



UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Projet de Fin d'Etudes

Licence Sciences & Techniques

Sciences Biologiques Appliquées et Santé

(LST - SBAS)

Apport de la cytogénétique constitutionnelle au diagnostic  
Des anomalies chromosomiques

Présenté par : **MESKINE Najlae**

Encadré par : **Pr. Houssaini Iraqui Mohammed**

**Dr. Said Trhanint**

Soutenu le : **05/07/2022**

Devant le jury composé de :

- **Pr. Houssaini Iraqui Mohammed**
- **Dr. Said Trhanint**
- **Pr. HAGGOUD Abdellatif**

**Stage effectuée à :** au Laboratoire Centrale du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II, Fès

**Année universitaire 2021-2022**

## RÉSUMÉ

La cytogénétique est née après la détection de la première anomalie chromosomique chez l'homme en 1959, la trisomie 21. La cytogénétique continue de progresser dans l'analyse de son sujet de recherche, les chromosomes humains, le degré de résolution des techniques de cytogénétique s'accroît tout d'abord avec la technique classique « caryotype », puis l'apparition de la technique d'hybridation in situ en fluorescence « FISH », et la technique d'hybridation génomique comparative « CGH ».

Dans notre travail nous rapportons, une étude de 93 cas de patientes atteintes de la trisomie 21 suivies en consultation génétique au Centre Hospitalier Universitaire Hassan II, Fès.

L'analyse des données a objectivé les résultats suivants : 54% des garçons présentant la trisomie 21, c'est-à-dire une prédominance masculine. Les patientes de moins de 5ans sont majoritaires représentant 61% des cas. L'étude génétique a montré que 91% des cas étudiés présentent une trisomie 21 libre et homogène (47, XX, +21 ; 47, XY, +21).

**Mots clés** : cytogénétique, Trisomie 21, Caryotype, Chromosome, FISH, CGH.

## REMERCIEMENT :

Au terme de ce modeste travail, nous tenons à remercier le bon Dieu de nous avoir donné courage, volonté, patience et surtout santé pour le réaliser.

Je tiens à remercier **MR HALOTI SAID**, pour m'avoir donné l'occasion de réaliser mon projet de stage au sein du laboratoire central du centre hospitalier universitaire Hassan II, Fès. et aussi pour ses efforts en tant que chef de département de la filière SBAS.

Je transmets mes sincères remerciements à mon encadrement interne **MR. MOHAMMED HOUSSAINI IRAQUI**, pour ses remarques et ses conseils, qui m'ont aidé lors de la rédaction de ce rapport.

Je remercie chaleureusement **DR. SAID TRHANINT**, pour avoir accepté de donner de son temps et de m'encadrer durant la réalisation de ce projet de fin d'études, et pour son aide précieuse et sa disponibilité.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au professeur **HAGGOUD ABDELLATIF** membre de jury, qui a eu la gentillesse d'accepter d'étudier avec attention mon travail de mémoire, et de l'évaluer.

Je tiens à remercier vivement toute l'équipe pour leur accueil, leur travail sérieux, leur aide à chaque opportunité et surtout pour leur esprit d'équipe. Ils m'ont beaucoup aidé à comprendre le principe des différentes techniques.

Enfin, je remercie également à travers ce travail, tous ceux qui ont contribué de près ou loins à la réalisation de ce mémoire.

**Merci à tous**

## DEDICACE :

Avec un énorme plaisir et un cœur ouvert et une immense joie,

**Je dédie ce travail à :**

### MES CHERS PARENTS :

Je tiens profondément à présenter mon respect, ma gratitude, mes remerciements, pour les efforts qu'ils ne cessent de déployer pour assurer ma formation et mon éducation dans les meilleures conditions. À *ma très chère mère Hakima* qui était et sera toujours ma source de tendresse et symbole de bonté par excellence, l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ses prières, sa bénédiction, son soutien moral et sa patience m'ont été un grand secours au long de ma vie. A celui qui boit la coupe vide pour qu'il puisse me donner des gouttes de son amour...à celui qui a enlevé les épines de mon chemin pour m'ouvrir le chemin de la connaissance, au propriétaire du grand cœur « *Mon cher père* ».

### MES CHERS FRÈRES :

Pour leur amour et soutien permanent.

MES PROFESSEURS et MES ENCADRANTS, qui sans eux rien n'aurait été fait.

### MES CHERS ET ADORABLES AMIS :

*Hafsa*, qui m'a toujours remontée le moral et ne m'a pas privée de ses conseils Pour sa présence, son soutien et ses encouragements dans les moments difficiles. *Douha* et *Fatima-zahrae*. En leur espérant le plein succès dans leur vie.

« Najlae Meskine »

## LISTE DES FIGURES :

Figure 1:le caryotype humain normal. ....	5
Figure 2:structure d'un chromosome.....	6
Figure 3 : Principe de l'hybridation in situ en fluorescence. ....	7
Figure 4: principe de la CGH classique. ....	8
Figure 5: Mécanisme de formation d'une inversion péracentrique et paracentrique. ....	9
Figure 6 : Mécanisme de formation d'une translocation robertsonienne.....	10
Figure 7 : Mécanisme de formation d'une translocation réciproque. ....	10
Figure 8: Mécanisme de formation d'une insertion. ....	11
Figure 9: Mécanisme de formation d'une délétion terminale et d'une délétion interstitielle. ....	12
Figure 10: Mécanisme de la formation d'une duplication en tandem et en miroir. ....	13
Figure 11 : Mécanisme de la formation de chromosome en anneau.....	13
Figure 12 : Mécanisme de formation d'un isochromosome monocentrique ou dicentrique.....	14
Figure 13 : Méiose (en gris clair : chromosome d'origine maternelle, en gris foncé : chromosome d'origine paternelle). A. Avec bonne ségrégation en méiose I et méiose II. B. Mauvaise disjonction en méiose I. C. Mauvaise disjonction en méiose II paternelle. D. Mauvaise disjonction en méiose II maternelle.....	15
Figure 14 : carte génétique de chromosome anormal dans le syndrome de Turner.....	16
Figure 15 : Trisomie 21 libre et homogène : 47, XX, +21.....	17
Figure 16 : Carte génétique de syndrome d'Edwards. ....	18
Figure 17: Carte génétique de syndrome de Klinefelter (47, XXY homogène). ....	19
Figure 18 : Carte génétique de syndrome de Jacob (47,XYY) .....	19
Figure 19 : Incubation des tubes dans l'étuve.....	22
Figure 20 : Centrifugeuse.....	23
Figure 21: Séchage des lames dans l'étuve à 37°C.....	24
Figure 22: Lecture des résultats. ....	25
Figure 23: Pourcentage des différentes Trisomies « 21,18 et 13 ». ....	27
Figure 24 : Répartition selon le sexe des patients trisomiques 21. ....	29
Figure 25 : Répartition des patients trisomiques 21 en fonction de l'Age.....	30
Figure 26: Pourcentage de Trisomies 21 dépistées selon l'aspect cytogénétique.....	31
Figure 27 : Mécanisme de trisomie 21 libre.....	32
Figure 28: Mécanisme de la trisomie en mosaïque.....	33

## LISTE D'ABRÉVIATIONS :

---

<b>ADN :</b>	<b>Acide désoxyribonucléique</b>
<b>CGH :</b>	<b>hybridation génomique comparative</b>
<b>FISH :</b>	<b>Fluorescence In Situ Hybridization</b>
<b>P :</b>	<b>Bras court d'un chromosome</b>
<b>PCR :</b>	<b>Réaction de polymérisation en chaîne (Polymerase chain reaction).</b>
<b>q :</b>	<b>Bras long d'un chromosome</b>
<b>SK :</b>	<b>Syndrome de Klinefelter</b>
<b>X :</b>	<b>Chromosome X</b>
<b>Y :</b>	<b>Chromosome Y</b>

---

## PRESENTATION DE L'UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET D'ONCOGENETIQUE

### LABORATOIRE CENTRAL D'ANALYSES MEDICALES CHU HASSAN II FES

L'unité de génétique médicale et d'oncogénétique est située au deuxième étage du laboratoire central d'analyses médicales. Elle représente une première expérience dans un CHU au Maroc. Elle est activement mise en place depuis sa création en Mars 2009 et subdivisée en 3 disciplines (Clinique, cytogénétique et moléculaire).



Génétique clinique (centre diagnostic).

- Consultation de génétique
- Conseil génétique
- Consultation d'oncogénétique
- Avis du médecin généticien dans les services cliniques
- Hôpital de jour en coordination avec les services cliniques



Génétique chromosomique classique et moléculaire.



Génétique moléculaire.

Le laboratoire est constitué d'un plateau technique spécialisé, comprenant 5 chambres climatisées :

- Une salle de culture dédiée à la cytogénétique
- Une salle de préparation des Mix pour PCR avec une hotte PCR
- Une salle de PCR : complètement automatisée
- Une salle de migration et d'analyse des produits de PCR
- Une salle de lecture dotée de deux microscopes couplés à des systèmes de capture et de traitement d'images

L'unité de génétique médicale et d'oncogénétique offre des prestations de service dans le domaine de la génétique médicale. Ces prestations concernent des analyses de cytogénétique classique et moléculaire, des analyses de l'ADN et une consultation de conseil génétique et de dysmorphologie.

## SOMMAIRE:

Remerciements	
Dédicace	
Résumé	
Liste des figures	
Liste d'abréviations	
Présentation de laboratoire	
Introduction.....	1
Partie 1 : Etude bibliographique.....	3
I- Généralités sur la cytogénétique.....	4
1. Historique de la cytogénétique.....	4
2. Cytogénétique classique.....	4
2-1. Définition du caryotype humaine normal.....	4
2-2. Structure du chromosome.....	5
3. Cytogénétique moléculaire.....	5
3-1. Hybridation in situ en fluorescence « FISH » .....	6
3-2. Hybridation génomique comparative « CGH » .....	7
II- Anomalies chromosomiques constitutionnelles.....	8
1. Anomalies chromosomiques de structure.....	8
1-1. Anomalies de structure équilibrées.....	8
a) Inversion.....	9
b) Translocation.....	9
c) Insertion.....	10
1-2. Anomalies de structure déséquilibrées.....	11
a) Délétion.....	11
b) Duplication.....	12
c) Chromosome en anneau.....	13
d) Isochromosome.....	13
2. Anomalies chromosomiques de nombre.....	14
2-1. Monosomies.....	15
2-2. Trisomies.....	16
Partie 2 : Matériels et Méthodes.....	20

I.	Matériels.....	21
II.	Méthodes.....	21
	1. Prélèvement.....	21
	2. Etape de culture des cellules.....	21
	3. Accumulation des cellules en métaphase.....	22
	4. Choc hypotonique.....	22
	5. Fixation.....	23
	5-1. Préfixation.....	23
	5-2. 1ère fixation.....	23
	5-3. 2ème fixation.....	23
	6. Etalement.....	24
	7. Vieillissement des lames.....	24
	8. Dénaturation/Coloration.....	24
	9. Observation au microscope.....	24
	Partie 3 : Résultats et discussion.....	26
I.	Répartition de l'ensemble des trisomies 21,18 et 13 de 2019 à 2021.....	27
II.	Répartition de la trisomie 21 selon le sexe de 2019 à 2021.....	28
III.	Répartition de la trisomie 21 selon l'Age de 2019 à 2021.....	29
IV.	Répartition de la trisomie 21 selon l'aspect cytogénétique de 2019 à 2021.....	30
	Conclusion.....	34
	Références bibliographiques.....	36

# INTRODUCTION

La cytogénétique a pour objet l'étude de la structure et du fonctionnement normal et pathologique des chromosomes et de la chromatine. Depuis 1959 daté de la mise en évidence de la première anomalie chromosomique chez l'homme, la trisomie 21[20], l'étude des chromosomes humains a permis de mettre en évidence de très nombreuses anomalies chromosomiques.

