

Liste des Abréviations

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

AZF : Azoospermia Factor

CGH : Hybridation Génomique Comparative

CIB : Comité International de Bioéthique

Del : délétion

DPN : diagnostic prénatal

DUBDH : Déclaration Universelle sur la Bioéthique et les Droits de l'Homme

EHS : Etablissement Hospitalier Spécialisé

ELSI : Ethical, legal and social implications (ELSI) of human genomics

FISH : Fluorescente In Situ Hybridization

FIV : Fécondation In Vitro

HCG : hormone chorionique gonadotrope

ICSI : Intra-Cytoplasmic Sperm Injection

Inv : inversion

ISCN : International System for Human Cytogenetic Nomenclature

Mos : mosaïque

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P : Bras court d'un chromosome

PHA : Phyto-Hémato-Agglutinine

Q : Bras long d'un chromosome

QI : quotient intellectuel

SRY : Sex-determining Region Y

UNESCO : United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization

Sommaire

I. Introduction :

II. Revue bibliographique

Chapitre I : La bioéthique

1. Historique
2. La bioéthique une approche multidisciplinaire
3. Quels sont les problèmes d'éthique auxquels font face les généticiens dans leur pratique ?
4. De quels moyens disposent les généticiens pour aborder l'éthique en génétique médicale ?
 - a. Les quatre piliers traditionnels de l'éthique médicale
 - b. La déontologie médicale
 - c. La casuistique
5. Institutionnalisation de la bioéthique dans le monde arabe
6. La situation de la bioéthique en Algérie
 - a. Le Conseil National de l'Ethique des Sciences de la Santé
 - b. Le paragraphe V du chapitre III de la loi algérienne n° 85-05
 - c. Quelques recommandations du Conseil National de l'Ethique des Sciences de la Santé
 - d. Le programme de travail du Conseil National d'Ethique des Sciences de la Santé dans d'autres domaines
 - e. Création de la chaire de bioéthique auprès de l'UNESCO
 - f. Organisation de colloques
7. La génétique, la médecine et la bioéthique
 - a. L'impact de la génétique en médecine
 - b. Les tests génétiques en médecine
 - c. Les problèmes éthiques que pose le développement des tests génétiques
8. Le conseil génétique
 - a. Définition du conseil génétique
 - b. Les objectifs du conseil génétique
 - c. La pratique du conseil génétique : une enquête
 - d. L'éthique des conseillers génétiques
 - e. Questions liées au conseil génétique

Chapitre II : Eléments de cytogénétique

1. Bases historiques de la cytogénétique humaine
2. Structure et ultra structure du Chromosome
 - a. Les protéines histones
 - b. Les protéines non histones
3. Les chromosomes mitotiques
 - a. Nomenclature
4. les anomalies rencontrées au niveau du caryotype
 - a. Les anomalies de nombre des chromosomes
 - ✓ Les aneuploïdies
 - ✓ Les polyploïdies
 - ✓ Mosaïcisme
 - ✓ Le chimérisme
 - b. Les anomalies de structure des chromosomes
 - ✓ Les translocations
 - Les translocations réciproques
 - Les translocations robertsoniennes
 - Les insertions
 - ✓ Les délétions
 - Délétion terminale
 - Délétion interstitielle
 - les microdélétions
 - ✓ Les inversions
 - Inversion péricentrique
 - Inversion paracentrique
 - ✓ Les duplications
 - ✓ Les isochromosomes
 - ✓ Les chromosomes en anneau
 - ✓ Les chromosomes dicentriques
5. Les indications du caryotype
 - a. les indications du caryotype en période prénatale
 - b. les indications du caryotype en période post-natale
 - ✓ A la naissance
 - ✓ Durant l'enfance et la puberté

✓ Chez l'adulte

c. les indications du caryotype en cancérologie

✓ Les hémopathies malignes

✓ Les tumeurs solides

Chapitre III : Quelques données épidémiologiques concernant les anomalies cytogénétiques au Maghreb et en France:

1. En Tunisie :

Prévalence des anomalies cytogénétiques parentales au cours de l'avortement spontané récurrent

a. Epidémiologie des malformations congénitales majeures provoquées par les aberrations chromosomiques en Tunisie

b. Fréquences des anomalies chromosomiques en Tunisie, la trisomie 21

2. Au Maroc :

a. Fréquence de la trisomie 21

b. Fréquence du syndrome de Turner

c. Fréquences des anomalies chromosomiques chez les couples souffrant de fausses couches précoces

