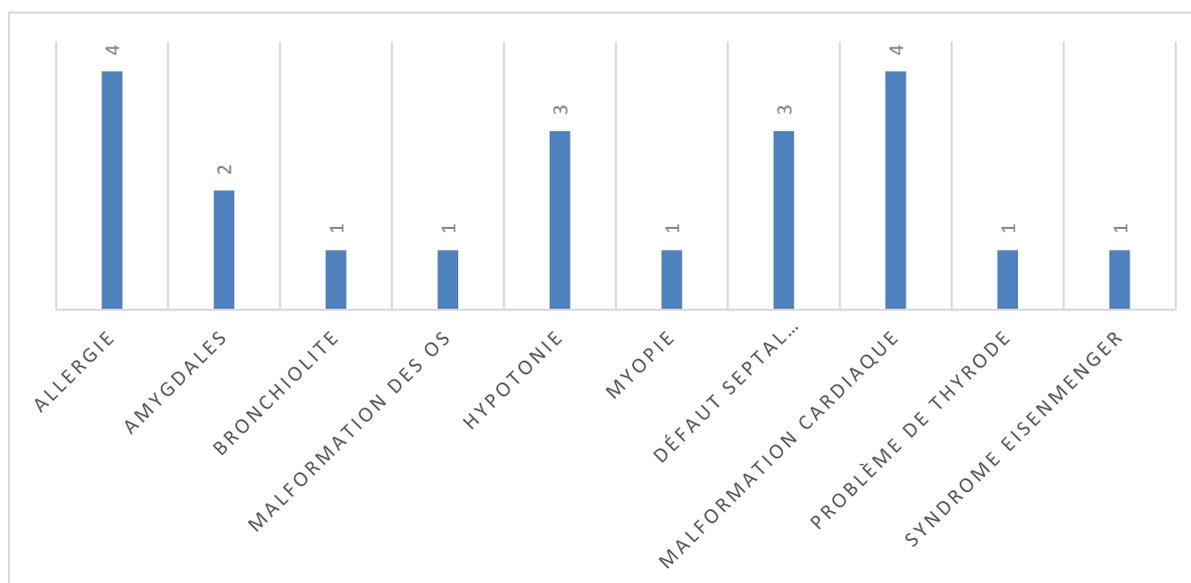


**Figure 24 :** Niveau psychologique cas trisomies 21 pris en charge dans l'association.

Ces résultats peuvent être comparés avec les recherches de *Belmokhtar* en 2014 qui a pu faire un classement à partir d'une analyse du retard mental de chaque enfant, et a montré que 77,28% d'entre eux présentaient un retard mental modéré et 22,72% présentaient un retard mental sévère (**Belmokhtar, 2014**). Ces résultats se rapprochent énormément des nôtres. En effet, dans notre série, 75% des cas présentaient un retard mental de type modéré (Éveil 1+ Éveil 2+ Éveil 3+ atelier) et 25% (précoce) de type sévère.

Il a été constaté que 39 (68,42%) des cas de trisomie 21 pris en charge au niveau de l'association ne présentaient pas d'anomalies associées, du moins, aucune particularité n'est mentionnée dans leurs dossiers.

Environ 18 des cas de trisomies 21 recensés dans cette association présentaient des problèmes de santé divers. Ces problèmes isolés ou combinés allant d'une allergie, des amygdales, des bronchiolites, des malformations des os, une hypotonie, une myopie, jusqu'à un défaut septal ventriculaire, une malformation cardiaque, un problème de thyroïde et parfois même un syndrome d'Eisenmenger typique (**figure 25**). Ces symptômes ont été mentionnés aussi dans la littérature à des fréquences plus au moins variés d'une étude à une autre (**Barlow et al., 2001; Roizen et Patterson, 2003 ; Belmokhtar, 2014**).



**Figure 25 :** Problèmes de santé des cas de trisomies 21 pris en charge dans l'association.

Dans la trisomie 21, les pathologies que l'on rencontre fréquemment sont souvent celles qui sont secondaires à l'hypotonie et à l'hyperlaxité ligamentaire. L'existence de modifications dans le fonctionnement de leur système immunitaire rend les trisomiques plus sensibles aux infections et aux maladies auto-immunes. La région ORL est souvent impliquée par des otites séreuses, asymptomatiques et fréquentes. Celle-ci doit être régulièrement contrôlée en raison de l'incidence des surdités de transmission et de perception (5% contre 1 % dans la population générale) (**de Freminville et al., 2007**).

Une fatigue ou des somnolences diurnes, des troubles du sommeil ou du comportement, une cassure de la croissance staturopondérale doit alerter le médecin traitant sur la présence d'apnées du sommeil très fréquentes chez le jeune trisomique. Les déséquilibres thyroïdiens, souvent d'origine auto-immune, sont fréquents et en particulier l'hypothyroïdie. Les taux de TSH (Thyroid Stimulating Hormon) à la limite supérieure de la normale sont fréquents. La maladie cœliaque est également plus fréquente. Le diabète insulino-dépendant est fréquent et doit faire partie des pathologies à rechercher de façon systématique. La surveillance de la vision doit se faire régulièrement pour ne pas laisser passer des troubles qui sont fréquents chez les trisomiques. La peau est souvent sèche et fragile, cela conduit à l'adolescence à des folliculites et des mycoses qui sont fréquentes dans les régions des plis. Sur le plan neurologique, les épilepsies sont fréquentes. La constipation et le reflux gastro-œsophagien sont souvent retrouvés. Les leucémies aiguës sont vingt fois plus fréquentes que dans la population ordinaire, en particulier la leucémie aiguë mégacaryocytaire (**de Freminville et al., 2007**).

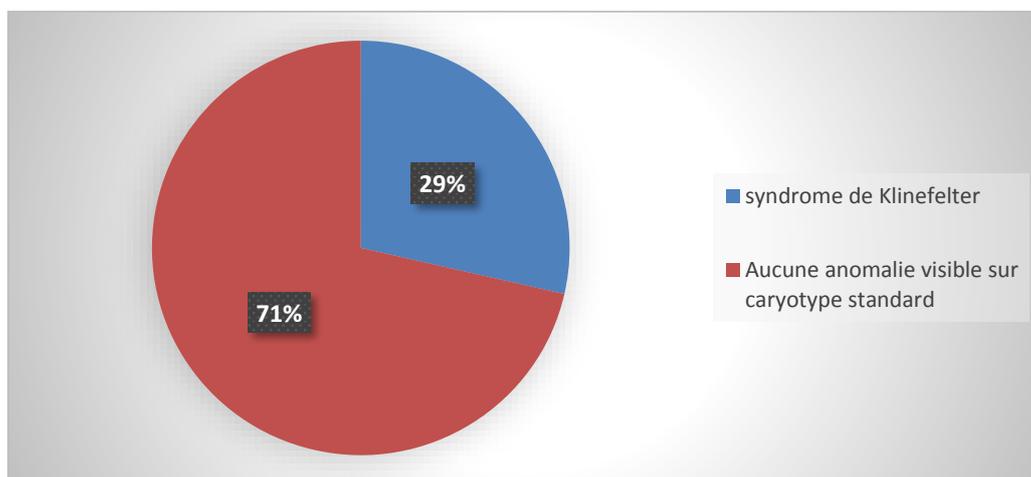
D'autres paramètres pour cette population d'étude ont été explorés :

- **L'âge de la mère :** cette donnée est mentionnée pour 34 cas. La moyenne d'âge des mères est  $36,76 \pm 6,25$  légèrement plus faible que celle calculée pour les cas de trisomies avérées recensés dans notre cohorte prise au niveau de l'unité de cytogénétique du CHUC et qui était de  $39 \pm 4,49$ . Cette légère différence pourrait être expliquée par un biais statistique dû à la taille relativement réduite de nos deux échantillons.
- **Le nombre d'enfant dans la fratrie :** cette valeur a été mentionnée pour 48 cas. Cette dernière oscille entre 1 et 9 avec une moyenne de  $3,71 \pm 2,25$ . Pour tous ces enfants trisomiques, aucun d'entre eux ne présente un autre cas de trisomie 21 ou autre anomalie chromosomique de nombre dans la fratrie. La majorité des trisomies 21 est considérée comme un accident isolé résultant d'une non disjonction survenant soit lors de la 1<sup>ière</sup> ou de la 2<sup>ème</sup> division méiotique maternelle ou paternelle, soit lors des premières divisions mitotiques. Les cas d'existence de plusieurs enfants atteints de trisomies 21 dans la fratrie sont très faibles (**Traore et al., 1997**). Le risque de récurrence est de 1 à 2%. Elle concerne le plus souvent des cas de trisomie 21 par translocation Robertsonienne (**Doubaj et al., 2010**).
- **La consanguinité :** le fait que le malade est issu d'un mariage consanguin a été évoqué pour deux cas (3,51%) Cette fréquence de consanguinité reste beaucoup plus faible que celle enregistrée dans une étude réalisée à Tlemcen en 2002 par **Zaoui et Emonte** qui était de l'ordre de 34% (**Zaoui et Emonte, 2002**). Une fréquence élevée de consanguinité a été rapportée dans de nombreuses études effectuées en Turquie (**Basaran et al., 1992**), en Tunisie (**Chaabouni et al., 1999**) et en Égypte (**Mokhtar et Abdel-Fattah, 2001**).