On distingue trois grands types d'anomalies chromosomiques : les anomalies de nombre, les anomalies de la structure qui peuvent être équilibrées ou déséquilibrées et les anomalies chromosomiques rares comme les fragilités chromosomiques. Les anomalies chromosomiques peuvent être constitutionnelles ou acquises. Les anomalies constitutionnelles se forment lors des premières divisions du zygote. Les anomalies acquises, sont des anomalies qui vont apparaître au sein d'une cellule au cours de la vie. Dans la majorité des cas ces anomalies acquises sont trouvées dans les cellules tumorales.

Le caryotype révèle un grand intérêt, notamment en cytogénétique, dont il est l'examen clef qui nous permet de mettre au point les différentes anomalies pathologiques humaines, que ça soit anomalies de nombre ou anomalies de structure.

C'est dans ce contexte, l'objectif de ce stage de fin d'étude est double :

- ✚ Maitriser les techniques utilisées au sein du laboratoire de la cytogénétique au centre hospitalier universitaire Hassan II, Fès.
- ✚ L'exploitation des données de la cytogénétique concernant les anomalies chromosomiques de nombre : Trisomie 21,13,18.

PARTIE 1 :  
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

## I-GENERALITES SUR LA CYTOGENETIQUE :

### 1-Historique de la cytogénétique :

La cytogénétique est une discipline qui a pour objet l'étude de la physiopathologie des chromosomes, et se divise en cytogénétique constitutionnelle et cytogénétique oncohématologie.

Le terme de chromosome a été proposé dès 1888 par Waldeyer pour désigner les éléments colorés visibles au cours de la division cellulaire [29], leur dénombrement a longtemps été difficile du fait de l'enchevêtrement des chromosomes visibles à la métaphase, et il aura fallu attendre 1956 date à laquelle Tjio et Levan confirment définitivement que le nombre de chromosomes était de 46 dans les cellules somatiques humaines [38]. En 1959, Lejeune et Turpin associent un handicap connu à une anomalie chromosomique : la trisomie 21. C'est le début de la cytogénétique humaine et médicale.

Dans les années qui ont suivi, plusieurs autres anomalies du nombre des chromosomes ont été identifiées, comme la trisomie 13 (syndrome de Patau) étes décrit par Klaus Patau en 1960, trisomie 18 (syndrome d'Edwards) ou encore la monosomie X (syndrome de Turner).

Les premières techniques de cytogénétique ont donné aux cytogénéticiens la base d'un langage commun permettant de classer les chromosomes. Mais ne permettait pas un examen fin de la structure des chromosomes, L'arrivée au cours des années 1970 des techniques de marquage(banding) des chromosomes a permis la description de très nombreuses anomalies de la structure des chromosomes. Puis en 1977 le marquage des sondes se faisait par des techniques utilisant la radioactivité, la simplification de la méthode est venue par leur marquage en fluorescence, d'où le terme d'hybridation in situ fluorescente ou FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), et en 1996 l'équipe de Dan Pinkel a mis au point une nouvelle technique de cytogénétique appelée hybridation génomique comparative ou CGH [32].

### 2-Cytogénétique classique :

#### 2-1 -Définition du caryotype Humaine normal :

Le caryotype est la représentation, obtenue par microphotographie de l'aspect morphologique de l'ensemble des chromosomes d'une cellule en métaphase ou en prométaphase. Les chromosomes sont classés par paires selon de la taille et la disposition du

centromère. Le caryotype est le premier examen permettant une analyse globale du génome, cet examen peut être prénatal (liquide amniotique...) ou postnatal (sang veineux...).

Pour l'espèce humaine, le nombre de chromosomes est de 46 chromosomes. Ils sont regroupés en 23 paires, classés de 1 à 22 autosomes, et 2 chromosomes sexuels (X et Y) [16]. (Figure1)

Formule chromosomique :

- Caryotype normal d'une femme : 46.XX
- Caryotype normal d'un homme :46. XY

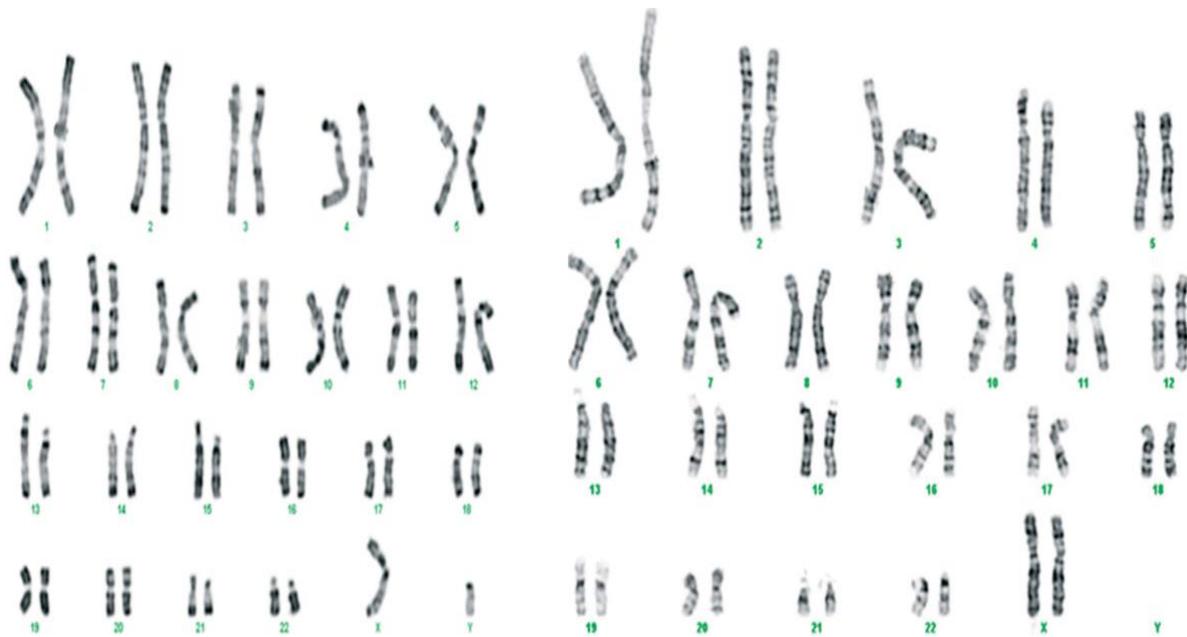


Figure 1:le caryotype humain normal.[34]

## 2-2-Structure du chromosome :

Les chromosomes sont des structures nucléoprotéiques, chaque chromosome est représenté par une molécule d'ADN associée à des histones, cet ensemble forme ce que l'on dénomme la chromatine [29].

En métaphase les chromosomes sont constitués de deux chromatides sœurs réunies au niveau du centromère, qui est un élément essentiel à la séparation des chromatides. En fonction de la position du centromère, on définit au niveau des chromatides des bras courts (p) et des bras longs (q). Enfin les extrémités des chromosomes sont nommées « télomères » et

correspondent à une structure permettant la stabilité des chromosomes(Figure2). Elle est commune à tous les chromosomes.

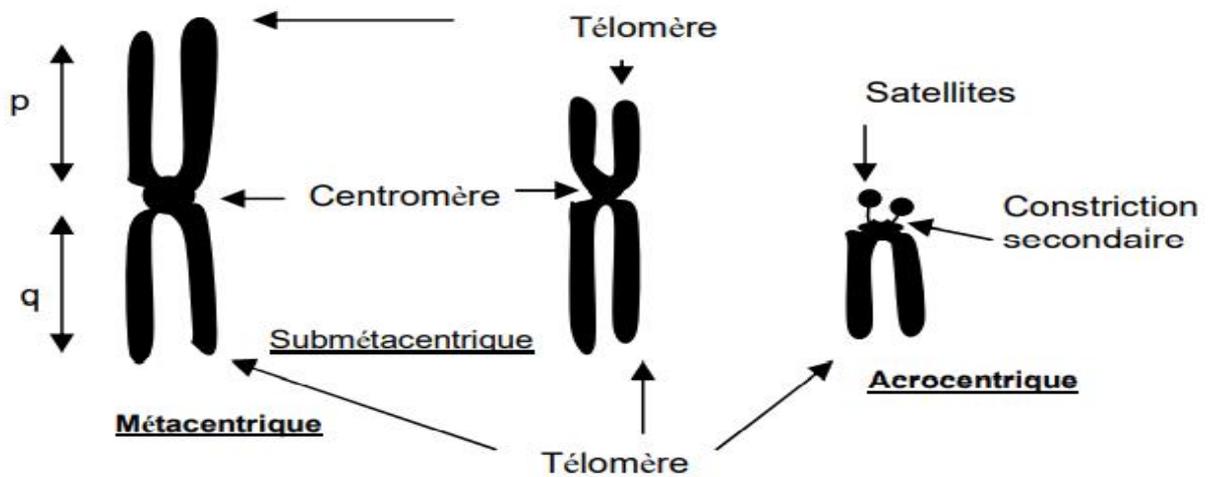


Figure 2:structure d'un chromosome.[1]

### 3- Cytogénétique moléculaire :

#### 3-1-Hybridation in situ en fluorescence « FISH » :

L'hybridation in situ en fluorescence « FISH », est une technique qui améliore considérablement l'analyse cytogénétique.

La FISH se base sur la propriété de dénaturation et de renaturation de la double hélice d'ADN, cette technique permet de détecter de 100 Kb à 1 Mb. Elle peut être utilisée sur les préparations chromosomiques et donc sur chromosomes obtenus après culture (FISH métaphasique), ou sur noyaux cellulaires (FISH interphasique) [25].

Son principe repose sur la complémentarité possible entre l'ADN d'un patient et un fragment d'ADN d'une sonde nucléotidique de synthèse marqué soit par molécule fluorescente, soit avec un haptène (molécule qui peut être reconnue par un anticorps). Une complémentarité possible entre l'ADN du patient et l'ADN de la sonde fluorescente permettra l'hybridation in situ, (Figure3). L'utilisation de microscope à épi fluorescence permettra ensuite la visualisation de la fluorescence émise par les sondes [8].