3. En France :

a. Estimations nationales françaises de la prévalence pour les anomalies chromosomiques les plus fréquentes

4. En Algérie :

a. Exemple de la trisomie 21

III. Matériel et méthode

1. Comment réaliser un caryotype ?

a. prélèvement

b. Identification et indication

c. La culture cellulaire

d. Blocage des cellules en métaphase

e. Choc hypotonique

f. Fixation

g. Etalement

h. Coloration des préparations

i. Observation microscopique

- j. Nombre de cellules examinées
 - k. Rédaction du résultat
 - l. Stockage et archivage
2. Revue de dossier (2000-2010) et collecte de données de patients adressés pour caryotype au laboratoire de cytogénétique de l'EHS Ophtalmologie d'Oran
 3. présentation des 6 cas pertinents qui nous ont posé des dilemmes et problèmes d'ordre éthique :

Présentations des cas :

- a. Le couple A.L.
- b. La patiente B.H.
- c. La patiente D.N.
- d. L'enfant K.K.
- e. L'enfant Z.H.
- f. Le patient L.Y.

IV. Résultats

1. Résultats de la 1ère partie : Revue de dossier et collecte de données de malades adressés au laboratoire de cytogénétique de l'EHS Ophtalmologie d'Oran en vue d'établir leur caryotype sur la période allant de 2000 à 2010.
 - a. Le Pourcentage des malades en fonction des différents diagnostics d'orientations, un caryotype pour qui ?
 - b. La fréquence des anomalies chromosomique rencontrée au sein de notre laboratoire au cours de la période s'étalant de 2000-2010.
 - c. La fréquence de chaque anomalie chromosomique et de ses variantes
 - ✓ La trisomie 21
 - ✓ Le syndrome de Turner
 - ✓ Le syndrome de Klinefelter
 - ✓ Les inversions sexuelles
2. Résultats de la 2ème partie :
 - a. Les problèmes éthiques communs à nos 6 cas étudiés
 - b. Les problèmes éthiques spécifiques à chaque cas étudié

V. Discussion

1ère partie

1. Le Pourcentage des malades en fonction des différents diagnostics d'orientations?
 - a. L'Infertilité
 - b. Chromosomes et infertilité
 - c. Points de vue éthique

2. La fréquence des anomalies chromosomique rencontrée au sein de notre laboratoire au cours de la période s'étalant de 2000-2010.
 - a. La trisomie 21
 - ✓ Points de vue éthique
 - b. Syndrome de Turner
 - ✓ Points de vue éthique
 - c. Le syndrome de Klinefelter
 - ✓ Points de vue éthique
 - d. Les inversions sexuelles
 - « Femme », 46, XY
 - « Hommes », 46, XX
 - ✓ Points de vue éthique

La 2éme partie

1. Les dilemmes et problèmes d'ordre éthique communs et spécifiques à nos six cas étudiés.
 - a. Le couple A.L.
 - b. La patiente B.H.
 - c. La patiente D.N.
 - d. L'enfant K.K.
 - e. L'enfant Z.H.
 - f. Le patient L.Y.
2. L'ensemble des principes éthiques que nous appliquons au niveau de notre service sont ceux promulgués par la déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme du 19 octobre 2005 dans ses articles : art.1 à art.14 ; art.18-1
3. Ce que nous appliquons du code de déontologie médical algérien
4. Ce que nous appliquons essentiellement de la loi sanitaire algérienne
5. quelques concepts religieux que nous utilisons dans notre pratique quotidienne de la bioéthique appliquée à la cytogénétique

VI. Conclusion et perspectives

Références bibliographiques

Annexes

Problématique

Bioéthique et génétique : à propos des aberrations chromosomiques rencontrées au sein du laboratoire de cytogénétique de l'EHS Ophthalmologie d'Oran revue de dossiers 2000-2010

PROBLEMATIQUE :

Les maladies héréditaires touchent des millions de familles dans le monde. Près de 5 % de l'ensemble des grossesses entraînent la naissance d'un enfant présentant une maladie génétique, une malformation congénitale ou une incapacité importante. Dans les pays en développement, les maladies héréditaires représentent environ 15 % à 25 % de la mortalité périnatale et infantile (**Verma et Singh, 1989 ; Penchaszadeh, 1993a, b**)

Aucune statistique fiable à propos des maladies génétiques en Algérie ne peut être donnée puisque aucune étude n'a été réalisée, à ce jour. Un chapitre sur lequel doivent réellement se pencher les autorités sanitaires...