### 3- Centre de PMA Ibn Rochd :

Nous avons recensé, depuis le début de l'année 2019 jusqu'à fin avril 2019, 21 demandes pour la réalisation d'un caryotype suite à la suspicion d'une anomalie chromosomique en cause dans le problème d'infertilité masculine d'hommes candidats à la réalisation d'une procédure de PMA. Il s'agit d'hommes présentant un problème d'infertilité idiopathique avec perturbation des paramètres spermatiques et hormonaux. La moyenne d'âge de ces hommes est  $37,95 \pm 6,86$ .

Au sein de cet échantillon total de 21 hommes infertiles, 06 (29%) présentaient une anomalie chromosomique. Un seul type d'anomalies chromosomiques a été retrouvé dans cette cohorte. Il s'agit d'une anomalie chromosomique de nombre des gonosomes : le syndrome de Klinefelter. Pour les 15 (71%) autres, l'analyse cytogénétique n'a révélé aucune anomalie cytogénétique visible sur le caryotype standard (**figure 26**).



**Figure 26** : Résultats du caryotype pour les cas référés d'hommes infertiles.

Certaines anomalies chromosomiques sont associées à un syndrome clinique particulier, d'autres peuvent se révéler uniquement par un phénotype d'infertilité. Plusieurs recherches ont démontré que les hommes infertiles présentent 10 à 15 fois plus d'anomalies chromosomiques que dans la population générale. Cette fréquence est estimée entre 3% et 19% (**Morel et al., 2004**). Il a été rapporté que 10 à 20% des azoospermiques (préférentiellement sur les gonosomes) et 5 à 7% des oligozoospermiques (préférentiellement sur les autosomes) ont une anomalie du caryotype (**Duzcan et al., 2006**). Les aneuploïdies des gonosomes et les translocations réciproques sont les anomalies chromosomiques les plus fréquemment associées à une infertilité masculine (**De Braekeleer et al., 2006**).

Le syndrome de Klinefelter est présent chez 4% des hommes infertiles. Il est lié souvent à une azoospermie ou une oligozoospermie sévère (**Hwang et al., 2010**). C'est l'aneuploïdie du chromosome sexuel la plus fréquente chez l'homme se produisant chez 0,1 à 0,2% des nouveau-nés mâles. Le pourcentage d'hommes la présentant dans la population d'infertiles est très élevé : 5% parmi les hommes ayant une oligozoospermie sévère et 10% chez les hommes présentant une azoospermie. En fait, plus de 90% des hommes 47,XXY homogène sont azoospermiques, tandis que les patients (47,XXY/46,XY) produisent un nombre de spermatozoïdes variable (**Ferlin et al., 2006**).

Malheureusement, au sein de cette structure de santé, nous n'avons pas pu accéder aux données des spermogrammes pour les hommes dont le caryotype a révélé un SK. Seules les données des paramètres hormonaux : FSH, LH et testostérone sont indiqués.

**Tableau XII** : Paramètres hormonaux des Klinefelteriens dans notre série.

	Age	Durée infertilité (années)	FSH (UI/L)	LH (UI/L)	TST (nmol/L)
<b>Valeurs usuelles (OMS, 2015)</b>			<b>1-10</b>	<b>1-9</b>	<b>9,5-30</b>
<b>1</b>	37	07	18,32	7,5	2,68
<b>2</b>	54	12	22,72	5,51	6,25
<b>3</b>	52	14	19,26	15,2	5,56
<b>4</b>	39	05	15,57	4,32	4,94
<b>5</b>	45	11	17,70	12,04	1,32
<b>6</b>	40	05	22,90	7,85	4,23
<b>Moyenne</b>	44,50 ± 7,12	9 ± 3,85	19,41 ± 2,90	8,74 ± 4,12	4,16 ± 1,85

L'âge moyen des Klinefelteriens dans notre série est de 44,50±7,12. Cette moyenne est plus importante que celle des cas référés d'hommes infertiles pris ensemble. Cela est dû à la difficulté d'obtenir une naissance viable avec une PMA (FIV ou ICSI) chez cette catégorie d'infertiles. Une approche de PMA n'est couronnée de réussite qu'après plusieurs tentatives. En effet, les patients présentant un syndrome de Klinefelter ont en général des altérations sévères de la spermatogenèse responsables d'une azoospermie. Cependant, des spermatozoïdes peuvent être retrouvés parfois dans l'éjaculat ou après extraction d'un fragment testiculaire, et une prise en charge dans le cadre d'une fécondation *in vitro* avec micromanipulation des gamètes. Des grossesses et quelques naissances ont ainsi été conçues, les enfants présentaient par ailleurs un caryotype normal. D'ailleurs, la durée d'infertilité pour les hommes Klinefelteriens de notre cohorte est de 9±3,85 ans ; plus élevée que pour ceux dans notre série avec un caryotype normal (**Levy et al., 2010**).

Le dosage de FSH était élevé chez les 5 cas, la LH était élevée dans 2 cas (33,33%), et le dosage de la testostérone était diminué chez tous les patients de notre série, dont 1 avait un taux très effondré (inférieur à 2 nmol/L). Dans notre cohorte de klinefelteriens, les taux moyens de la testostérone, FSH et LH sont respectivement de : 4,16±1,85, 19,41±2,90 et 8,74±4,12.

Nos résultats sont en accord avec les données de la bibliographie qui rapportent un taux de la testostérone totale plasmatique diminué ou qui se situe dans les limites inférieures de la normale. Les taux de FSH et la LH sont augmentées (Levy *et al.*, 2010 ; Yaakoubi, 2013).

## II- Étude cytogénétique :

Les caractéristiques clinico-biologiques des individus enrôlés dans notre étude et caryotypés au niveau du CRBt sont mentionnées dans le tableau ci-après. Ces renseignements sont d'une aide précieuse pour l'interprétation des caryotypes et permettent d'orienter notre recherche vers une anomalie bien particulière suspectée.

**Tableau XIII :** Caractéristiques clinico-biologiques des individus caryotypés dans cette étude.

N°	Sexe	Âge	Provenance du prélèvement	Description
P01	M	6j	Pédiatrie Mansourah	Originaire de la localité de Oued Seguane, souffrant d'une anémie et sorti d'une chirurgie pour une colostomie transverse gauche sur baguette et il a été réanimé. Il présente un faciès de trisomique.
P02	M	13 mois	Pédiatrie Mansourah	Originaire de Ain Fakroune, issu d'une maman âgée de 23 ans, admis au service infectieux après une intervention sur un kyste branchyogénique. Il présente de légers traits de trisomie 21.
P03	F	25	CHUC	Originaire et demeurant à Mila, étudiante à l'université, suspectée d'avoir le syndrome de Turner à cause d'une ménopause précoce, un retard de développement de l'utérus et un taux de FSH et LH très élevés.
P04	F	14	CHUC	Demeurant à Constantine, souffrant d'une fragilité intestinale, et ayant une cousine atteinte d'une déficience organique. Son médecin a suspecté qu'elle soit atteinte du syndrome de Turner. Elle a été diagnostiquée après pour une drépanocytose et une B-thalassémie.