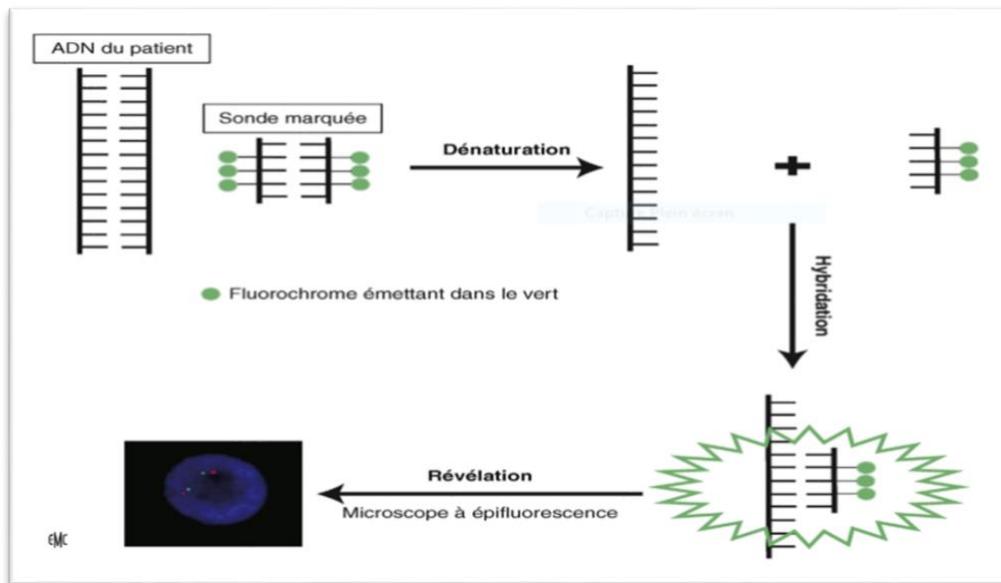


Figure 3 : Principe de l'hybridation in situ en fluorescence.[34]

### 3-2-Hybridation génomique comparative « CGH » :

L'hybridation génomique comparative « CGH », une nouvelle technique de cytogénétique moléculaire. Son principe consisté à comparer le génome du patient à un génome de référence « témoin normal » pour identifier des différences entre les deux génomes et localiser des régions de déséquilibre génomiques(Figure4).

Les deux ADN témoin et du patient sont marqués par deux fluorochromes différents. L'hybridation compétitive des ADN se fait sur une lame de verre qu'on appelle « puce » le calcul des ratios de fluorescence entre les deux ADN se fait à l'aide d'un logiciel et permet de définir les variations du nombre de copies entre les deux ADN testés.

Dans les séquences qui présentent une duplication dans l'échantillon analysé, la fluorescence verte sera supérieure à la rouge et l'émission globale sera de couleur verte, inversement, des délétions entraîneront une diminution du niveau de la fluorescence verte par rapport à la fluorescence rouge de l'échantillon de référence et l'émission nette sera de couleur rouge. En l'absence d'un changement dans le nombre de copies, générera une couleur d'émission nette (jaune) [2].

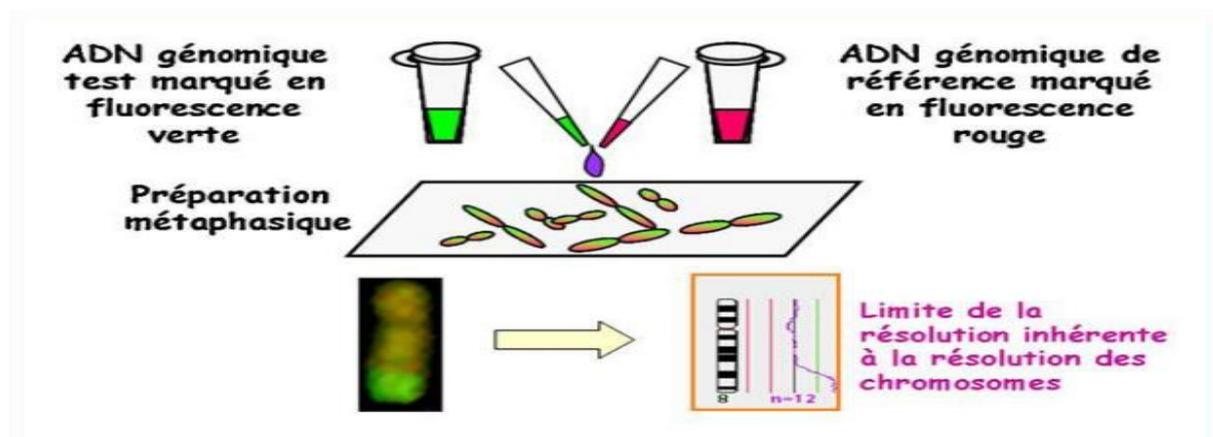


Figure 4: principe de la CGH classique.[12]

## II-ANOMALIES CHROMOSOMIQUES CONSTITUTIONNELLES :

Les anomalies chromosomiques constitutionnelles sont des maladies génétiques fréquentes en pathologie humaine.

On appelle anomalie chromosomique tout remaniement du nombre ou de la structure des chromosomes. Les anomalies chromosomiques peuvent être soit constitutionnelles, soit acquises au cours d'un processus de cancérogenèse.

Elles surviennent soit dès la conception aboutissant alors à une aberration homogène touchant toutes les cellules de l'organisme, soit au cours des premières divisions du zygote se traduisant par une anomalie en mosaïque [9].

Il existe deux types d'anomalies chromosomiques plus fréquentes : les anomalies de nombre et les anomalies de structure.

### 1-Anomalies chromosomiques de structure :

Une anomalie de structure c'est une altération par rapport à la structure normale.

Les anomalies chromosomiques de structure résultent d'une ou plusieurs cassures chromosomiques suivies d'un recollement anormal, Elles peuvent affecter un ou deux chromosomes, homologues ou non homologues [22].

#### 1-1-Anomalies de structure équilibrées :

Une anomalie équilibrée quand il n'y a ni perte ni gain de matériel génétique mais l'ADN est réparti de façon anormale entre les chromosomes. Le phénotype est normal.

a) **-Inversion :**

Les inversions sont dues à deux cassures sur le même chromosome, suivies de recollement après inversion du segment intermédiaire (Figure 5). Elles résultent de la formation d'une boucle dans l'un des chromosomes homologues durant leur appariement au moment de la méiose [26].

Il existe deux types d'inversion :

✚ **Inversion péricentrique** : les cassures se situent sur les deux bras du chromosome de part et d'autre du centromère.

✚ **Inversion paracentrique** : les cassures se situent sur le même bras du chromosome.

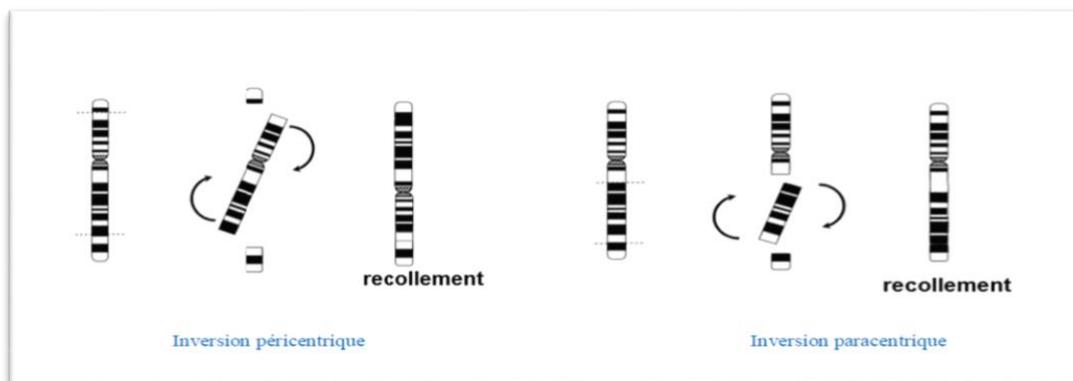


Figure 5: Mécanisme de formation d'une inversion péricentrique et paracentrique.[37]

b) **-Translocation :**

Une translocation c'est un remaniement chromosomique lié à une cassure sur au moins deux chromosomes non homologues, et recollement après échange des segments distaux. On distingue deux formes majeures de translocations : les translocations robertsoniennes et les translocations réciproques. Ces translocations peuvent être équilibrées ou non équilibrées. Elles peuvent survenir de novo ou être transmises.

✚ **Translocations robertsoniennes (rob) :**

Elles concernent les chromosomes acrocentriques (paires 13, 14, 15, 21, 22) et entraînent la perte des deux bras courts de très petite taille ne code que pour des gènes répétés

sans importance pour le développement, et une réunion des deux bras longs pour former un chromosome dérivé(Figure6), et réduisant le nombre de chromosomes à 45. [2]

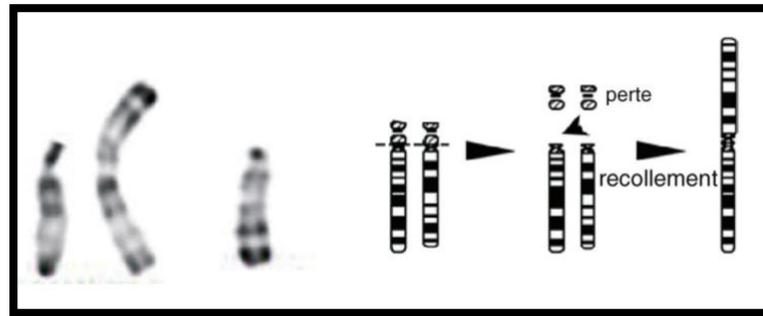


Figure 6 : Mécanisme de formation d'une translocation robertsonienne.[34]

#### ✚ Translocations réciproques (t) :

Cette anomalie consiste en l'échange de matériel chromosomique entre deux chromosomes non homologues, cassure soit sur les bras longs ou courts d'au moins deux chromosomes et échanges de ces portions cassées(Figure7).

Les translocations réciproques sont dites équilibrées quand il n'y a ni perte ni gain de matériel génétique, il n'y a donc pas dans la majorité des cas de conséquence cliniques pour le sujet porteur. Elles sont déséquilibrées si au moment de la cassure il y a la délétion d'un segment chromosomique [26].

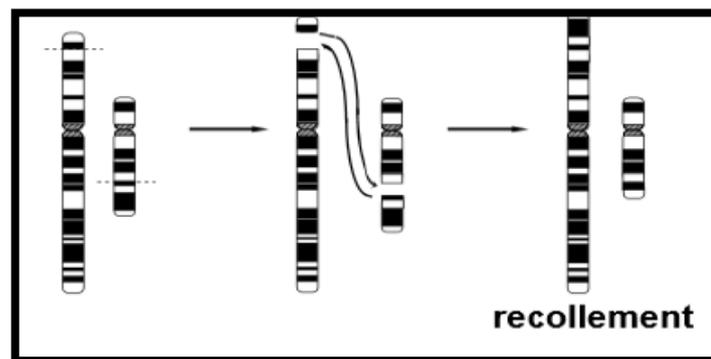


Figure 7 : Mécanisme de formation d'une translocation réciproque.[37]

#### c)- Insertion :

Les insertions se traduisent par la présence d'une portion d'un chromosome insérée dans un autre chromosome [24].

Elles résultent d'un mécanisme à trois cassures, deux sur le chromosome donneur et une sur le chromosome receveur(Figure8).

Le segment inséré peut avoir gardé son orientation (la bande la plus proximale restante la plus proche du centromère) ou prendre une orientation inversée (si la bande la plus proximale du fragment se retrouve la plus éloignée du centromère).

Cette anomalie peut rester équilibrée et stable dans les cellules somatiques au cours des générations cellulaires. Mais elle est très instable en méiose, on peut observer la formation de gamètes monosomiques ou trisomiques pour le segment inséré.

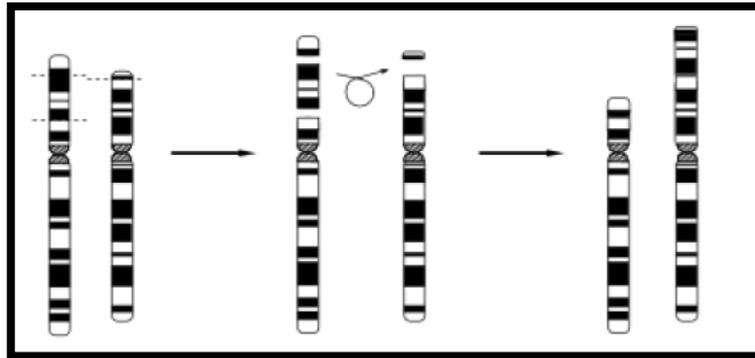


Figure 8: Mécanisme de formation d'une insertion.[37]

### 1-2-Anomalies de structure déséquilibrées :

Une anomalie est déséquilibrée quand il y a un gain ou une perte de matériel génétique à l'origine d'anomalies phénotypiques (dysmorphie faciale, malformation viscérale, retard psychomoteur).