Les questions principales auxquelles doit répondre cette thèse :

- 1. Quelles sont les pathologies cytogénétiques les plus fréquemment rencontrées dans notre laboratoire ?**
- 2. Quels sont les problèmes éthiques rencontrés dans notre quotidien de cytogénéticiens ?**
- 3. Comment y faire face ?**
- 4. Quels sont les supports éthiques dont nous disposons ?**

Introduction

I. Introduction :

Parce que l'évolution des connaissances et le développement technique issus de la génétique concernent la reproduction, la santé, mais aussi parce que l'information génétique est une donnée biologique associée à l'identité humaine, à l'unicité individuelle, la génétique constitue un thème central de recherche et de réflexions en bioéthique.

Au cours du vingtième siècle, la génétique a connu un essor considérable, pendant les années soixante, la génétique médicale est reconnue comme une spécialité de la médecine axée sur le dépistage et le diagnostic des maladies héréditaires, des syndromes chromosomiques et des malformations congénitales, sur leur traitement et leur prévention.

La génétique médicale se caractérise par le conseil génétique des familles touchées par ces maladies, ainsi que des couples au risque de donner naissance d'un enfant atteint.

La génétique humaine suscite une réaction ambivalente, un mélange d'espoirs et de craintes, tantôt divinisée, tantôt diabolisée, le discours vis-à-vis de cette science n'est jamais normal (**Atlan et Bousquet, 1994**), provoquant ainsi des inquiétudes en bioéthique qui souvent sont liées aux droits individuels, à la protection des valeurs fondamentales des sociétés.

La plupart des enjeux éthiques concernent les pratiques de la génétique et leurs impacts psychologiques, notamment, dans le cadre de la confidentialité des informations, la divulgation de résultat à des tiers, l'utilisation des données génétique à des fins médicales et de recherches scientifiques.

Ces enjeux amènent à établir des normes, au recueil, la conservation, la communication, et l'utilisation, à des fins médicales ou pas, de l'information et du matériel génétiques (**Knoppers et al., 1997; Laberge et Knoppers, 1992**).

D'autres enjeux portent sur le besoin de définir des balises éthiques appropriées pour encadrer l'émergence de la médecine prédictive.

La nouvelle génétique humaine soulève des enjeux éthiques inédits, qui obligent à réinterpréter, voire à redéfinir les concepts, les principes et les outils normatifs pour orienter et baliser sa pratique car les caractéristiques du matériel et de l'information génétiques sont à la fois unique, familial, universel, stable(**Caulfield et al., 1995**).

Dans la pratique médicale, une telle approche est à la base des réflexions sur le sens et l'étendue des obligations médicales traditionnelles, telles l'obligation d'informer, de traiter, de faire un suivi, de maintenir la confidentialité (**Caulfield et al. 1995**)

En Algérie, le développement de la génétique humaine et de la cytogénétique, et une forte demande de caryotype de la part des praticiens nous ont incités à entreprendre une recherche sur les implications éthiques de l'impact de la génétique en médecine dans notre pays.

Les tests génétiques peuvent se révéler très stigmatisant pour le patient qui s'y prête, comme pour sa famille, ils induisent donc des changements importants dans la relation médecin-patient, généticien-patient.

L'information et le consentement du patient, le retour des résultats, la tenue du dossier médical sont autant de questions fondamentales posées, à savoir :

- Comment informer le patient de la nature et des implications des tests génétiques ?
- Quelle est la valeur du consentement recueilli pour ces tests ?
- Comment se passe la communication des résultats au patient ?
- Comment expliquer au patient les éventuelles difficultés inhérentes à ce type d'analyse?
- Jusqu'où assurer la confidentialité d'un résultat génétique lorsque la famille entre en compte et accède à ces résultats ?
- Comment convaincre de manière non directive un malade à se rendre à une consultation psychologique ?