<b>P05</b>	M	7j	Maternité SMK	Un nouveau-né issu d'une mère âgée de 28 ans, il pèse 3400g, souffrant d'une infection materno-fœtale dans le sang et qui a été réanimé. Il mesure 50 cm avec une forme normale du crâne. Il a des pieds bots bilatéraux, des mains coup de vent cubitale et une hypotonie des membres supérieurs. Il présente aussi des tâches acrosomiques de couleur café au lait.
<b>P06</b>	M	12j	Maternité SMK	Issu d'un mariage consanguin, la maman de ce bébé âgée de 32 ans a eu 3 fausses-couches. Il pèse 3700g, mesure 49cm et souffre d'une infection materno-fœtale et a été réanimé. Il est aussi atteint d'une polydactylie dans les mains et les pieds et un hypospadias
<b>P07</b>	M	4 mois	CHUC	Demeurant à Mila, sa maman âgée de 42 ans a déjà eu un bébé mort-né. Ce bébé présente le faciès d'un trisomique, il a déjà eu un léger ictère et il a eu un faible éveil les premiers mois de sa vie.
<b>P08</b>	F	14	CHUC	Originnaire du village Bouhatem wilaya de Mila, issue d'une maman âgée de 40 ans, cette fille est suspectée d'avoir le syndrome de Turner vu sa petite taille de 125 cm, un retard de croissance avec un retard pubertaire. Elle a aussi des mamelons écartés et plusieurs grains de beauté sur le visage (ce sont également des signes de ce syndrome).
<b>P09</b>	M	8	CHUC	Originnaire du village de Ouled Rahmoune, il souffre d'une hypotrophie testiculaire et une ectopie des quels il a été opéré à l'âge de 3 ans, il a aussi une myopie. Concernant son interaction sociale il est très timide et a peur des autres et il a de faibles résultats à l'école. Son taux de testostérone est de 0.025 nmol/L ce qui laisse suspecter qu'il peut avoir le syndrome de Klinefelter.
<b>P10</b>	F	14	CHUC	Originnaire de Batna. Elle est sous traitement thyroïdien (Levothyrox) et souffrant d'un retard de croissance avec une petite taille, un poids de 31kg et présence des premières règles. Elle est suspectée d'avoir le Syndrome de Turner

P11	M	22	Association Amel Trisomie 21	Demeurant à El Khroub et issu d'une maman âgée de 39 ans qui a subi des problèmes psychologiques et des rayons X pendant la grossesse, elle a eu un enfant avec un faciès de trisomique avec un pli de flexion palmaire dans les deux mains et souffrant d'une insuffisance mitrale (souffle), un nystagmus oculaire et qui a été opéré pour un implant oculaire. Le garçon est très sociable et gentil et présente un retard mental moyen vu qu'il est autonome et peut subvenir à ses besoins quotidiens.
-----	---	----	------------------------------	---

Pour chacun des individus indiqués dans le tableau XIII, un caryotype standard a été réalisé afin de déterminer la formule chromosomique propre à chaque cas. La formule chromosomique est établie selon la nomenclature internationale en vigueur (ISCN : International System for human Cytogenetic Nomenclature) (Shaffer, 2013). L'étude des caryotypes se fait sur plusieurs mitoses de lames différentes. Un minimum de 20 mitoses ont été observées et 5 classements réalisés pour chaque, les meilleurs résultats seront présentés.

L'analyse des résultats de l'analyse cytogénétique a confirmé la présence, dans notre cohorte de 11 individus, d'un cas de trisomie 21 libre et homogène (P11) (figures 27 et 28) et d'un cas typique de monosomie du chromosome X (P4) (figures 29 et 30), également libre et à l'état homogène. Pour les individus P2, P3, P5, P6, P7, P8, P9, P10 le caryotype réalisé n'a révélé aucune anomalie chromosomique de nombre ou de structure détectable, et ce en dépit du fait que le tableau clinico-biologique oriente clairement vers la présence d'une anomalie chromosomique. Pour un cas (P1), la culture cellulaire était stérile et le caryotype n'a pas pu être établi.

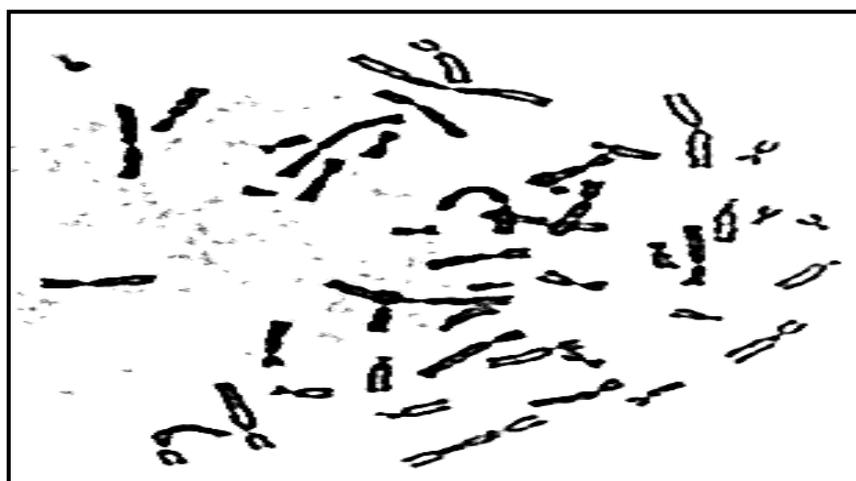


Figure 27 : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (P11) (Grossissement 100×).

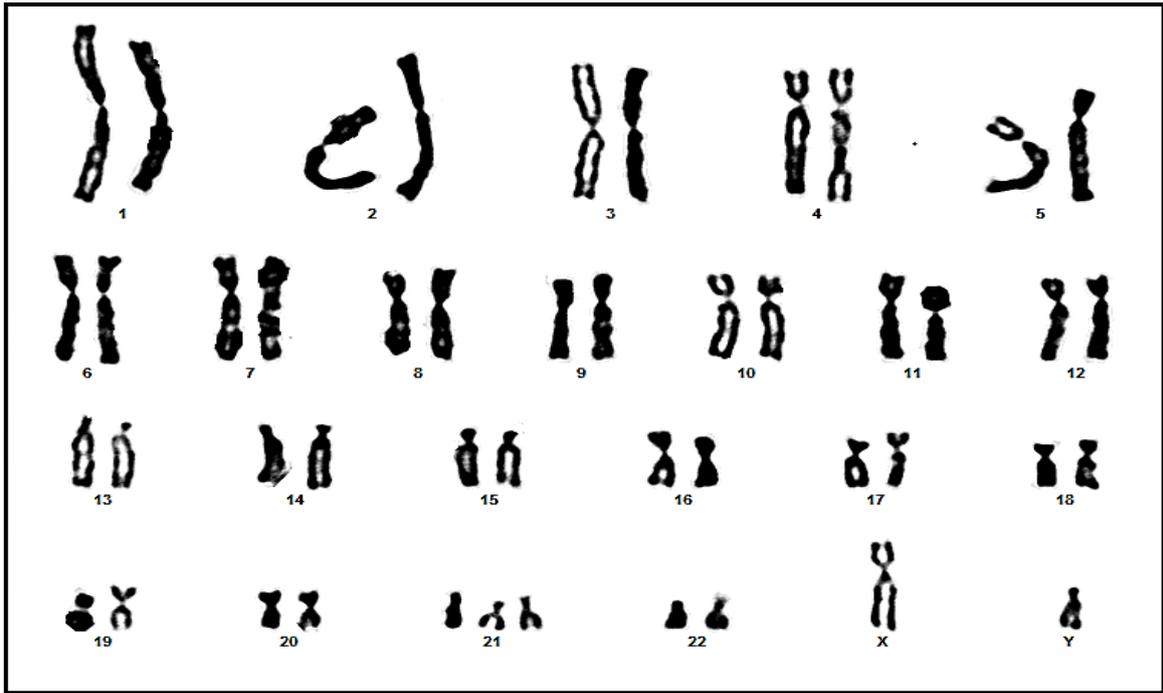


Figure 28 : Caryotype (47,XY+21) (P11).

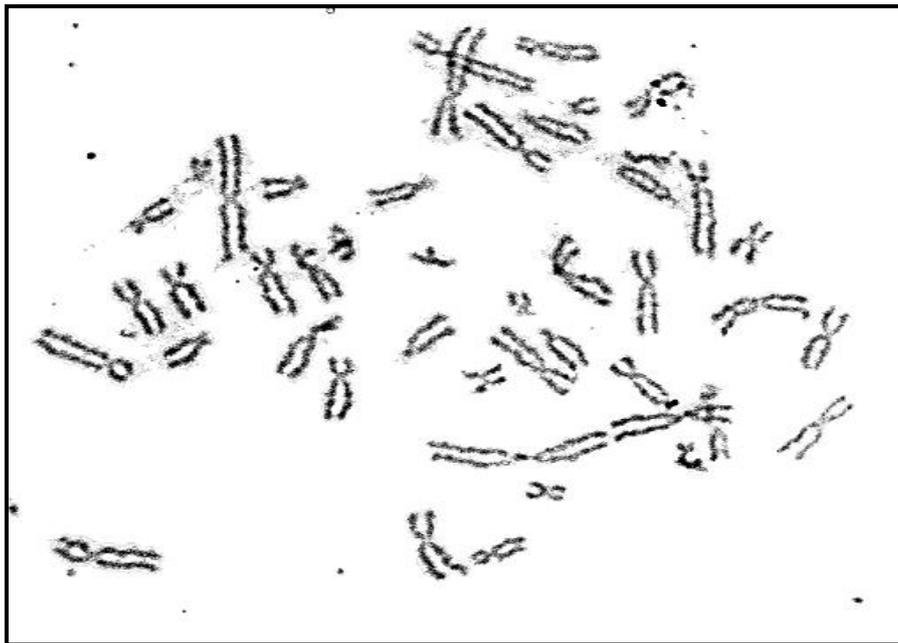


Figure 29 : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (P04)  
(Grossissement 100×).