#### a) - Délétion :

Les délétions sont les anomalies de structure déséquilibrées les plus fréquentes.

Les délétions résultent d'une cassure avec perte d'un fragment chromosomique, donc des gènes de taille plus ou moins importante(Figure9). Ces délétions peuvent survenir sur n'importe quel chromosome et concerner toute partie d'un chromosome [26], donc le phénotype est anormal.

Il existe deux types de délétion :

✚ La **délétion terminale** : la plus fréquente, implique la perte de l'extrémité terminale du chromosome y compris le télomère.

✚ La **délétion interstitielle** : c'est lorsque deux cassures se produisent et que la partie chromosomique située entre les deux cassures est perdue et donc le télomère est conservé.

Certaines délétions chromosomiques s'accompagnent d'un phénotype reconnaissable comme la délétion 4p terminale responsable du syndrome de Wolf ou syndrome de Wolf-Hirschhorn ou la délétion 5p terminale responsable du syndrome du « cri-du-chat ».



Figure 9: Mécanisme de formation d'une délétion terminale et d'une délétion interstitielle.[37]

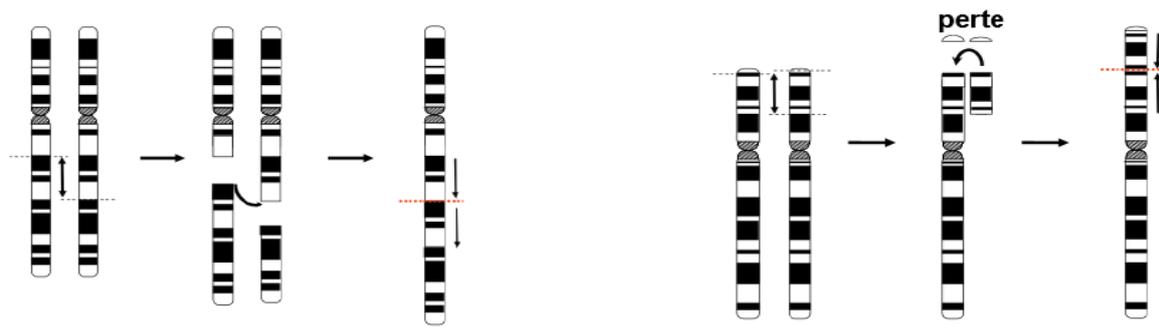
#### b) - Duplication :

C'est le remaniement opposé à la délétion, Il s'agit de la répétition d'un fragment chromosomique de taille variable à sa position d'origine(Figure10), C'est une anomalie déséquilibrée du fait du gain de matériel chromosomique [14].

La duplication se fait :

- ✚ Soit dans le même sens, c'est alors **une duplication directe ou en tandem**.
- ✚ Soit dans le sens inverse, c'est alors **une duplication inversée ou en miroir**.

La duplication distale du chromosome 15q est une anomalie chromosomique très rare caractérisée par un défaut de croissance, un retard psychomoteur avec des troubles d'apprentissage et d'une dysmorphie faciale. Ces symptômes peuvent varier considérablement d'un cas à l'autre, cela dépend de la longueur et l'emplacement de l'endroit de la portion dupliquée du chromosome 15q (**Braha,E., Rusu,C., Chantot-Bastaraud,S.2014.Elsevier**).



Duplication en tandem

Duplication inversée

Figure 10: Mécanisme de la formation d'une duplication en tandem et en miroir.[37]

### C)- Chromosome en anneau :

Cette anomalie résulte d'une cassure aux deux extrémités d'un chromosome avec perte des extrémités cassées et recollement du chromosome(Figure11) [4]. Elle est donc assimilable à une double délétion.

Il s'agit à un chromosome circulaire déséquilibré, le chromosome en anneau est instable lors de la mitose. Il est symbolisé par (r) sur la formule chromosomique.

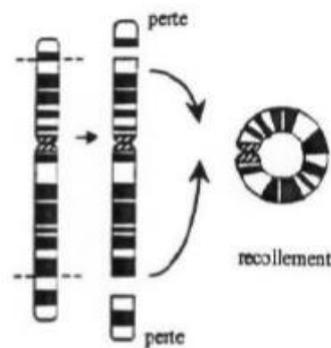


Figure 11 : Mécanisme de la formation de chromosome en anneau.[37]

### d)- Isochromosome :

Ce sont des chromosomes anormaux formés soit de 2 bras longs, soit de 2 bras courts avec perte de l'autre bras du chromosome [14]. Ils sont résulté lorsqu'un chromosome normal se divise transversalement et non longitudinalement.

Il existe deux types du isochromosome soit monocentrique, soit dicentrique selon le mécanisme de formation(Figure12). Le plus souvent, on rencontre l'isochromosome pour le bras long du chromosome X qui constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner

(isochromosome Xq) ou pour le chromosome 12 dans le cadre d'un syndrome de Pallister-Killian (isochromosome 12p).

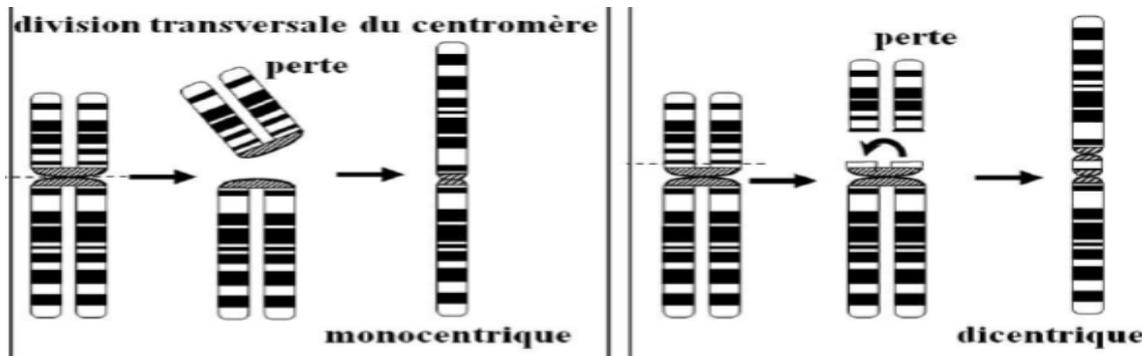


Figure 12 : Mécanisme de formation d'un isochromosome monocentrique ou dicentrique.[37]

## 2- Anomalies chromosomiques de nombre :

Ce qui caractérise les anomalies de nombre de chromosomes en général la ségrégation des chromosomes (non-disjonction) méiotique ou plus rarement mitotique. Ces anomalies affectent le nombre de chromosomes et non leur structure qui reste normale [25].

Par définition, non-disjonction est résulté par le fait que deux chromosomes migrent vers le même pôle lors de l'anaphase et passent ensemble dans la même cellule fille, au lieu de migrer chacun dans une cellule fille, Elle peut concerner deux chromosomes homologues, lors de la première division méiotique, ou deux chromatides sœurs, lors de la deuxième division méiotique [34] (Figure13).

Les anomalies de nombres sont divisées en deux catégories : aneuploïdie et polyploïdie [22] [23].

✚ La **polyploïdie** : Chaque individu normal est constitué d'un lot haploïde maternel ( $n = 23$  chromosomes) et d'un lot haploïde paternel ( $n = 23$  chromosomes) soit  $2n$ . Mais dans le cas de la polyploïdie il y a un nombre anormal de lots haploïdes entiers. Il peut y avoir  $3N$  chromosome (= 69 chromosomes), c'est une triploïdie, ou bien  $4N$  (= 92 chromosomes), c'est une tétraploïdie.

✚ L'**aneuploïdie** : l'aneuploïdie résulte le plus souvent à un défaut de ségrégation. Elle est caractérisée par la perte d'un chromosome(monosomie) ou la présence d'un chromosome en plus (trisomie). Lorsque l'aneuploïdie

présente dans tout l'organisme. On parle d'anomalie homogène. Plus rarement, ces anomalies peuvent être dues à une erreur mitotique postzygotique conduisant à une aberration uniquement dans une partie des cellules. On parle alors d'anomalie en mosaïque. Les aneuploïdies des chromosomes sexuels sont appelées dysgonosomies.

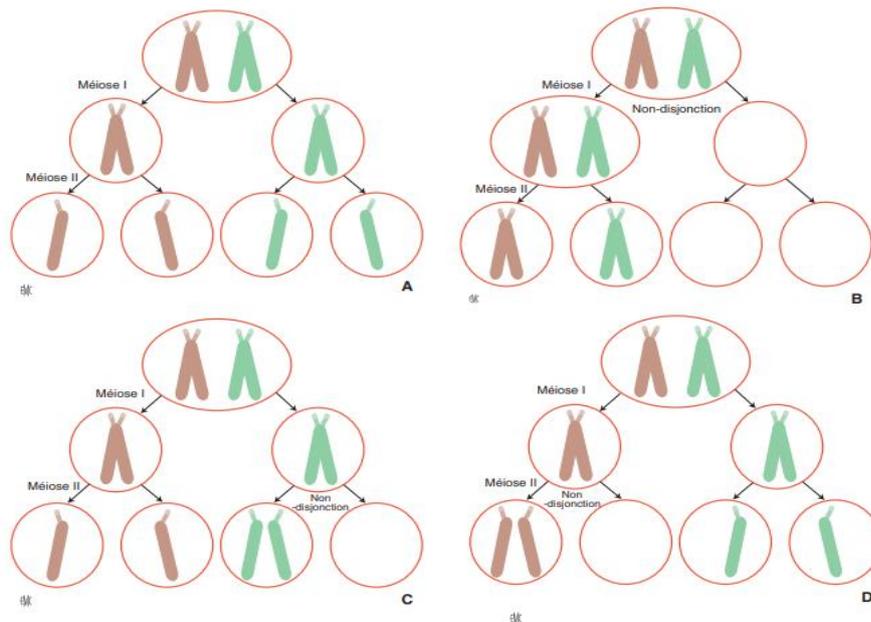


Figure 13 : Méiose (en gris clair : chromosome d'origine maternelle, en gris foncé : chromosome d'origine paternelle). A. Avec bonne ségrégation en méiose I et méiose II. B. Mauvaise disjonction en méiose I. C. Mauvaise disjonction en méiose II paternelle. D. Mauvaise disjonction en méiose II maternelle. [34]

### 2-1- Monosomies :

Les monosomies sont caractérisées par la perte d'un chromosome. Le nombre de chromosomes est donc de 45.

Elles entraînent un nombre important d'avortements précoces et les sujets atteints de monosomies ne sont jamais viables pour la partie autosomique [9]. Une seule monosomie est viable dans l'espèce humaine. Il s'agit de la monosomie X ou syndrome de Turner (45, X).

### Exemple syndrome de Turner :

Parmi les anomalies chromosomiques des gonosomes, le syndrome de Turner est le plus retrouvé chez des filles, son incidence est estimée à une fille sur 2500[7]. Cette anomalie ne résulte pas d'une non-disjonction des chromosomes ou chromatides au cours de l'anaphase

mais d'une migration trop lente vers un pôle de la cellule, ceci entraîne une absence totale ou partielle du chromosome X (Figure 14).