Nous avons abordé l'analyse des rapports entre la génétique, la médecine et l'éthique en portant une attention particulière aux savoirs de la génétique qui sont essentiellement des savoirs sur le risque ainsi qu'à l'impact de ces savoirs sur la pratique de la médecine, en l'occurrence la médecine préventive.

La première partie de nos travaux consista à élaborer, à partir des registres du laboratoire de cytogénétique de l'E.H.S. Ophtalmologie d'Oran, différents graphiques nous permettant d'estimer :

- a. Quels sont les patients les plus fréquents qui nous sont orientés vers notre laboratoire et par quels prescripteurs ?
- b. La fréquence d'apparition de chaque anomalie chromosomique rencontrée au cours des années 2000-2010.
- c. La fréquence d'apparition de chaque variante correspondante aux différents syndromes décelés.

La deuxième partie est relative aux problèmes éthiques auxquels nous nous sommes confrontés tout au long de notre pratique quotidienne de la cytogénétique.

Notre étude a consisté à une approche interrogative, reposant sur une conception de la bioéthique, un effort de problématisation analytique plutôt qu'une recherche de solution ou comme analyse critique.

Nous avons répondu aux questions :

- 1. Quelles sont les pathologies cytogénétiques les plus fréquemment rencontrées dans notre laboratoire ?**
- 2. Quels sont les problèmes éthiques rencontrés dans notre quotidien de cytogénéticiens ?**
- 3. Comment y faire face ?**
- 4. Quels sont les supports éthiques dont nous disposons ?**

Revue bibliographique

II. Revue bibliographique

Chapitre I : la bioéthique

1. Historique :

L'éthique, même sans en porter le nom, existe depuis la plus haute antiquité sous différentes formes : le Code d'El Hammourabi à Babylone au XVIII^e siècle avant notre ère ou les Dix Commandements énoncés dans le Décalogue, vraisemblablement au XIII^e XIV^e Siècle avant notre ère également mais, c'est dans la Grèce du IV^e Siècle que s'esquisse une convergence fondamentale entre philosophie et médecine avec l'éthique d'Aristote et l'œuvre d'Hippocrate, source du Serment du même nom, qui fonde jusqu'à nos jours les bases de la déontologie médicale.

Avec la médecine judéo-arabe du XII^e Siècle de notre ère se trouve valorisée la responsabilité du médecin pour ses actes alors que la médecine traditionnelle avait tendance à transférer sur l'intervention divine ses succès et ses échecs.

Ce n'est qu'au XIX^e Siècle notamment avec la naissance de la clinique et de l'expérimentation, que s'établit, comme le note Claude Bernard en 1865, dans son introduction à l'étude de la médecine expérimentale, la conscience que le problème moral n'est plus extérieur à la médecine mais constitue la base même de la médecine expérimentale. C'est en Allemagne que sont élaborées en 1901 les premières directives d'éthique médicale qui émanent du Ministère Prussien des Cultes, de l'Education et de la Santé. Ces directives contenant des clauses éthiques, se trouvent rapidement dépassées avec l'accession d'Hitler à la Chancellerie en 1933.

En effet, la biopolitique nazie vise à introduire progressivement et systématiquement à partir de 1933 le recensement, l'exclusion, la neutralisation et jusqu'à l'élimination de groupes humains dont la vie est décrétée « sans valeur pour le Volk ».

Après, la prise de conscience par le monde de l'ampleur des crimes révélés lors des procès militaires internationaux de Nuremberg et de Tokyo est apparu le concept nouveau de crime contre l'humanité. C'est aussi dans ce contexte qu'est né, en 1947, le Code de Nuremberg, ensemble de dix règles régissant la pratique de l'expérimentation humaine, les auteurs de ce nouveau code ont mis en tête le consentement volontaire du sujet expérimental, informé et

jouissant d'une capacité légale totale de consentir, avec la possibilité de demander à tout moment l'interruption de sa participation à l'expérimentation.

Dès 1948, la Déclaration universelle des droits de l'homme, adopté par les Nations Unies et un nouveau code international d'éthique médicale promulguée en 1949 par l'Association médicale mondiale, ouvrent la voie à de nouvelles institutions, conventions et législations nationales et internationales visant à mieux assurer la protection individuelle et collective en matière d'éthique.