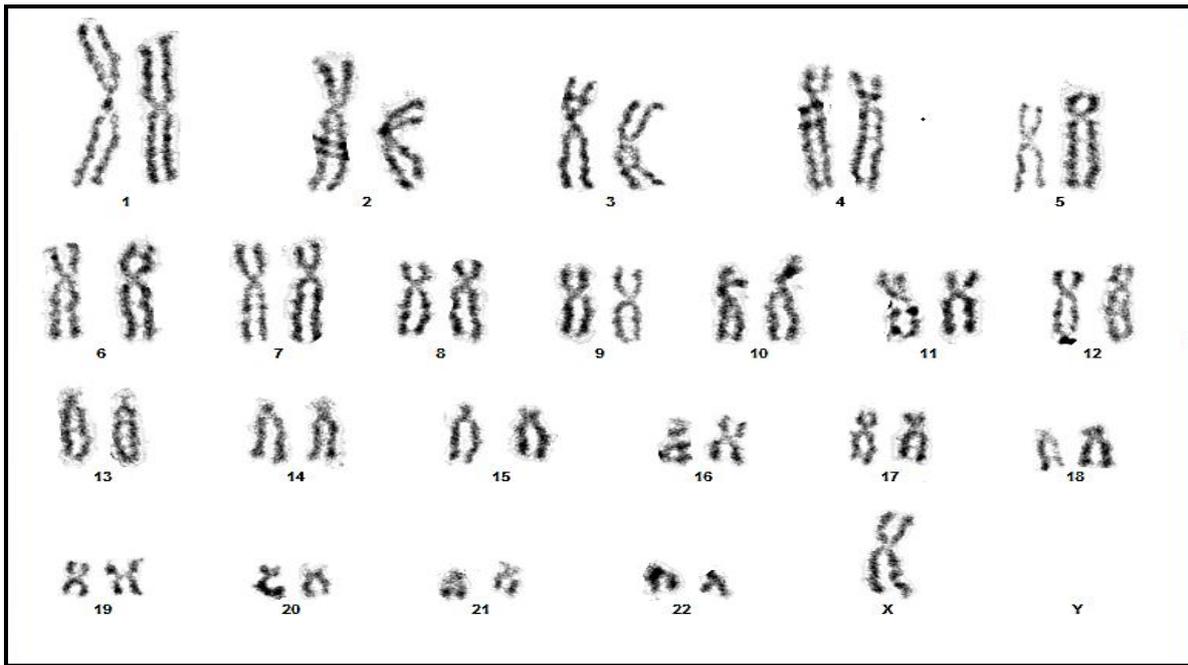


Figure 30 : Caryotype (45,XO) (P04).

Les résultats des caryotypes des patients 04 et 11 correspondent parfaitement au tableau clinique et biologique. Cependant, pour les autres individus de notre série, le caryotype était euploïde, normal et n'a révélé aucune anomalie chromosomique et ce malgré le tableau clinique douteux conduisant à une forte suspicion d'anomalie chromosomique.

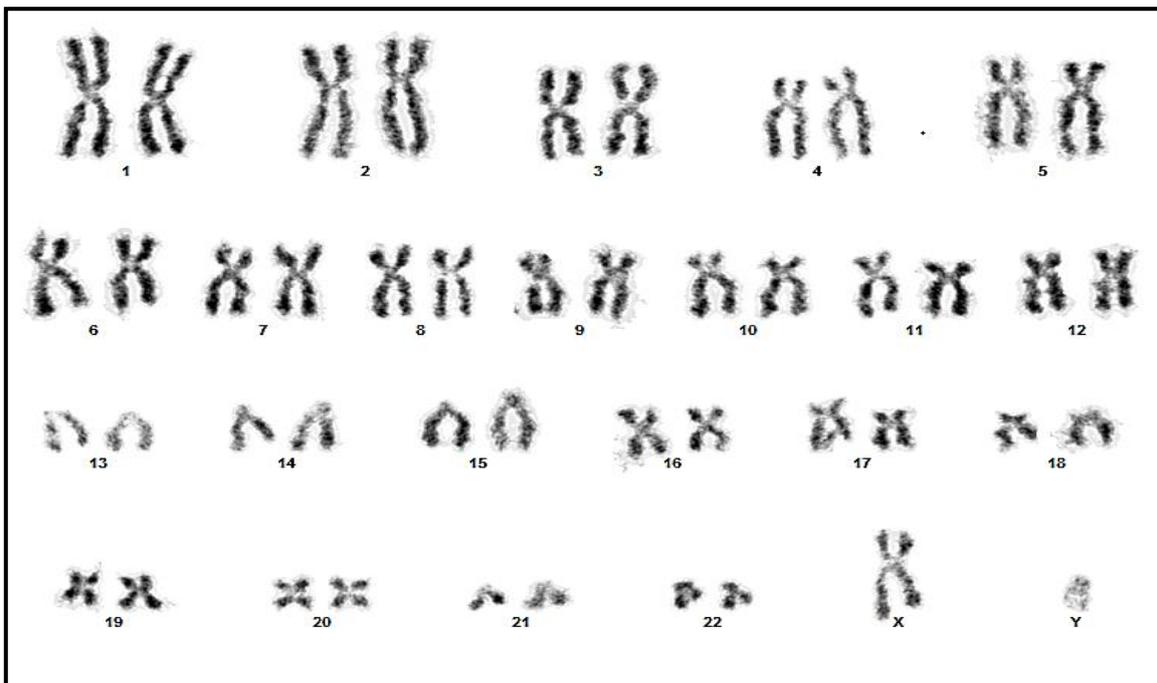
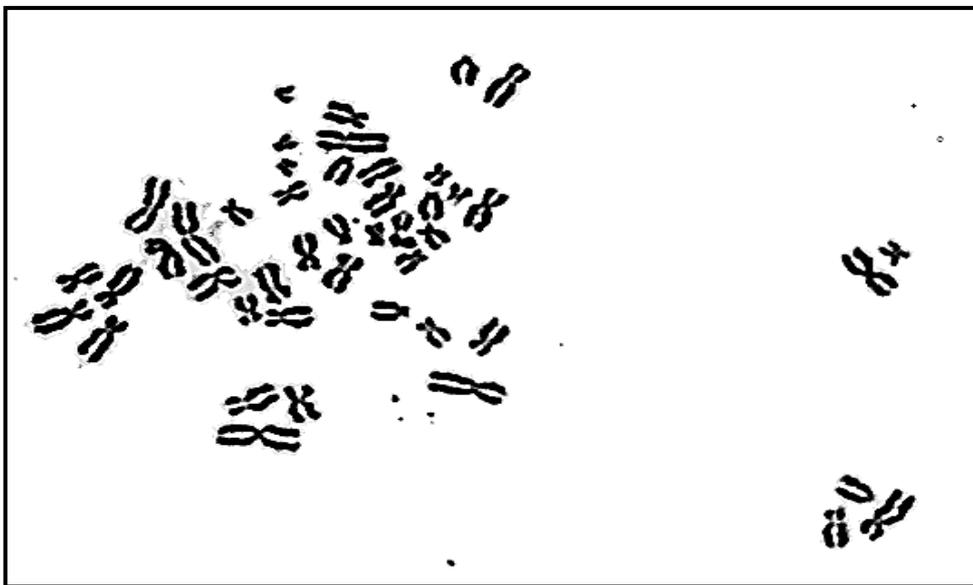


Figure 31 : Caryotype d'un garçon sans anomalie apparente (46,XY) (P02).

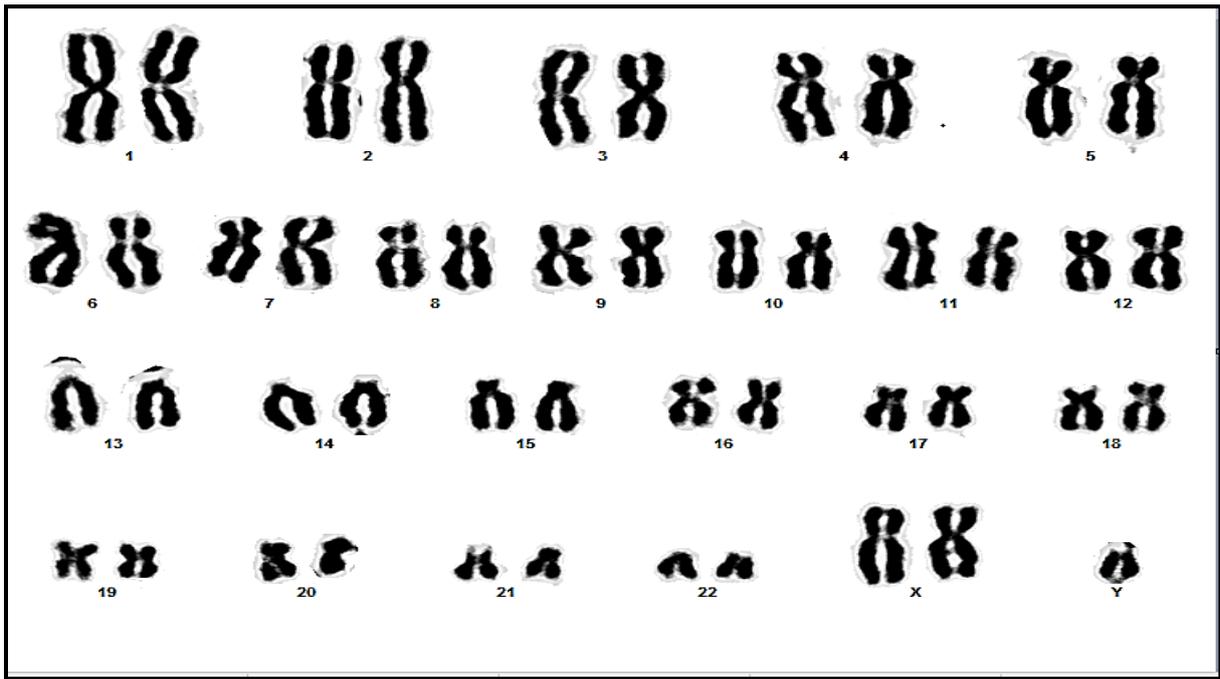
L'absence d'anomalie chromosomique chez plusieurs individus caryotypés suite à une suspicion de présence d'un changement au niveau des chromosomes peut être expliquée par :