Les patientes ayant une large délétion du bras long de l'X présentant 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, d'autres gènes sont présents sur le bras court, et en cas de délétion proximale du bras court Xp on observe une puberté spontanée, avec possibilité de grossesse et une ménopause précoce [33] [19]

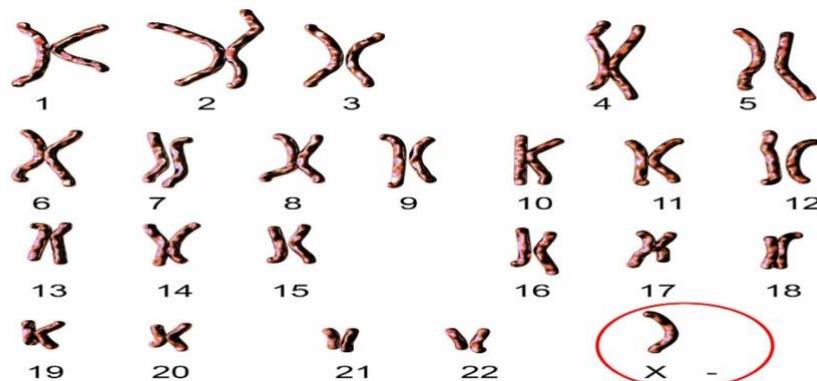


Figure 14 : carte génétique de chromosome anormal dans le syndrome de Turner. (Crédit : informationhospitaliere.com)

## 2-2- Trisomies :

Les trisomies sont les anomalies chromosomiques les plus communes dans l'espèce humaine, Elles sont définies par la présence d'un chromosome supplémentaire. Le nombre de chromosomes est donc de 47 et non plus de 46. Tous les chromosomes peuvent être impliqués, et la plupart des trisomies occasionnent des avortements précoces. Néanmoins, les sujets porteurs d'aneuploïdies gonosomiques : Trisomie X (Syndrome Triple X), le syndrome de Klinefelter (XXY) et le Syndrome de Jacob : l'individu possède un chromosome Y en double exemplaire, et un chromosome X (XYY), ou de trisomie 21 (Syndrome de Down), Trisomie 13 (Syndrome de Patau) et Trisomie 18 (Syndrome d'Edwards).

### Exemple Trisomie 21 : « Syndrome de Down »

Le diagnostic de mongolisme était décrit initialement par Seguin (1846) puis par Down (1959) [3].

La trisomie 21 ou syndrome de Down est la plus fréquente des anomalies chromosomiques dans toutes les populations, sa fréquence est de 1/800 naissances [22].

C'est une anomalie chromosomique définie par la présence en 3 copies au lieu de deux de tout ou partie du chromosome 21, c'est-à-dire la présence d'un chromosome 21 surnuméraire, donc le nombre des chromosomes est 47 (Figure15).

La trisomie 21 résulte le plus souvent d'une malségrégation au cours de la première division méiotique. Mais elle peut se constituer pendant la 2ème division méiotique ou aussi pendant les divisions de la mitose.

L'étude du caryotype permet de préciser l'origine et la forme de cette anomalie, cette anomalie peut être sous forme homogène ou en mosaïque, Il existe aussi la trisomie 21 par translocation d'un segment de chromosome 21. Sa fréquence représente 3% de l'ensemble des trisomies 21 [10].

Cette anomalie génétique entraîne effectivement des troubles communs à tous les sujets qui en sont atteints, notamment des signes physiques particuliers ainsi qu'une déficience intellectuelle. Cependant, il existe une grande variabilité d'un individu à l'autre portant sur la nature de ces difficultés ainsi que leur intensité.

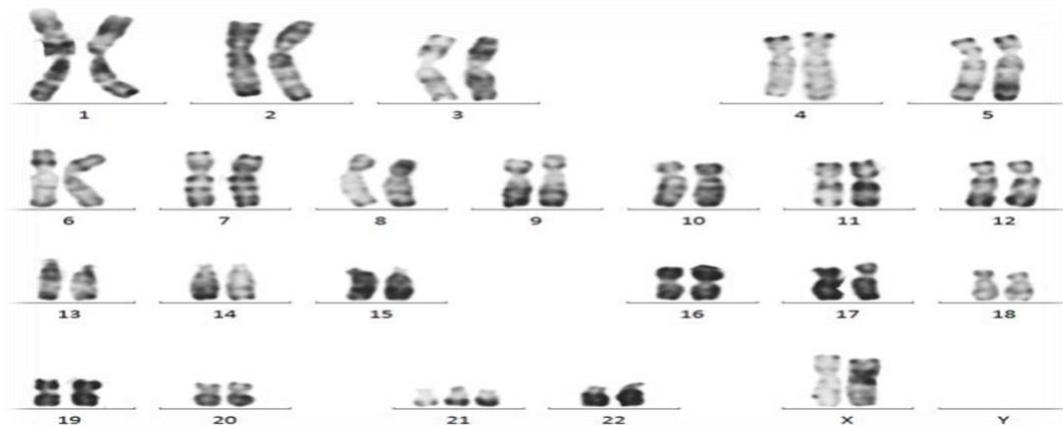


Figure 15 : Trisomie 21 libre et homogène : 47, XX, +21.[15]

#### Exemple Trisomie 13 : « Syndrome de Patau » :

La trisomie 13 ; également appelée syndrome de Bartholin-Patau ou trisomie D est une anomalie chromosomique rare qui affecte approximativement une naissance sur 8 000 à 12 000.

C'est une anomalie chromosomique correspondant à un chromosome 13 surnuméraire visibles sur le caryotype fœtal. La formule chromosomique des patients est donc de 47 chromosomes au lieu des 46 chromosomes de l'espèce humaine.

Cette trisomie est létale, la moitié des enfants atteints décèdent avant l'âge de 1 mois et la survie ne dépasse pas un an [22] [30].

### Exemple Trisomie 18 : « Syndrome d'Edwards » :

La trisomie 18 est une maladie chromosomique constitutionnelle, définie par la présence d'un chromosome 18 surnuméraire. Le caryotype fœtal contient 47 chromosomes (Figure 16). Sa fréquence est de 1/6000 naissances, C'est la trisomie autosomique la plus fréquente après la trisomie 21, ou syndrome de Down [17].

Cette trisomie est létale, les nourrissons atteints de trisomie 18 ont un taux de mortalité élevé, secondaire aux malformations létales associées à ce syndrome. Seulement 4% peuvent survivre à leur première année de vie [13].

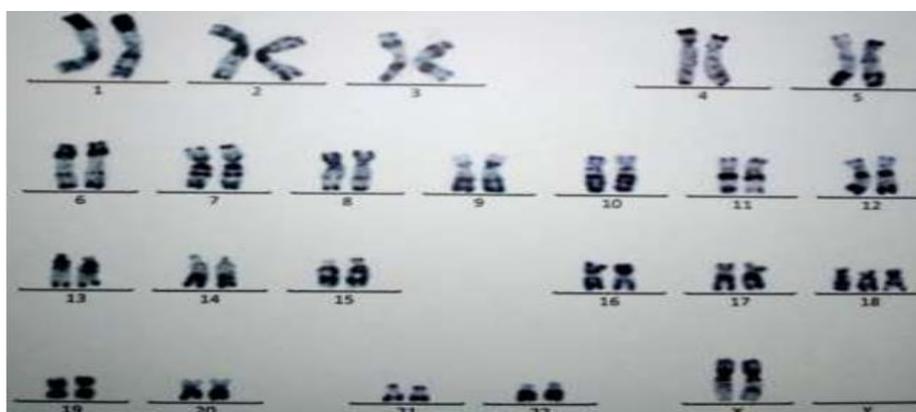


Figure 16 : Carte génétique de syndrome d'Edwards.[13]

### Exemple : Syndrome de Klinefelter (XXY) :

Le syndrome de Klinefelter (SK) est un des désordres chromosomiques congénitaux les plus fréquents dans le sexe masculin. Son incidence est de 1 pour 600 naissances masculines.

Il caractérise par un chromosome sexuel X surnuméraire chez l'homme, ceci entraîne un déficit en testostérone, une infertilité et des comorbidités, et une formule chromosomique XXY (Figure 17). D'autres formules peuvent exister mais sont plus rares : XXXY, XXXXY, XXYY, XXXYY. [27]

Lors de la méiose, il peut y avoir une non-séparation des chromosomes homologues en 1ère division de méiose ou une non-séparation des chromatides sœurs d'un chromosome en 2ème division de méiose. On obtient alors des gamètes anormaux qui, lors de la fécondation, s'unissent avec un gamète normal, engendrant alors une trisomie ou une monosomie. Dans le cas du syndrome de Klinefelter, il s'agit d'une trisomie.

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. [36]

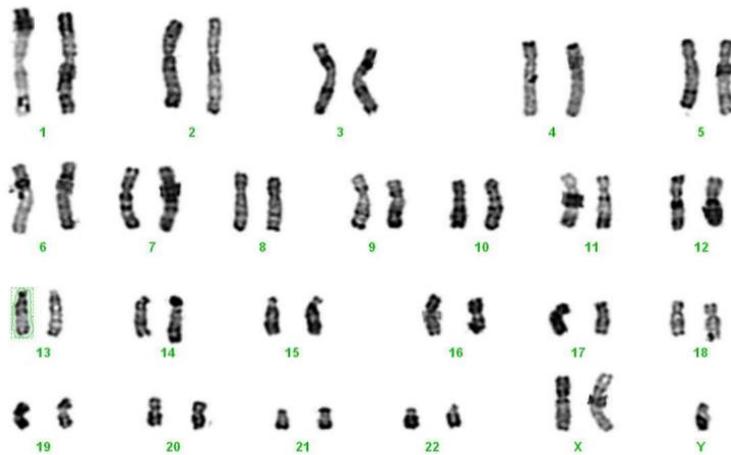


Figure 17: Carte génétique de syndrome de Klinefelter (47, XXY homogène).[5]

Exemple : Syndrome de Jacob :

Le syndrome de Jacob ou syndrome du double Y, consiste en la présence d'un chromosome Y en excès. Sa prévalence est estimée à 1/1000 naissance.

Il est caractérisé par une avance staturale associée le plus souvent à un retard mental et un syndrome dysmorphique. Nous décrivons un cas de dysgénésie gonadique 47 XYY.

L'anomalie apparaît aléatoirement durant la formation des cellules germinales. Une mauvaise disjonction des gonosomes durant l'anaphase II de la méiose peut faire apparaître des cellules germinales avec une copie supplémentaire du chromosome Y. [35]



Figure 18 : Carte génétique de syndrome de Jacob (47,XYY) ( crédit :Prenatal Screening Ontario)

# PARTIE 2 : MATÉRIEL ET MÉTHODES

## I-MATERIEL :

Il s'agit d'une étude rétrospective appartenant à 116 patients. Tous ses patients se sont hospitalisés au laboratoire, de cytogénétique au CHU Hassan II Fès, sur une période de 3 ans, comprise entre le 04 janvier 2019 et le 16 septembre 2021.

Les données cliniques ainsi que les résultats sont recueillis à partir du registre de caryotype constitutionnel.

Nous présentons aussi dans cette partie du rapport les différentes étapes de la réalisation d'un caryotype.

## II-METHODES :

Le caryotype est une technique qui permet l'étude des chromosomes d'un individu. Cette technique permet d'obtenir une image, en microscopie optique. Pour obtenir des préparations chromosomiques, il faut récolter les cellules au stade de la mitose (stade métaphasique), pour le dénombrement et à l'identification des chromosomes.