2. La bioéthique, une approche multidisciplinaire :

La bioéthique ne fait toujours pas l'objet d'une définition consensuelle. Cependant, elle est toujours appréhendée comme un champ d'études multidisciplinaires situé à la jonction des sciences de la santé et des sciences humaines, centré sur les soins, la recherche et les politiques publiques en matière de santé. (UNESCO)

L'UNESCO a beaucoup investi dans la bioéthique aussi bien sur le plan normatif par ses déclarations et recommandations ; que sur celui des compétences et des pratiques par son programme d'éducation à l'éthique (N. Guessous, 2011). C'est ainsi que sans proposer une définition de la bioéthique, la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme (DUBDH) adoptée en octobre 2005 par la 34ème conférence générale de l'UNESCO parle dans le 1er alinéa de l'article 1er qui en définit la portée de « Questions d'éthique posées par la médecine, les sciences de la vie et les technologies qui leur sont associées, appliquées aux êtres humains, en tenant compte de leurs dimensions sociale, juridique et environnementale » (UNESCO)

3. Quels sont les problèmes d'éthique auxquels font face les généticiens dans leur pratique ?

Faire partie de la grande famille de la santé suppose que l'on comprenne et saisisse les problèmes éthiques auxquels doivent faire face la plupart des membres de cette profession.

Les généticiens en tant qu'acteurs principaux dans le domaine, doivent, pour aborder l'éthique connaître les principales obligations éthiques qui sont les leurs dans le cadre des problèmes les plus fréquemment rencontrés dans leur pratique, à savoir :

✓ apprendre à mener un processus de délibération morale pratique, sous la forme d'un examen attentif des circonstances entourant chaque cas et dans le respect de toutes les personnes concernées.

✓ apprendre à appliquer les ressources qui existent notamment :

- les grands principes éthiques.
- l'expérience de cas antérieurs et de cas décrits dans la littérature disponible.
- la déontologie médicale, les lois nationales et internationales.

Les généticiens, dans leur pratique doivent finalement pouvoir définir le principe éthique qui répond à la question : « Que faire pour bien faire? ».

Les implications de la génétique médicale sont beaucoup plus profondes que celle de la médecine traditionnelle puisque l'information génétique peut toucher une famille entière et non un seul individu: l'information génétique et les choix effectués dans le présent peuvent avoir une incidence sur les générations futures. De ce fait, le généticien se trouve confronté à une série de problèmes éthiques. Mais de quoi dispose-t-il pour y faire face ?

4. De quels moyens disposent les généticiens pour aborder l'éthique en génétique médicale ?

Dans la réalité, les généticiens disposent de différents moyens pour faire face aux problèmes éthiques rencontrés dans la pratique de la cytogénétique

En les décrivant, nous commencerons par les principes classiques de la bioéthique :

a. Les 4 piliers traditionnels de l'éthique médicale :

✓ **Respect de l'autonomie des personnes** : L'autonomie désigne la capacité de penser, de décider et d'agir librement de sa propre initiative. Les médecins et les membres de la famille devraient donc aider le patient à en arriver à sa propre décision en lui fournissant tous les renseignements pertinents; ils devraient également appuyer une décision prise par un patient adulte compétent, même si cette décision ne semble pas bonne du point de vue médical ainsi que de protéger celles dont l'autonomie est réduite, par exemple les jeunes enfants et les personnes présentant une incapacité mentale.

✓ **Bienfaisance** : C'est la promotion de ce qui est le plus avantageux pour le patient. Le principe moral général de faire du bien aux autres est mis à l'avant-plan du fait qu'il s'agit d'une relation professionnelle attentionnée. La définition de ce qui est « le plus avantageux » peut reposer sur le jugement du professionnel de la santé ou sur ce que désire le patient (voir *autonomie*); généralement, ces deux opinions concordent, mais parfois il y a divergence. La bienfaisance suppose que l'on tient compte de la douleur du patient; de sa souffrance physique et mentale; du risque d'incapacité et de décès; et de la qualité de sa vie. Parfois, la bienfaisance exige que l'on n'intervienne pas. Le principe de bienfaisance est à l'origine de l'obligation qu'ont les médecins de faire passer avant tout le bien-être des individus et des familles. La bienfaisance a également trait à un objectif de la médecine, qui est d'améliorer la santé des populations avec la coopération volontaire de ces dernières.