- La présence d'une anomalie génétique impliquant une région d'ADN dont la taille est inférieure à 5 Mb, non décelable par les techniques de cytogénétique standard (syndromes microdélétionnels par exemple). Le passage à la cytogénétique moléculaire (FISH, CGH) est fortement recommandé.
- Le tableau clinique arboré est dû à une mutation au niveau d'un gène particulier et qui ne pourra pas être mise en évidence que par biologie moléculaire (syndrome monogénique).

Nous avons également procédé à l'analyse de 6 lames cytogénétique établies pour des patients candidats à une procédure de PMA, après détection d'anomalies majeurs sur le spermogramme ainsi que le bilan hormonal (FSH, LH et testostérone). Les lames analysées pour ces hommes ont révélé que, tous, présentaient un syndrome de Klinefelter. Un des caryotypes obtenu est exposé dans les figures ci-après.



**Figure 32 :** Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (suspicion Klinefelter) (Grossissement 100×).



**Figure 33 :** Caryotype établi d'un patient pour suspicion de Klinefelter (47,XXY)  
(Grossissement 100×).

Le syndrome de Klinefelter est caractérisé par une azoospermie au spermogramme, et un hypogonadisme avec un taux élevé de la FSH et un taux légèrement diminué de la testostérone. Cependant, ces manifestations cliniques et biologiques ne sont pas spécifiques, d'où l'intérêt du caryotype qui permet de confirmer le diagnostic du syndrome de Klinefelter par la mise en évidence d'une formule chromosomique 47,XXY.

Malgré les différentes approches et investigations qui permettent de le diagnostiquer, l'âge de découverte de cette anomalie cytogénétique reste assez avancé. C'est le cas des patients de notre série provenant de la clinique PMA Ibn Rochd, qui ont venu tous pour un bilan d'infertilité. Même si le diagnostic devrait être invoqué à la puberté devant des signes cliniques suggestifs, malheureusement, dans de nombreux pays en voie de développement, il n'est posé qu'à l'âge adulte où le tableau clinique devient plus évident, ou, le plus souvent, à l'occasion d'un bilan d'infertilité.

Le caryotype constitue l'examen clef pour confirmer le diagnostic du Klinefelter. Il permet de préciser l'étiologie de l'azoospermie (ou de l'oligozoospermie sévère) qui peut être due à des microdélétions du chromosome Y (dans les causes sécrétoires) ou à une mutation du gène *CFTR* (dans les causes excrétoires).

**Conclusion**  
**et**  
**Perspectives**

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 poly-malformatifs, des syndromes dysmorphiques, un retard psychomoteur, une aménorrhée, une infertilité ou une anomalie de différenciation sexuelle. La grande morbidité / mortalité des anomalies chromosomiques augmente l'intérêt de l'examen cytogénétique. La mise en évidence d'une anomalie chromosomique permet de mettre en place une prise en charge adaptée et de prodiguer un conseil génétique adéquat. La cytogénétique constitue donc un outil essentiel dans le diagnostic et la prise en charge des retards mentaux et des autres dysfonctionnements génétiques, elle englobe plusieurs examens avec des résolutions différentes allant du caryotype standard (cytogénétique conventionnelle) jusqu'aux puces à ADN (cytogénétique moléculaire) qui ont une rentabilité diagnostique largement supérieure.

Aujourd'hui, et au vu de la prise de conscience grandissante de la gravité des maladies résultantes d'anomalies chromosomiques, telles que les syndromes dysmorphiques, le retard intellectuel et l'infertilité, le nombre de sollicitations d'études cytogénétiques a amplifié, ce qui a eu pour conséquence directe la recrudescence des demandes pour réalisation du caryotype au niveau de la seule structure dédiée à cet effet au niveau de la région de Constantine. En plus de donner le résultat du caryotype, il ne faut pas perdre de vue que les unités de cytogénétique constituent d'importantes sources d'informations sur les fréquences des anomalies chromosomiques permettant d'aboutir à des enquêtes statistiques approfondies sur ces anomalies. Elles permettent aussi de déterminer les profils cliniques des patients référés pour étude cytogénétique et de mettre en évidence la variabilité des anomalies chromosomiques chez différentes populations.

Notre prospection au niveau de l'unité cytogénétique du CHU Benbadis Constantine a mis en évidence un impact très significatif des anomalies chromosomiques sur la santé humaine. Il s'avère que les anomalies de nombre sont plus fréquentes que les anomalies de structure, et que les anomalies autosomiques sont plus fréquentes que les anomalies gonosomiques du fait que le retentissement phénotypique est plus important pour les autosomes. Malheureusement, la taille réduite de notre échantillon, la durée de notre étude ainsi que le biais de recrutement ne permettent pas encore d'estimer de manière précise l'incidence réelle des anomalies chromosomiques dans la région. Aussi, après concertation avec le médecin biologiste en charge de l'unité cytogénétique, aucune demande de caryotype à partir d'un produit d'avortement n'a été formulée et ce en dépit des informations précieuses qui peuvent être tirés des caryotypes réalisés sur ce type de prélèvement.

Le manque d'informations détaillées sur les cas référés à l'unité de cytogénétique pour la réalisation d'un caryotype, ainsi que l'absence de suivi après la remise du résultat a grandement limité notre étude statistique visant à préciser l'impact de certains facteurs de risque sur la survenue d'anomalies chromosomiques dans la région de Constantine.

Malgré l'importance indéniable du caryotype standard, il est considéré aujourd'hui comme un examen de faible sensibilité, insuffisant pour détecter toutes les anomalies génétiques en cause dans les retards mentaux ou d'autres dysfonctionnements, notamment les syndromes microdélétionnels et les maladies monogéniques. C'est en effet la raison pour laquelle on n'a pas eu de résultats chez quelques patients qui présentaient des phénotypes suspects. Ceci nous amène à la nécessité de passer à un niveau supérieur en effectuant des examens plus approfondis grâce à la cytogénétique moléculaire et la biologie moléculaire pour réussir à déceler les étiologies liées aux malformations qu'on a pu rencontrer durant notre travail de recherche.

Nous avons réalisé aussi une prospection au niveau de plusieurs structures dédiées à la prise en charge de la trisomie 21 ; l'anomalie chromosomique la plus fréquente associée à un retard mental. Ce travail nous a amené à faire le tour de plusieurs centres et associations spécialisées de Constantine. Nos recherches ont révélé que l'accompagnement des personnes atteintes de trisomie 21 est multidisciplinaire engageant : médecins, kinésithérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes, psychologues et rééducateurs. Il passe aussi par une collaboration solide entre professionnels, parents et personnes trisomiques. Si la tâche est encore immense en Algérie, le travail formidable et colossal entrepris depuis quelques années par plusieurs structures tel que l'association AMEL Trisomie 21, montre qu'il ne s'agit pas là d'une utopie. L'expérience de cette structure a démontré que l'accompagnement personnalisé du trisomique lui permet d'exprimer son potentiel et de réaliser son projet de « vie en milieu ordinaire ». Cet accompagnement évolue avec les progrès de nos connaissances sur les particularités de la personne trisomique. L'image de la personne trisomique dans la société Algérienne doit aussi évoluer.

Nos recherches sur le syndrome de Klinefelter ont révélé que cette anomalie a un impact important en biologie de la reproduction, et ce du fait qu'il engendre des déséquilibres majeurs qui ont pour conséquence un taux très faible de testostérone et une azoospermie chez la majorité des cas. Malheureusement, nos investigations au niveau des cliniques PMA de la région ont révélé que ce syndrome passe souvent inaperçu pendant l'enfance et l'adolescence et n'est découvert qu'à l'âge adulte, lors d'un bilan du couple infertile.