### 1-Prélèvement :

Le caryotype est réalisé à partir d'un prélèvement dans un tube héparine d'une capacité de 100 ml, ce tube reçoit 5 ml de sang veineux périphérique dans des conditions stériles. On note sur le tube les informations du patient (Nom, prénom) ainsi que son numéro du dossier génétique.

### 2- Etape de culture des cellules :

Le sang reste dans un tube incliné contenant une lectine à fort pouvoir mitogène « phytohémagglutinine(PHA) », la durée maximale de la culture est de 3 nuits pour les lymphocytes sanguins.

Cette étape nécessite une aseptisée rigoureuse car certains micro-organismes peuvent altérer la culture cellulaire.



Figure 19 : Incubation des tubes dans l'étuve.

### 3-Accumulation des cellules en métaphase :

Après la phase de multiplication des cellules, celles-ci sont bloquées au stade de métaphase afin de pouvoir observer les chromosomes. Pour ce faire, on ajoute 100  $\mu$ l de colchicine (10 mg/ ml), puis a remis les tubes dans l'étuve pendant 50 min, cette substance permet la formation du fuseau mitotique. La mitose est bloquée au stade de métaphase.

### 4-Choc Hypotonique :

Une heure avant le choc hypotonique, la solution à de KCL 0.065M (1.4g de KCL qsq 300ml) est préparée, et mise à une température de 37°C dans l'étuve , les tubes sont sortis de l'étuve et mélangé doucement ,puis centrifugés (Figure 20) à 1500tr/mn à 25°C pendant 5 min, le surnageant est aspiré, après on ajoute dans chaque tube quelque goutte de la solution hypotonique, le culot est bien dissous et suspendu à l'aide d'une pipette Pasteur, L'étape suivante consiste à compléter à 12 ml de KCL par tube. Finalement les tubes sont alors bien homogénéisés et remis à l'étuve pendant 20 min. Cette étape, entraîne le gonflement des cellules par différence de pression osmotique. Les membranes cytoplasmique et nucléaire sont fragilisées.



Figure 20 : Centrifugeuse.

### 5-Fixation :

Phase durant laquelle la fixation définitive des constituants cellulaires est effectuée. Une solution est préparée Carnoy acétique « fixateur », qui est un mélange de 3 volumes de méthanol et 1 volume d'acide acétique. Puis ce fixateur est mis dans un flacon propre et sec en verre, stocké dans la glace ou +4°C, il faut prévoir 30 ml par tube pour 3 fixations.

#### 5-1- Préfixation :

1ml de fixateur frais est ajouté dans chaque tube puis Centrifugé à 1500 tr/min durant 5min.

#### 5-2- 1ère fixation :

La première fixation se fait par quelques gouttes de Carnoy I préparé extemporanément, puis on mélange, tout d'abord doucement jusqu'à dissolution totale du culot. Après on complète à 10 ml par Carnoy, les tubes sont homogénéisés et incubés pendant 20 min à température ambiante.

#### 5-3- 2ème fixation :

La deuxième fixation se fait après centrifugation, on élimine le surnageant jusqu'à 0,5ml du niveau de culot, la suspension est remise délicatement dans quelques gouttes de Carnoy I et complétée à 8 ml par Carnoy I, les tubes sont homogénéisés et laisser fixer pendant 45 min minimum à température ambiante.

### 6-Etalement :

Les cellules sont alors prêtes à être étalées. On laisse tomber quelques gouttes de la suspension cellulaire sur une lame de verre à température de 22°C (+/- 2°C) et à 45% (+/-5°C) d'humidité minimum. Le fait de faire tomber la suspension cellulaire fait éclater les membranes fragilisées, cette étape a pour but d'obtenir des métaphases avec des chromosomes bien séparés.

### 7- Vieillissement des lames :

Les lames étalées sont séchées à l'air libre puis remises à l'étuve à 37°C pour parfaire la fixation et permettre une meilleure dénaturation.



Figure 21: Séchage des lames dans l'étuve à 37°C.

### 8- Dénaturation /Coloration:

La dénaturation est réalisée par un traitement à la chaleur dans une solution alcaline appelée solution d'Earle (dénaturation thermique et enzymatique). Cette étape facilite le classement des chromosomes.

Une simple coloration au Giemsa (mélange de deux colorants : azur de méthylène et éosine, dilués dans du méthanol), les chromosomes prennent un aspect rose violacé à peu près homogène sur toute leur longueur, ceci permet de compter et de classer les chromosomes.

### 9- Observation au microscope :

Il se fait à l'aide d'un microscope photonique lié à une caméra et contenant un logiciel de traitement des chromosomes nommé « cytovision », sous microscope, on voit les

chromosomes en métaphase et on essaye de repérer les mitoses avec des chromosomes bien visibles, structurés et individualisés. Les chromosomes sont photographiés et disposés selon un format standard : par paires et classés par tailles, et par position du centromère.

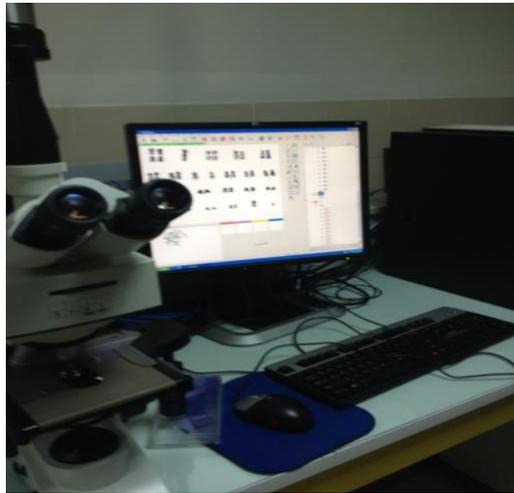


Figure 22: Lecture des résultats.

PARTIE 3 :  
RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les données informatives ont été recueillies manuellement sur un tableau d'exploitation à partir des dossiers archivés de cytogénétique postnatale constitutionnelle au sein du laboratoire de la cytogénétique du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II, Fès.

Ces données regroupent le nom et prénom du patient, le numéro du dossier et le résultat du caryotype. Les données sociodémographiques ont concerné le sexe, l'âge des enfants au moment du diagnostic génétique, et aussi l'âge des parents au moment de la conception.

#### I- REPARTITION DE L'ENSEMBLE DES TRISOMIES 21,18 ET 13 DE 2019 à 2021 :

Ce graphique représente la fréquence des différentes trisomies « 21,18 et 13 », durant la période du 04 janvier 2019 à le 16 septembre 2021, au laboratoire central du centre hospitalier universitaire Hassan II, Fès.

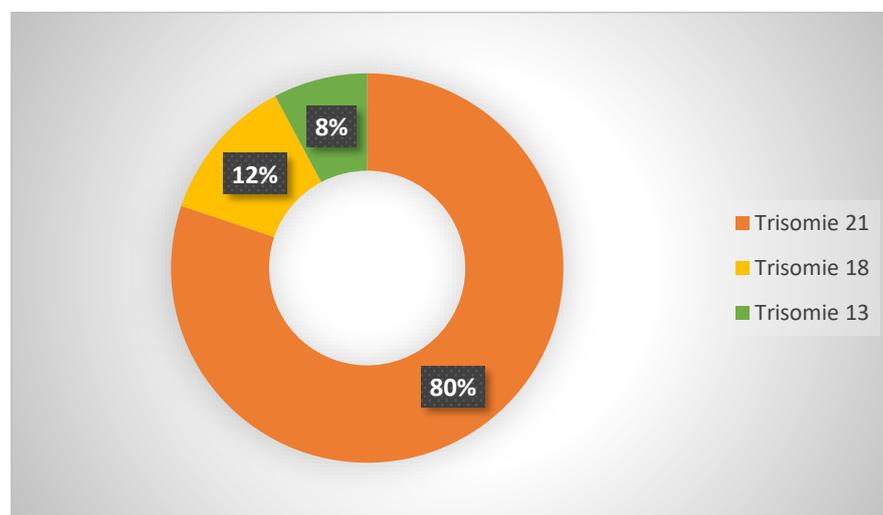


Figure 23: Pourcentage des différentes Trisomies « 21,18 et 13 ».

Parmi les 116 caryotypes réalisés, 93 patients soient une prévalence de 80%, sont des cas trisomiques 21, ce qui représente la fréquence la plus élevée, il y a 14 cas de trisomie 18 avec un pourcentage de 12%, suivie par la trisomie 13 représentée par une fréquence de 8%.

Les différentes trisomies « 21,18et13 », sont des anomalies de nombre de chromosomes. Elles sont observées dans environ 5% des grossesses. Plus de 98 % des fœtus aneuploïdes meurent in utero [15].

Selon une étude descriptive et rétrospective, réalisée sur 10 ans de 2002 à 2012 en Haute-Vienne [21], il y a 62.4% d'aneuploïdies, parmi elles, citons les principales :

-  La trisomie 21 à hauteur de 41 %
-  La trisomie 18 à 14%
-  La trisomie 13 à 4 %

Dans le service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech, une étude réalisée sur une période de 02 ans (janvier 2011- janvier 2013) montre que, 68 cas présentent un caryotype anormal, 54 ont une anomalie de nombre (44,27%). Parmi Les anomalies de nombre retrouvées [18], on distingue :

-  La trisomie 21 à un pourcentage de 74,07% ( 40 cas)
-  La trisomie 18 à 3,71%(2 cas)
-  La trisomie 13 à 3,71%(2 cas)

La trisomie 21 représente la principale aneuploïdie à la naissance. Selon l'étude faite au Maroc par N. Aboussair et ses collaborateurs à l'Institut National d'hygiène (Centre National de référence en génétique Médicale), l'incidence de la trisomie 21 représente 72,8 % des anomalies chromosomiques dépistées. [28]

## II-REPARTITION DE LA TRISOMIE 21 SELON LE SEXE DE 2019 à 2021 :

Ce graphique met en évidence la répartition de trisomie 21 selon le facteur du sexe sur toute la période d'étude.

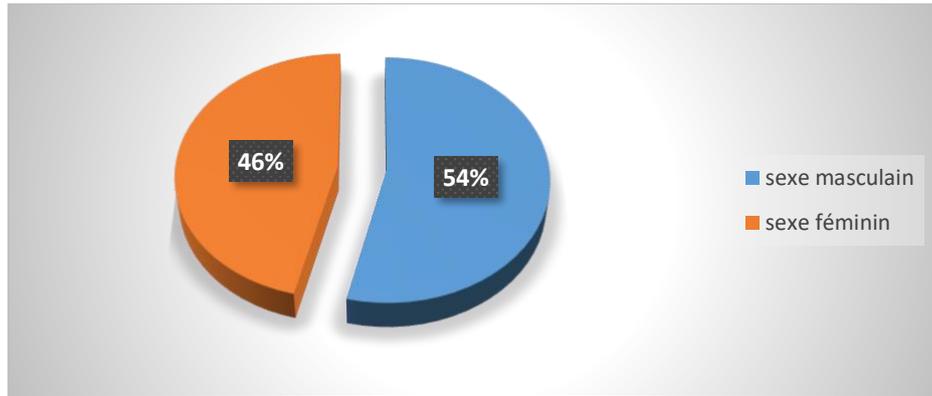


Figure 24 : Répartition selon le sexe des patients trisomiques 21.

Notre étude inclut 93 patients dont 50 garçons et 43 filles soient des fréquences respectives de 54% et 46%. On a noté une prédominance masculine.