✓ **Non-malfaisance**: éviter et prévenir ou du moins réduire au minimum tout effet nocif pour les personnes. La non-malfaisance est à l'origine du principe traditionnel en médecine qui est de « ne pas nuire », c'est-à-dire que le professionnel de la santé a pour devoir de prévenir tout effet nocif ou, s'il ne peut l'éviter, de le réduire au minimum chez les patients et dans les familles.

✓ **Justice** : le principe de la justice stipule que des patients dans des situations similaires devraient avoir accès aux mêmes soins: traiter les personnes équitablement, leur donner ce à quoi elles ont droit voici les grandes lignes du principe de justice en bioéthique.

b. La déontologie médicale :

la déontologie médicale peut constituer une source d'orientation d'éthique importante, en génétique médicale, soigner une personne signifie se sentir proche d'elle dans le cadre d'un plan de soins établi pour le plus grand profit médical du malade mais aussi de sa famille (**Berg, 1983**). la déontologie médicale a été décrite comme une « éthique de soins » (**Noddings, 1984 ; Sherwin, 1992**).

c. La casuistique :

En matière d'éthique, la connaissance de certains cas constitue une ressource importante pour le généticien, en effet, on utilise ces cas pour analyser et proposer des solutions à des

problèmes moraux (**Arras, 1991**). L'élément essentiel de cette approche consiste à comparer les caractéristiques de cas bien établis avec celles de certains nouveaux cas à étudier. Il est indispensable d'avoir connaissance de cas antérieurs pour pouvoir établir un jugement dans un cas nouveau, mais en ne perdant pas de vue qu'aucun cas ne ressemble exactement à un autre.

5. Institutionnalisation de la bioéthique dans le monde arabe :

Dans le monde arabo-musulman où l'islam est prédominant, la bioéthique est perçue différemment qu'en occident car une large part de la population arabe, par besoin identitaire, ne se sent pas concernée par une bioéthique laïque à l'occidentale et appelle à une islamisation de la réflexion éthique. (**G. Hottois et al., 2001**)

Cette nécessité d'une référence religieuse de l'éthique est souvent fortement soulignée par les auteurs musulmans : Abd-al-Haq Guiderdoni écrit : « L'éthique, dans la mesure où elle est, ce qui permet à l'homme de rester humain, ne peut se passer d'une réponse à cette question : Qui est l'homme ? Les hésitations de l'éthique actuelle sont relatives à la réponse de la même question. Présenter les principes fondamentaux de l'éthique en Islam requiert d'aborder la question de l'anthropologie islamique, définie entièrement par le rapport de l'homme vis-à-vis de Dieu». (**Guiderdoni A., 2004**)

Reconnaissons cependant que cette conviction n'est pas propre à l'islam, elle est partagée par les trois religions monothéistes.

La première Conférence internationale de médecine tenue en 1981, au Koweït, a été achevée par la rédaction du Code musulman d'éthique médicale. Le premier Congrès des sciences islamiques tenu au Caire en 1985 et, depuis, les prises de position des sessions annuelles de Conseils d'académies islamiques du fiqh, sans parler de nombreuses fatwas (décisions en conformité avec le Droit musulman) émises par les instances religieuses musulmanes qui le rappellent.

Mohamed Akroun écrit dans son livre : *L'islam, hier -demain*: « le Coran n'impose pas de solutions définitives aux problèmes de l'existence humaine. Il vise à susciter un type de regard de l'homme sur lui-même et le monde, les signes (el Ayettes) constituant pour tous les hommes un horizon métaphysique ».

Les problèmes que soulèvent les questions bioéthiques telles que l'interruption de grossesse, l'assistance médicale à la procréation, la contraception, la recherche sur l'embryon, les greffes d'organes, l'acharnement thérapeutique, l'euthanasie, etc., recourent des problèmes qui, dans

nos régions, sont le domaine du statut personnel. Dans les pays occidentaux, les lois relatives à la bioéthique insèrent leurs dispositifs dans le Code civil ou dans le Code de la Santé publique.