### Perspectives :

- Grâce à la réalisation dorénavant du caryotype postnatal en routine à l'unité de cytogénétique du CHU Benbadis Constantine, il serait beaucoup plus intéressant de poursuivre cette étude avec une grande cohorte et sur une durée plus longue.
- L'introduction des nouvelles techniques de cytogénétique moléculaire serait d'un grand intérêt pour la mise en évidence des anomalies chromosomiques, particulièrement dans le cadre du syndrome poly-malformatif, du syndrome dysmorphique et du retard mental.
- Il est aussi souhaitable de prévoir dans les meilleurs délais la création des centres agréés de dépistage prénatal des anomalies chromosomiques, essentiellement la trisomie 21.
- Dans le cas du retard mental, il est impératif de procéder à un examen physique approfondi, de dresser l'histoire clinique détaillée, et d'établir l'arbre généalogique quelle que soit la gravité du retard mental, en insistant sur les examens neurologiques et morphologiques. Cette première étape est essentielle pour le diagnostic étiologique. Cette procédure devra être systématiquement complétée par la réalisation du caryotype standard, quelle que soit la gravité du retard mental et même en l'absence de dysmorphie.
- Le caryotype standard devra systématiquement être pratiqué devant toute anomalie majeure du spermogramme (azoospermie ou oligozoospermie sévère) pour préciser la présence ou non du syndrome de Klinefelter. Il permet de définir l'étiologie du dysfonctionnement qui peut être due à des microdélétions du chromosome Y ou à une mutation du gène *CFTR* (recommandation de passer à la biologie moléculaire).
- Aider à normaliser les méthodes de détection et d'enregistrement des anomalies chromosomiques, de désigner certains organismes compétents pour la surveillance de ces anomalies et de coordonner les informations venant des multiples structures de santé du pays. Une fois que l'on dispose de ces données, on peut mesurer l'ampleur du problème, étudier le comportement des tendances avec le temps et comparer les taux de fréquence avec ceux d'autres pays. Fort de ces renseignements, on pourrait détecter des modifications de l'incidence de certaines anomalies chromosomiques.

# Références bibliographiques

- **ALAO MJ, SAGBO GG, LALEYE A et al.** 2010. Aspects épidémiologiques, cliniques et cytogénétiques du syndrome de down au service de pédiatrie et génétique médicale du CNHU de Cotonou, Bénin : à propos de 20 cas. *Clinics in Mother and Child Health*. 7:6p.
- **Algérie-patriotique.** 2012. Revue de presse en ligne. Numéro du 20 juillet 2012. <https://www.algeriepatriotique.com>
- **American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD).** 2010. Consulté le 23/05/2019.
- **American Psychiatric Association (APA).** 2000. DSM-V Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2<sup>nd</sup> Edition. *American Psychiatric Association*. Washington, DC.
- **American Psychiatric Association (APA).** 2013. DSM-V Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5<sup>th</sup> Edition. *American Psychiatric Association*. Washington, DC.
- **ARMATAS, V.** 2009. Mental retardation: definitions, etiology, epidemiology and diagnosis. *Journal of Sport and Health Research*. 1(2):112-122.
- **ARUMUGAM A, RAJA K, VENUGOPALAN M et al.** 2016.. Down syndrome: a narrative review with a focus on anatomical features. *Clinical Anatomy*. 29(5):568-577.
- **Association Nationale des Enfants Trisomiques 21 (ANET).** 2012. 80 000 enfants trisomiques en Algérie. *Santé-Mag*. 4:1p.
- **BALKAN M, AKBAS H, ISI H et al.** 2010. Cytogenetic analysis of 4216 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in Southeast Turkey. *Genet Mol Res*. 9(2):1094-1103.
- **BARLOW GM, CHEN XN, SHI ZY et al.** 2001. Down syndrome congenital heart disease: a narrowed region and a candidate gene. *Genet Med*. 3(2):91-101.
- **BASARAN N, CENANIA A, SAYLI BS et al.** 1992. Consanguineous marriages among parents of Down patients. *Clin Genet*. (42):13-15.
- **BASEL-VANAGAITE L.** 2008. Clinical approaches to genetic mental retardation. *Isr Med Assoc J*. 10:821-26.
- **BELMOKHTAR F.** 2014. Étude de l'origine de la non disjonction chez les familles de trisomiques 21. *Thèse de doctorat en ligne*. Université Abou Bekr Belkaïd - Tlemcen, Algérie. Pagination multiple.

- **BERUBE TC.** 2014. STEM and the City: A Report on STEM Education in the Great American Urban Public School System. *Information Age Publishing*. ISBN: 978-1623966379.
- **BESSA C, LOPES F et MACIEL P.** 2012. Molecular Genetics of Intellectual Disability. Latest Findings in Intellectual and Developmental Disabilities. *Tan U. Rijeka (Croatia): Intech Research*. 149-76.
- **BRADLEY D, FERNANDES A, TIGGES M et al.** 1996. Diffuser contact lenses retard axial elongation in infant rhesus monkeys. *Vision research*. 36(4):509-514.
- **BONOMI M, ROCHIRA V, PASQUALI D et al.** 2017. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *Journal of Endocrinological Investigation*. 40(2):123-134.
- **CHAABOUNI H, SMAOUI N, MAAZOUL F et al.** 1999. Étude épidémiologique et génétique de la Trisomie 21 en Tunisie. *Tunisie médicale*. 77(8-9):407-414.
- **CHEBBI Y, AOUN S, BEN SALEM K et al.** 2005. Aspects épidémiologiques et cliniques des trisomies 21. Au service de pédiatrie de Bizerte. *Revue maghrébine de pédiatrie*. 15(4):195-199.
- **CHHIIH Y.** 2016. Les aspects cytogénétiques chez les patients adressés au CHU Mohammed VI pour suspicion d'anomalies chromosomiques : Étude rétrospective à propos de 160 cas. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université Cadi Ayyad - Marrakech. Maroc. Pagination multiple.
- **CHERGUI R.** 2017. Analyse cytogénétique des patients atteints d'azoospermie : le cas du syndrome de klinefelter. *Thèse de doctorat en ligne*. Université Abbes Laghrour - Khenchla, Algérie.
- **DE BRAEKELEER M, PERRIN A et MOREL F.** 2006. Chromosomal abnormalities in male infertility. *Transworld Research Network, Trivandrum*. (India):27-527.
- **DE FREMINVILLE B, BESSUGES J, CÉLESTE B et al.** 2007. L'accompagnement des enfants porteurs de trisomie 21. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*. 10(4):272-280.
- **DE SANCTIS V et CICCONE S.** 2010. Fertility preservation in adolescents with Klinefelter's syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 8:178-181.
- **DELPORT SD, CHRISTIANSON AL, VAN DEN BERG HJS et al.** 1995. Congenital anomalies in black South African liveborn neonates at an urban academic hospital. *South Afric Med J*. 85:11-15.

- **DOUBAJ Y, CHERKAOUI JAOUAD I, CHAFAI ELALAOUI S et al.** 2010. La recurrence de la trisomie 21 libre et homogène. A propos de trois observations. *Médecine du Maghreb.* (175):29-34.
- **DUZCAN F, AYBEK Z, TEPELI E et al.** 2006. Sex chromosome aneuploidy rates in the somatic cells of infertile men. *The Journal of Reproductive Medicine.* 51(6):489-92.
- **EL-HUSSEIN F.** 2012. Le Syndrome de Klinefelter : à propos de 15 cas avec revue de la littérature. *Thèse de Doctorat en ligne.* Université Sidi Mohammed Ben Abdellah - Fes. Maroc. Pagination multiple.
- **FERLIN A, ARREDI B, FORESTA C et al.** 2006. Genetic causes of male infertility. *Reproductive Toxicology.* 22:133-141.
- **FOURNIÉ A, KESSLER S, BIQUARD, F et al.** 2004. Hypotrophie, retard de croissance intra-utérin, souffrance fœtale chronique. *EMC-Gynécologie-Obstétrique.* 1(3):97-126.
- **GARDUÑO-ZARAZÚA LZ, ALOIS LG, KOFMAN-EPSTEIN S et al.** 2013. Prevalence of mosaicism for trisomy 21 and cytogenetic variant analysis in patients with clinical diagnosis of Down syndrome: a 24-year review (1986-2010) at the Servicio de Genética, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". *Bol Med Hosp Infant Mex.* 70(1):29-34.
- **GARCÍA-CAZORLA A, WOLF NI, SERRANO M et al.** 2009. Mental retardation and inborn errors of metabolism. *Journal of inherited metabolic disease.* 32(5):597-608.
- **GOLDENBERG A, SAUGIER-VEBER P, WOLF P et al.** 2006. Retards mentaux d'origine génétique. *Pathologie-Biologie.* 37-219-C-80.
- **GOLDENBERG A et SAUGIER-VEBER P.** 2010. Retards mentaux d'origine génétique. *Pathologie Biologie.* 58(5):331-342.
- **GREENWOOD GENETIC CENTER.** 2008. XLMR update. *Proceedings of the Greenwood Genetic Center.* 12(27).
- **GROTH KA, SKAKKEBÆK A, HØST C et al.** 2013. Klinefelter syndrome: a clinical update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 98(1):20-30.
- **GUESSAIBIA N.** 2012. Étude génétique du retard mental familial non spécifique. *Thèse de Doctorat en ligne.* Université Mouloud Mammeri - Tizi Ouzou. Pagination multiple.