Ainsi une étude épidémiologique descriptive et analytique comparative entre deux pays : (l'Algérie, le Maroc) [6], indique que :

- ✚ Pour le Maroc, les résultats d'une étude de 138 enfants atteints de trisomie 21, montrent la présence de 79 garçons et 59 filles.
- ✚ Pour l'Algérie, les résultats d'une étude portant sur 185 enfants présentant une trisomie 21 dans wilaya chlef, montrent qu'il y a 115 garçons (62,16%) et 70 filles (37,84%).

Par ailleurs, une étude canadienne sur les enfants trisomiques, monte qu'il y a 43% sont de sexe féminin et 57% sont de sexe masculin (LANDRY, 1997).

### III-REPARTITION DE LA TRISOMIE 21 SELON L'AGE DE 2019 à 2021 :

Les résultats obtenus en fonction de la tranche d'âge des patients trisomiques 21 sont présentés dans le graphe ci- dessous.

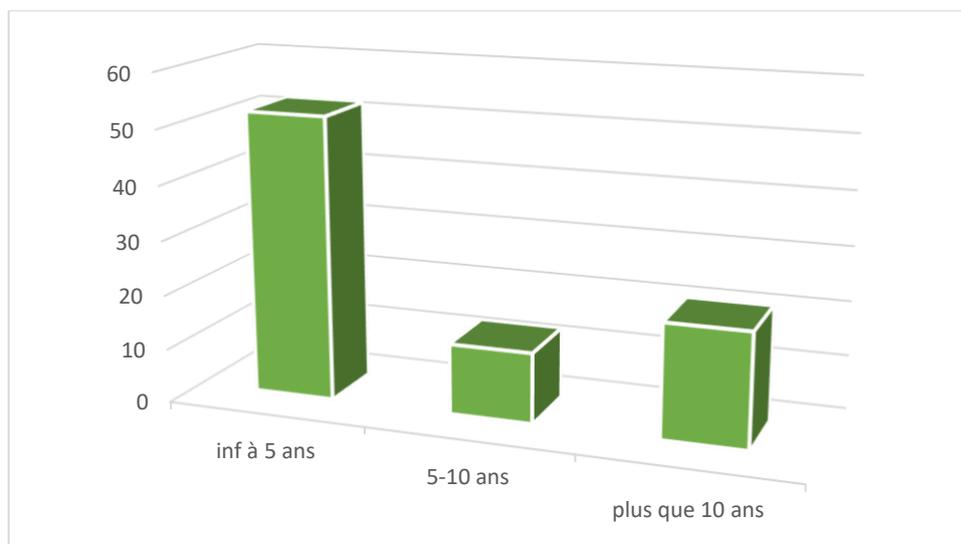


Figure 25 : Répartition des patients trisomiques 21 en fonction de l'Age.

Les résultats observés concernant l'âge des patients trisomiques 21 sont les suivants :

- ✚ Les patients âgés de moins de 5 ans sont les plus fréquents 61%(52 cas)
- ✚ Les patients âgés de plus de 10 ans sont représentés par 24%( 21 cas)
- ✚ Les patients âgés entre 5 et 10 ans sont représentés par 15% (13 cas)

Une étude, réalisée sur 138 cas de trisomie 21 au service de génétique du CHU Mohamed VI de Marrakech, pendant trois ans de janvier 2013 à décembre 2015 [15], révèle que :

- ❖ Les patients de moins de 5ans sont les plus nombreux (123 cas).
- ❖ Les patients âgés de plus de 5 ans présents (20cas).

D'après une enquête réalisée entre le 13 et le 26 novembre 2019 en France, concernant la scolarisation des enfants porteurs de trisomie 21 nés entre 1999 et 2016.on observe les résultats suivants :

- Les enfants âgées entre 3 et 6 ans représentent la fréquence la plus importante 49,5% (87 cas).
- Les enfants âgées entre 7 et 10 ans représentent aussi une fréquence assez importante 27% (47 cas).
- Les enfants âgées entre 11 et 15 ans représentent un pourcentage de 12,5%(22cas).
- Les enfants âgées entre 16 et 21 ans représentent le plus faible pourcentage 11%(19cas).

De là, on constate qu'une prédominance de l'âge moins de 5 ans chez les patients trisomiques 21.

#### IV-REPARTITION DE LA TRISOMIE 21 SELON L'ASPECT CYTOGENETIQUE :

Ce graphique représente la répartition de la trisomie 21 selon l'aspect cytogénétique.

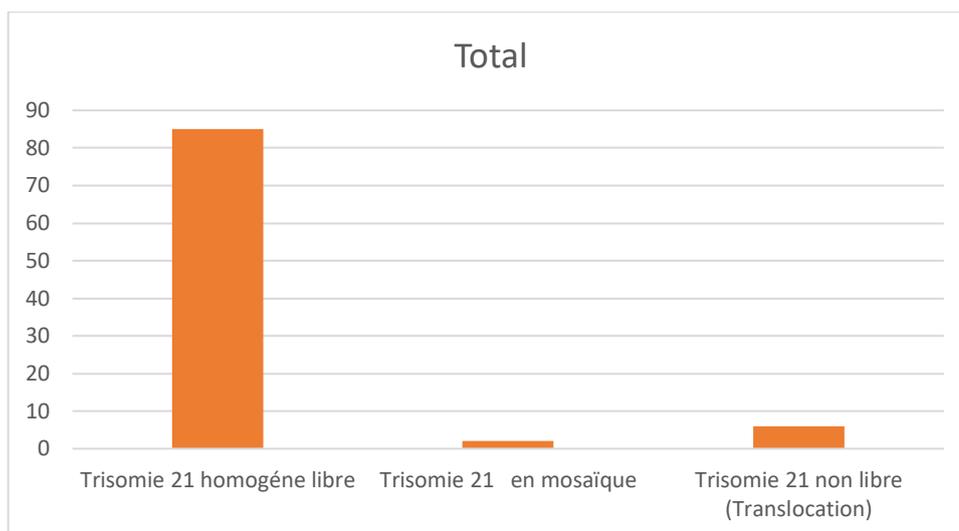


Figure 26: Pourcentage de Trisomies 21 dépistées selon l'aspect cytogénétique.

Sur les 93 cas de patients trisomiques 21 de notre étude, 85 des cas avaient une trisomie 21 libre homogène soit un pourcentage très élevé de 91%. 2 patients présentaient une trisomie libre en mosaïque, soit 2%, et 6 cas avaient une trisomie 21 par translocation soit 7%.

Une étude rétrospective étalée sur une période de 4 ans, de janvier 2004 à décembre 2007 et qui concerne 95 enfants trisomiques suivis au service pédiatrique de l'hôpital Universitaire Mohamed VI de Marrakech, montre que, 93% des patients sont porteurs d'une trisomie 21 sous forme libre et homogène. Par ailleurs dans 7% des cas, la trisomie 21 résulte de translocations robertsoniennes [15].

Une autre étude réalisée au service de génétique du CHU Mohamed VI de Marrakech 2015, montre que sur les 138 cas de patients trisomiques 21, 120 cas avaient une trisomie 21 libre homogène (87%). 12 patients présentaient une trisomie libre en mosaïque, soit 9% et 5 avaient une trisomie 21 par translocation robertsonienne soit 4%.

### 1-Trisomie 21 libre homogène :

C'est la plus fréquente des formes de trisomie 21 : on la retrouve dans environ 96 % des cas [39]. La trisomie 21 libre et homogène correspond à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire dans toutes les cellules de l'organisme [40]. Il s'agit d'un accident non héréditaire lié à une absence de disjonction variée de la première division méiotique [41]. Cette anomalie est trois fois plus fréquente qu'une erreur de deuxième division méiotique.

Cette forme de trisomie 21, dont le caryotype s'écrit 47, XX, + 21 s'il s'agit d'une fille et 47, XY, + 21 s'il s'agit d'un garçon.

Le principal facteur de risque de survenue est le vieillissement lié à l'âge maternel. Ce dernier entraîne une augmentation importante des non-disjonctions chromosomiques, Il a été démontré que cette non-disjonction maternelle est associée à des erreurs de recombinaison et probablement à une perte de cohésion chromosomique.

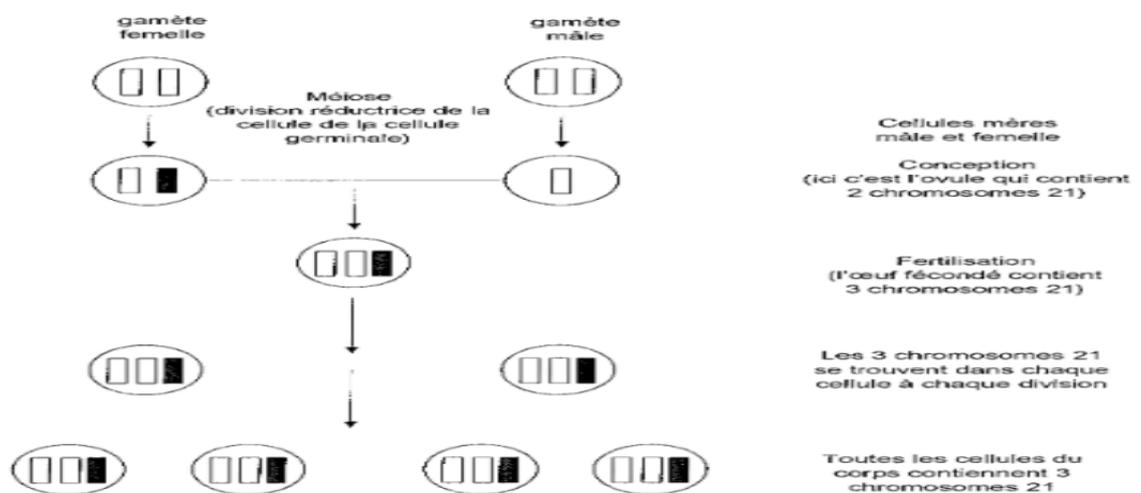


Figure 27 : Mécanisme de trisomie 21 libre.[31]

### 2-Trisomie 21 en mosaïque :

Une trisomie 21 en mosaïque est observée dans 2 à 5% des cas comme indique la majorité des études [42]. L'individu est porteur à la fois de cellules dites normales et de cellules trisomiques.

Elle s'explique par une non-disjonction qui se produit non pas lors de la méiose mais lors des premières divisions mitotiques. En effet, une partie seulement des cellules de l'embryon puis de l'enfant sera porteuse de la trisomie. L'enfant possédera donc un mélange de lignées

cellulaires dont les unes auront 46 chromosomes et les autres 47 chromosomes (46, XY ou XX / 47, XY ou XX, +21). [43]

La gravité du syndrome dépend de la quantité de cellules anormales et surtout de leurs localisations tissulaires.