- **HAOUD K.** 2014. Etude de la prévalence des aneuploïdies dans les produits d'avortements spontanés: intérêt des techniques FISH et MLFA pour la détection des remaniements chromosomiques *Thèse de Doctorat en ligne*. Université d'Auvergne-Clermont-Ferrand I. Pagination multiple.
  
- **HERON D et DES PORTES V.** 2008. Déficience intellectuelle non syndromique : quel bilan étiologique ? *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 11(4):202-10.
  
- HURET J, DESSEN P et BERNHEIM A.** 2003. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, year 2003. *Nucleic acids research*. 31(1):272-274.
  
- **HWANG K, YATSENKO A, JORGEZ C et al.** 2010. Mendelian genetics of male infertility. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1214:E1-E17.
  
- **INSERM.** 2016. Déficiences intellectuelles. Collection Expertise collective. *Montrouge : EDP Sciences*. ISBN : 978-2-7598-1865-5. Pagination multiple.
  
- **KAREN B.** 2013. La déficience intellectuelle Du diagnostic en puces ADN à l'identification de gènes candidats. *Thèse de doctorat en ligne*. Université Paris Descartes - Paris, France.
  
- **KE X et LIU J.** 2012. Intellectual disability. In Rey JM (ed), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. *Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions*.
  
- **KERLAN V et BOUVATTIER C.** 2015. Le syndrome de Klinefelter à l'âge pédiatrique et à l'âge adulte. *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète (MCED)*. 68:48-53.
  
- **KROMBERG JGR, CHRISTIANSON AL, DUTHIE-NURSE G et al.** 1992. Down syndrome in the black population. *S Afric Med J*. 81:337.
  
- **LAMB NE, FREEMAN SB, SAVAGE-AUSTIN A et al.** 1996. Susceptible chiasmate configurations of chromosome 21 predispose to non-disjunction in both maternal meiosis I and meiosis II. *Nature Genet*. (14):400-5.
  
- **LARBI O.** 2016. Syndrome De Turner. *Thèse de doctorat en ligne*. Université Abou Bekr Belkaïd - Tlemcen, Algérie. Pagination multiple.
  
- LEFRANCOIS P.** 2005. Les aspects génétiques de la déficience intellectuelle. *Contraste*. (1):99-117.
  
- **LEVY R, SERMONDADE N, HAFHOUF E et al.** 2010. Genetic diagnosis of male infertility. *Médecine de la Reproduction*. 12(1):4-11.

- **LEVITSKY L, LURIA A, HAYES F et al.** 2015. Turner syndrome: update on biology and management across the life span. *Current Opinion in Endocrinology - Diabetes and Obesity*. 22(1):65-72.
- **LOHMANN L, MINZ M, COHEN-BACRIE P et al.** 2006. Anomalies chromosomiques et infertilité. *La Lettre du Gynécologue*. 311(avril 2006).
- **LUBS HA, SCHWARTZ CE, STEVENSEN RE et al.** 1996. Study of X-linked Mental Retardation (XLMR): Summary of 61 Families in the Miami/Greenwood Study. *Am. J. Med. Genet.* 64:169-75.
- **MOKHTAR MM et ABDEL-FATTAH M.** 2001. Major birth defects among infants with Down syndrome in Alexandria, Egypt (1995-2000): trends and risk factors. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 7(3):441-451.
- **MOREL F, DOUET-GUILBERT N, LE BRIS M J et al.** 2004. Chromosomal abnormalities in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection : A study of 370 couples and review of the literature. *International Journal of Andrology*. 27(3):178-82.
- **NIDCD (National Institute on Deafness and Other Communication Disorders).** 2004. The MIT encyclopedia of communication disorders. *MIT Press*.
- **OMS.** 2008. Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé. Dixième édition. Bibliothèque de l'OMS. ISBN : 92-4-254542-2. Pagination multiple.
- **ROIZEN NJ et PATTERSON D.** 2003. Down's syndrome. *Lancet*. 361(9365):1281-1289.
- **ROGERS RC, STEVENSON RO, SIMENSEN RJ et al.** 2008. Finding new etiologies of mental retardation and hypotonia : X marks the spots. *Dev Med-Child Neurol*. 50(2):104-111.
- **RONDAL J A et COMBLAIN A.** 2002. Le langage des personnes âgées porteuses d'une trisomie 21. *Orthophonie et logopédie*. (1):113-139.
- **ROPERS HH et HAMEL BEN CJ.** 2005. X-linked mental retardation. *Nature reviews Genet*. 6:46-87.
- **ROTTEN D, DECROIX H et LEVAILLANT JM.** 2005. La trisomie 21 : Prise en charge, du diagnostic anténatal à l'adolescence. *Paris : E.D.K.* 236p.
- **ROUSSEAU T, AMAR E, FERDYNUS C et al.** 2010. Variations de prévalence de la trisomie 21 en population française entre 1978 et 2005. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 39(4):290-296.

- **SAENGER et BONDY.** 2014. Turner Syndrome. *Pediatric Endocrinology-Elsevier*. ISBN : 978-1-4557-4858-7.
  
- **SANLAVILLE D.** 2003. Génétique. *Collection INTER MED*. 113:120-126.
  
- SHAFFER L, MCGOWAN-JORDAN J et SCHMID M.** 2013. ISCN 2013: an international system for human cytogenetic nomenclature. *Karger Medical and Scientific Publishers*.
  
- **SHAMSI MB, KUMAR K et DADA R.** 2011. Genetic and epigenetic factors: Role in male infertility. *Indian J Urol*. 27(1):110-120.
  
- **THOMPSON MW, MCINNES RR et WILLARD H.** 1995. Génétique médicale. *Médecine/Sciences - Flammarion*.
  
- **TRAORE M, TOURE A, KEITA MM et al.** 1997. Étude cytogénétique chez 13 enfants présentant une poly-malformation à Bamako. *Médecine d'Afrique Noire*. 44(10):514-516.
  
- TURLEAU C et VEKEMANS M.** 2005. Nouvelles données en génétique chromosomique. *Médecine/Sciences*. 21(11):940-946.
  
- **VAN BOKHOVEN H.** 2011. Genetic and epigenetic networks in intellectual disabilities. *Annual review of genetics*. 45:81-104.
  
- **VEKEMANS M.** 2003. Âge maternel et autres facteurs de risque de la trisomie 21. *Annales de biologie clinique*. 61(4):497-9.
  
- **VENTER PA, CHRISTIANSON AL, HUTAMO CM et al.** 1995. Congenital anomalies in rural black South African neonates a silent epidemic. *South Afric Med J*. 85:15-20.
  
- **YAAKOUBI M.** 2013. L'infertilité masculine et le syndrome de klinefelter (à propos de 5 observations). *Thèse de Doctorat en ligne*. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah - Fes. Maroc. Pagination multiple.
  
- **YEARGIN-ALLSOPP MD, DREWS CAROLYN D, DECOUFLÉ P et al.** 1995. Mild mental retardation in Black and White children in metropolitan Atlanta: A case-control study. *American journal of public health*. 85(3):324-328.
  
- **ZAOUI S et EMONTE B.** 2002. Fréquence et structure des mariages consanguins dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). *Cahier d'études et de recherches francophones/santé*. Juillet- Sept 2002;12(3):289-95.

# Annexes

## **Annexe I : Consentement pour utilisation de données biologiques**

**BELMALLEM Rania et BOUSEBOUA Delal Dorsaf**

Étudiantes Master 2 - Spécialité : Génétique

Département de Biologie Animale - Faculté SNV

Université des frères Mentouri - Constantine I

**Tel :** 031 81 82 49 / **Courriel :** belmallem [rania.dallel.m2@gmail.com](mailto:rania.dallel.m2@gmail.com)

Je soussigné(e) : ..... né(e) le .... / ..... / ..... à .....

Certifie avoir reçu de M<sup>elles</sup> **BELMALLEM Rania et BOUSEBOUA Delal Dorsaf** une information exhaustive et compréhensible concernant les causes possibles de mon(le) problème de santé(de mon enfant). J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais.