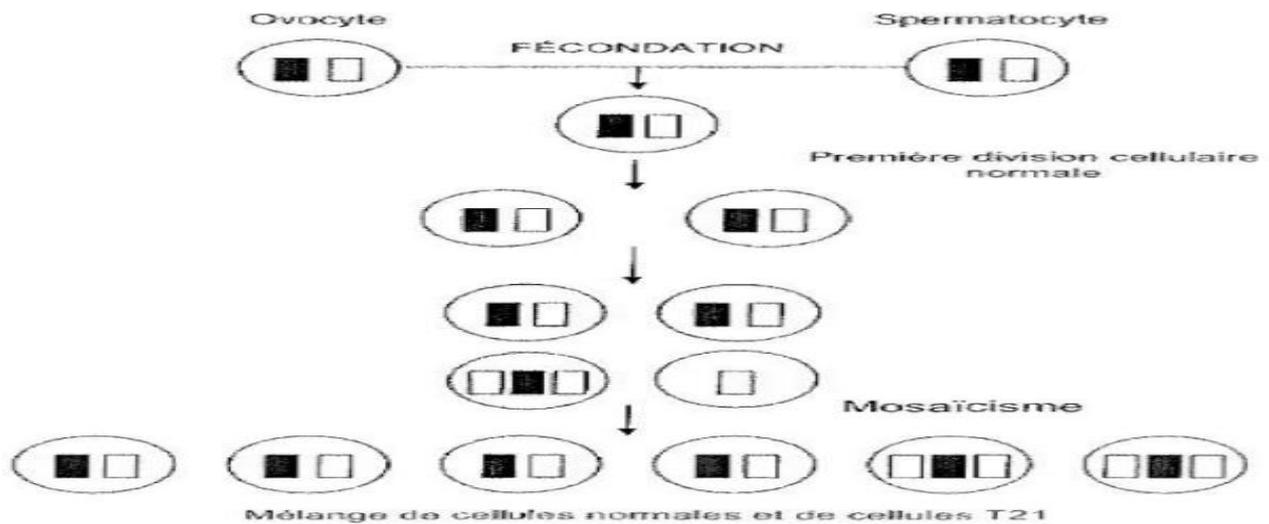


Figure 28: Mécanisme de la trisomie en mosaïque.[31]

### 3- Trisomie 21 par translocation :

- 1- Elle s'observe dans 3 à 5% des cas [44]. Elle n'est pas toujours facile de mettre en évidence car il arrive qu'on retrouve chez un enfant tous les signes de la trisomie 21 et que son caryotype ne révèle que 46 chromosomes. Un examen très attentif montre qu'il existe bien 3 chromosomes 21 chez l'enfant : 2 sont libres et le dernier est fixé à un autre chromosome.

En cas de translocation, il est impératif de faire le caryotype des deux parents.

## CONCLUSION :

Le caryotype sanguin est le premier examen qui a permis d'identifier des anomalies chromosomiques on peut différencier les anomalies chromosomiques constitutionnelles et les anomalies acquises.

Les anomalies chromosomiques constitutionnelles sont des maladies génétiques fréquentes, en pathologie humaine. Ces anomalies résultent d'un accident soit au cours de la méiose, soit au cours de la mitose.

Notre travail nous a permis d'une part de connaître la méthode de réalisation du caryotype sanguin, d'autre part d'analyser les résultats de 116 caryotypes concernant les différentes trisomies « 21,18et13 » réalisées durant la période du 04 janvier 2019 à le 16 septembre 2021, au laboratoire central du centre hospitalier universitaire Hassan II, Fès.

Cette étude rétrospective sur trois ans a mis en évidence :

- La trisomie 21 est l'anomalie la plus fréquente dans notre série (soit 80%), la trisomie 18 avec un pourcentage de (12%), suivi par la trisomie 13 (8%). Donc la trisomie 21 constitue la première aberration chromosomique découverte et aussi la plus fréquente des anomalies chromosomiques.
- Grâce aux résultats obtenus dans cette étude, il a été constaté que le pourcentage des garçons atteints de trisomie (soit 54%) est élevé par rapport à la catégorie des filles (soit 46%), ce qui a également été mentionné dans la littérature.
- Nous avons pris en compte l'âge des enfants trisomiques 21 au moment du diagnostic. On conclut d'après les résultats que dans la majorité des cas le diagnostic de trisomie 21, est réalisé à moins de 5 ans, mais il est encore très tardif par rapport aux d'autres pays. Malgré le phénotype de la trisomie 21 qui est visible dès la naissance le diagnostic se fait tardivement lors d'une complication. Ceci doit imposer un examen clinique minutieux en salle de naissance pour une meilleure prise en charge.

- La trisomie 21 peut se produire par trois types d'anomalies chromosomiques : la trisomie 21 libre et homogène (soit 91%), translocation (soit 7%) ou mosaïque (soit 2%). Ceci concorde avec la littérature. Dans les deux cas (la trisomie 21 libre homogène et la trisomie 21 en mosaïque) c'est juste un accident et par conséquent la réalisation du caryotype des parents n'est pas indispensable pour le conseil génétique, concernant la trisomie 21 par translocation, l'établissement du caryotype des parents est nécessaire.

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. **SEFIANI,A.** 2011. cours de Génétique Médicale. FACULTE DE MEDCINE ET DE PHARMACIE RABAT.
2. **Alain BERNHEIM et al.,**2004. De la cytogénétique à la cytogénomique des tumeurs. Bull Cancer 91.1 (2004): 29-43.
3. **Amayreh W, Al Qaqa K, Ali AH, Issa K.**2012. Clinical and Cytogenetic Profile of Down Syndrome. At King Hussein Medical Centre. JRMS :19,14-18.
4. **C. Ravel, J., Siffroi, P.**2009. Anomalies de structure du chromosome Y et syndrome de Turner. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 37.6: 511–518.
5. **Chergui, R.** 2017. Analyse cytogénétique des patients atteints d’azoospermie : Le cas de syndrome de klinefelter. Université Abbés Laghrour Khenchela Faculté des Sciences de la Nature Et de la Vie.
6. **CHERIF, K. KAADOUR, B. F.** 2021. Trisomie 21 : Étude comparative Algérie, Tunisie, Maroc et France. Université Abdelhamid Ibn Badis Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.
- 7- **CLAUS, H., GRAVHOLT, K. S.** 2006.The epidemiology of Turner’s syndrome International congress series 1298: 139-145.
- 8- **Rabineau, D., Dupont, J.** Cours de cytogénétique humain. Faculté de Médecine Cochin-Port Royal. Université PARIS V.
- 9- **Damien, S., Turleau, T.** 2010. Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale.
- 10- **Daniel, L. Cromwell, I.P.** 2014. Clinical Practice Guidelines for Management of Children With Down Syndrome: Part I. Journal of Pediatric Health Care. 28:105-110.
- 11- **Pavarino, É.Ch., Biselli, J.M., Junior, W.P., Bertollo, M.G.** 2013.Down syndrome: Clinical and Genetic Aspects, Genetic Counseling and Prenatal Screening and Diagnosis. Subrata Dey (Ed.), ISBN: 978-953-51-1036-1, InTech, DOI: 10.5772/52950.
- 12- **Vialard, F., Molina Gomes, D.**2011. Les nouvelles technologies d’analyse du génome: quelles utilisations en diagnostic prénatal. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 39. 1: 32–41.
- 13- **Outtaleb, Fz et al.**2020. La trisomie 18 ou syndrome d'Edwards en post-natal: étude descriptive au Centre Hospitalier Universitaire de Casablanca et revue de littérature. Pan African Medical Journal. 37(309). 10.11604/pamj.2020.37.309.26205.
- 14- **Gardner, R.J.M., Sutherland, G.R.**1996. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford University Press, vol 30, 634p.

- 15- SGHIR, H.** 2016. Aspects cliniques et cytogénétiques de la trisomie 21: Expérience du service de génétique du CHU Med VI. UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH,136-16.
- 16- Harper, PS.**2006. The discovery of the human chromosome number in Lund, 1955—1956. Hum Genet.119:226—32.
- 17- Jones, KL.** 1997. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Philadelphia: Saunders.
- 18- Kossi Dodzi, A.** 2015. Les anomalies chromosomiques dans les syndromes dysmorphiques et malformatifs. UNIVERSITÉ CADI AYYAD FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH.52-15.
- 19- LACHLAN, KL., YOUNG, S., COSTA, T., JACOBS, PA., THOMAS, NS.**2006. A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletion. Hum genet. 118:640-651.
- 20- Lejeune, J., Turpin, R., Gautier, M.**1959. Mongolism; a chromosomal disease (trisomy). Bull Acad Natl Med .143:256—65.
- 21- LOISEL, L.** 2015. Etat des lieux des anomalies chromosomiques de 2002 à 2012 en Limousin. UNIVERSITE DE LIMOGES Ecole de sage-femme.
- 22- Jorde, L.P., Carey, J.C., Bamshad, M.J.** 2004. Génétique médicale. Édition française Paris.
- 23- Jeanpierre, M., Jonveaux, P., Lacombe, D., Munnich, A.**2004. Génétique médicale formelle, chromosomique, moléculaire, clinique. Paris: Masson.
- 24- Briard, M.L., Morichon-Delvallez, N.**2006. Anomalies chromosomiques. EMC Pédiatrie - Maladies infectieuses. 4-002-T-30.
- 25- Lafage-Pochitaloff, M.**1995. Apport de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) en cytogénétique hématologique. Hématologie. 1.4:313-318.
- 26- Morichon-Delvallez, N.**2006. Cytogénétique prénatale. EMC Obstétrique.1-13. Article 5-031-A-15.
- 27- Fedala, N.S., Haddam, A.E.M., Meskine, D., Chenlil, F.** 2015. Syndrome de klinefelter à propos de 30 cas ; volume 76. P 403.
- 28- Aboussair, N., Cherkaoui Jaouad, J., Cherkaoui Dequaqui, S., Sbiti, A., Elkerch, F., Benbouchta, Y., Natiq, A., Sefiani, A.**2012. Cytogenetic Analysis of 5572 Patients Referred for Suspected Chromosomal Abnormalities in Morocco. Genetic testing and molecular biomarkers. 16:6-5.

- 29- Vago, P.** 2009. Un demi-siècle de la cytogénétique humain et médical. Morphologie 93. 301:42-50.
- 30- Pr Sturtz.**2011. Cours de génétique médicale: les maladies chromosomiques.
- 31- Chaffai, R.** 2003. hal.univ-lorraine.fr
- 32- Berger, R.**2007. Cytogénétique humaine. De 1956 à 2006. Pathologie Biologie, 55. 1: 1-12.
- 33- RAO, E., WEISS, B., FUKAMI, M., RUMP, A., NIESLER, B., MERTZ, A., EL AL.**1997. Pseudoautosomal deletion encompassing a novel homeobox gene causes growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome Nat genet .16: 54-63.
- 34- Dimassi,S., Tilla,M., Sanlaville,D.**2017. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. Elsevier.
- 35- Sanlaville, D., Turleau, C.** 2010-2011. Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques. Service de Cytogénétique Constitutionnelle, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Lyon, Université Claude Bernard Lyon1 ; Service d’Histo-Embryo-Cytogénétique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris ; P5-13.
- 36- Smyth, CM., Bremner, WJ.** 1998. Klinefelter syndrome. Arch Intern Med 158:1309–1314.
- 37- Yammine, T.** 2020. tel.archives-ouvertes.fr
- 38- Tjio, J.H., Levan, A.** 1956. The chromosome number of man. Hereditas.42:1—6.
- 39- CELESTE, LAURAS.** 1997. DESAI.
- 40- Vundinti, Ghosh.** 2011.
- 41- Terret, Wassmann.** 2008.
- 42- Mokhtar et Abdel-Fattah, 2001; Delvin et al., 2004 ; Catovic et al., 2005 ; Azman et al., 2007 ; Wang et al., 2010.**
- 43- Celeste., Lauras.** 2000 ; Verloes. 2004.
- 44- (Delvin et al., 2004 ; Azman et al., 2007 ; Sheth et al., 2007 ; Wang et al., 2010 ; Gardūno-Zarazūa et al., 2013)**