J'ai compris qu'une analyse cytogénétique m'est(est) proposée(à mon enfant) à partir d'un prélèvement sanguin. Cette analyse a pour but de déterminer si mon(le) génome(de mon enfant) présente une anomalie chromosomique ou non en rapport avec mon(le) problème de santé(de mon enfant). J'ai bien compris les implications possibles de cette étude et je pourrai obtenir, si je le souhaitais, toute information complémentaire.

Les résultats de ces analyses me seront transmis si je le désire. Ils resteront confidentiels et ne pourront être communiqués qu'avec mon autorisation exclusive.

Je peux à tout moment décider de ne pas poursuivre cette démarche. Les données génétiques et le matériel biologique me concernant(concernant mon enfant) pourront être détruits à ma demande.

J'accepte que ces échantillons biologiques soient conservés et utilisés à des fins de recherche médicale et/ou biologique sans restriction sous couvert d'anonymat.

Fait à ..... le .... / ..... / .....

**Signature de l'intéressé**

**Signature du chercheur**

Consentement établi selon la déclaration d'Helsinki : Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains. 1964.

En accord avec les recommandations du conseil national de l'éthique des sciences de la santé Algérien.

# Résumés

# استخدام علم الوراثة الخلوية في تشخيص ومتابعة التخلف العقلي وغيرها من الأمراض في منطقة قسنطينة.

## الملخص:

أصبح علم الوراثة الخلوية أداة أساسية اليوم لتشخيص مجموعة واسعة من المتلازمات. في الواقع، النمط النووي هو الفحص الوراثي الذي يتم وصفه في أغلب الأحيان في وجود متلازمات سريرية واضحة، متلازمات متعددة التشوهات التي لوحظت عند الولادة، اضطرابات الخصوبة والتخلف العقلي. في دراستنا هذه ركزنا على استخدام علم الوراثة الخلوية في التكفل بالتخلف العقلي وغيرها من الاختلالات في بعض الهياكل الصحية العامة والخاصة في منطقة قسنطينة. كشفت هذه الدراسة الرجعية لسنة واحدة، فيما يتعلق بالحالات المحالة إلى وحدة الوراثة الخلوية بالمستشفى الجامعي ابن باديس قسنطينة لاشتباهه في حدوث شذوذ الكروموسومات، كشفت: ارتفاع وتيرة التشوهات الكروموسومية في هؤلاء المرضى، تواتر أعلى في تشوهات الصبغيات الجسمية مقارنة بتشوهات الصبغيات الجنسية، واغلبيتهم التثلث الصبغي 21 ومتلازمة تيرنر. بعد ذلك، أجرينا أيضاً دراسة استقصائية للعديد من الهياكل المخصصة لإدارة التثلث الصبغي 21 والذي يمثل الشذوذ الكروموسومي المرتبط بالتخلف العقلي الأكثر شيوعاً. عمليات البحث التي أجريناها أبرزت أهمية الدعم للعديد من المتخصصين للأشخاص الذين يعانون من التثلث الصبغي 21 وأصبحت واضحة اليوم ضرورة تحسين هذه الرعاية للسماح بتقديم دعم شخصي للمصابين بمتلازمة داون في مشروعهم "الحياة عادية". كما سمحت أيضاً لنا بتحقيقتنا على مستوى مراكز الإخصاب الصناعي في المنطقة أن نلاحظ أنه على الرغم من مختلف أساليب التحقيقات التي تسمح بتشخيص متلازمة كلينفلتر، فإن عمر اكتشاف هذا الشذوذ متقدم إلى حد ما. هذا هو الحال بالنسبة للمرضى في سلسلتنا من عيادة ابن رشد الذين جاءوا جميعاً بعد مشكلة التأخر في الإنجاب. اليوم، ومع زيادة الوعي بخطورة الأمراض الناتجة عن تشوهات الكروموسومات، سيزداد عدد طلبات الدراسات الوراثة الخلوية. ولذلك يجب إنشاء وحدات وراثية خلوية مكيّفة في أسرع وقت ممكن لتلبية هذا الطلب المتزايد. كما يجب أن تكون واحدة من أولوياتنا تأهيل مختصين في علم الوراثة الخلوية.

**الكلمات المفتاحية:** التخلف العقلي، التشوهات الكروموسومية، علم الوراثة الخلوية.

# **Use of cytogenetics in the management of mental retardation and other dysfunctions in the region of Constantine.**

## **Abstract:**

Cytogenetic has become an essential tool today for diagnosing a wide variety of syndromes. Indeed, the karyotype is the genetic examination most often prescribed in the presence of well-characterized clinical syndromes, poly-malformative syndromes observed at birth, disorders of fertility and mental retardation.

In our study, we focused firstly on the use of cytogenetics in the management of mental retardation and other dysfunctions in some public and private health structures in the region of Constantine. This one-year retrospective study, concerning cases referred to the cytogenetic unit of the CHU Benbadis Constantine for suspicion of chromosomal abnormalities, demonstrated: a high frequency of chromosomal abnormalities in these patients, a higher frequency of autosomes abnormalities compared to gonosomal abnormalities, a predominance of Trisomy 21 and Turner's syndrome. Subsequently, we also carried out a survey of several structures dedicated to the management of Down syndrome; the most frequent chromosomal aberration associated with mental retardation. Our research has highlighted the importance of multidisciplinary support for people with Trisomy 21. The need to improve this management to allow for personalized support of Down syndrome in its project of "ordinary life" has become evident today. Our investigations at MAP centers in the region have also shown us that, despite the different investigative and approaches to diagnosing Klinefelter syndrome, the age of discovery of this cytogenetic anomaly remains quite advanced. This is the case of the patients in our series from the MAP clinic Ibn Rochd, who have all come for an infertility check-up.

Today, and with the awareness of the severity of diseases resulting from chromosomal abnormalities, the number of requests for cytogenetic studies will increase. Suitable cytogenetics units will have to be created as soon as possible to meet this growing demand. Training of qualified cytogeneticists should also be a priority.

**Keywords:** mental retardation, chromosomal abnormalities, cytogenetic.

**Année universitaire : 2018 - 2019**

**Présenté par : BELMALLEM Rania  
BOUSEBOUA Delal Dorsaf**

**Utilisation de la cytogénétique dans la prise en charge des retards mentaux  
et autres dysfonctionnements dans la région de Constantine**

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique**

La cytogénétique est devenue aujourd'hui un outil incontournable pour poser le diagnostic d'une grande variété de syndromes. En effet, le caryotype est l'examen génétique le plus souvent prescrit en présence de syndromes cliniques bien caractérisés, des syndromes poly-malformatifs observés à la naissance, des troubles de la fertilité et devant certains retards mentaux.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés en premier lieu à l'utilisation de la cytogénétique dans la prise en charge des retards mentaux et autres dysfonctionnements dans quelques structures de santé publique et privés de la région de Constantine. Cette étude rétrospective d'une année, concernant les cas référés à l'unité de cytogénétique du CHU Benbadis Constantine pour suspicion d'anomalies chromosomiques, a mis en évidence : une fréquence élevée des anomalies chromosomiques chez ces patients, 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. Par la suite, nous avons réalisé aussi une prospection au niveau de plusieurs structures dédiées à la prise en charge de la trisomie 21 ; l'anomalie chromosomique la plus fréquente associée à un retard mental. Nos recherches ont mis en exergue l'importance d'un accompagnement multidisciplinaire des personnes atteintes de trisomie 21. La nécessité d'améliorer cette prise en charge pour permettre un accompagnement personnalisé du trisomique dans son projet de « vie en milieu ordinaire » est devenue aujourd'hui évidente. Nos investigations au niveau des centres de PMA de la région nous ont permis également de constater que, malgré les différentes approches d'investigations permettant de diagnostiquer le syndrome de Klinefelter, l'âge de découverte de cette anomalie cytogénétique reste assez avancé. C'est le cas des patients de notre série provenant de la clinique PMA Ibn Rochd, qui sont venus tous pour un bilan d'infertilité.

Aujourd'hui, et au vu de la prise de conscience grandissante de la gravité des maladies résultantes d'anomalies chromosomiques, le nombre de demandes d'études cytogénétiques va amplifier. Des unités de cytogénétique adaptées devront être mises en place dans les meilleurs délais pour répondre à cette demande grandissante. La formation de cytogénéticiens qualifiés devra aussi être une priorité.

**Mots-clefs :** retards mentaux, anomalies chromosomiques, cytogénétique.

**Laboratoires de recherche :**

Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université des Frères Mentouri, Constantine 1),  
Unité de cytogénétique - Centre de Recherches en Biotechnologies (CRBt).

**Président du jury :** Pr SATTI Dalila (Professeur - UFM Constantine 1).

**Rapporteur :** Dr REZGOUN Mohamed Larbi (MC.A - UFM Constantine 1).

**Examineur :** Dr CHELLAT Djalila (MC.A - UFM Constantine 1).