Dans le Maghreb on peut distinguer, en Algérie et au Maroc, où les statuts personnels sont codifiés et mettent en forme un droit musulman traditionnel. D'autre part, la Tunisie témoigne d'une tout autre ouverture d'esprit d'éthique, idem au Liban, où les lois bioéthiques relèvent d'une inspiration française.

Dans la plupart des pays musulmans, c'est par les instances responsables, politiques et religieuses de ces pays, que les comités d'éthique, quand ils existent, sont saisis de ces problèmes que pose le rapide progrès des sciences biologiques.

En octobre-novembre 2007, le Bureau régional de l'UNESCO, au Caire, a voulu évaluer l'état de la bioéthique et son évolution dans les pays arabes. , une série de dix questions intéressantes en bioéthique ont été posés :

- a. Clonage
- b. Recherche sur les cellules embryonnaires
- c. Tests génétiques
- d. Etude du génome humain
- e. Recherche sur les sujets vivants
- f. Greffe d'organes
- g. Techniques de reproduction
- h. Recherches pharmaceutiques
- i. Pratique médicale
- j. Avortement

Dans les milieux culturels musulmans tout n'est pas sujet à l'innovation en matière de réflexion d'éthique ou juridique. Il faut toujours garantir la jurisprudence pour justifier la logique aux préceptes de la Parole divine, le Coran, le hadith et la sunna.

De véritables difficultés, dans ces pays existent mais grâce aux *fatwas* émises par des instances qui paraissent ouvertes aux percées de la science moderne, le droit dans ces pays musulmans n'a pas trouvé de difficultés pour statuer sur la plupart des problèmes éthiques suscités par de nouvelles technologies médicales et biologiques.

6. La situation de la bioéthique en Algérie :

La montée du mouvement éthique dans le monde, interpelle notre pays à prendre part au débat bioéthique qui agitent les communautés scientifiques et non scientifiques ; ce début de siècle et à réfléchir sur le bien fondé moral de ces progrès dans leur application à l'être humain.

a. Le Conseil National de l'Ethique des Sciences de la Santé :

Le Conseil National de l'Ethique des Sciences de la Santé en Algérie a été créé le 31 juillet 1990 (loi n° 90-17), installé par Monsieur le ministre de la santé et de la population en date du 13 octobre 1996, décret du J.O. n° 22 du 5 avril 1996.

Sa première préoccupation a été d'examiner essentiellement les problèmes relatifs aux transplantations d'organes, notamment la transplantation rénale et la greffe de cornée.

Le conseil a pu dresser un état des lieux en la matière, faisant ressortir que les obstacles recensés ne sont pas d'ordre éthique, religieux ou déontologique, mais d'ordre juridique, matériel, financier et humain.

Sur le plan éthique, les avis recueillis sur le terrain ont démontré que la population adhère parfaitement au don d'organes.

Sur le plan religieux, le Conseil Supérieur religieux algérien s'est prononcé sur la question du prélèvement par une fatwa en date du 14 février 1985, publiée lors du séminaire international sur les prélèvements d'organes et de greffes, organisé à Alger le 16 novembre 1985.

Sur le plan déontologique, la greffe est considérée comme un traitement de choix par les praticiens ayant à prendre en charge ces greffes.

Sur le plan juridique, la principale entrave demeure la non-application de l'arrêté du 23 mars 1991 portant «sur la création de deux commissions médicales de prélèvement et de transplantation de tissus et d'organes humains ».

b. Le paragraphe V du chapitre III de la loi algérienne n° 85-05 :

Ce paragraphe V est entièrement consacré aux problèmes de transplantations et de prélèvements d'organes humains.

Le fondement théologique du texte provient de la fatwa du conseil supérieur religieux sur la dissection, la transplantation d'organes et la transfusion sanguine. Les amendements proposés

portent essentiellement sur les greffes de reins, de cornée et de tissus valvulaires et vasculaires.

La disposition, subordonne le prélèvement de ces organes à l'absence d'opposition du donneur de son vivant aux lieux et place de l'accord explicite prévu par la législation actuellement en vigueur.

Selon cette loi, les prélèvements ne peuvent être effectués qu'à des fins thérapeutiques ou de diagnostics. Dans tous les cas de prélèvement (donneur mort ou vivant) ou de transplantation (receveur), le respect de la volonté (consentement) et la sauvegarde de la vie pour autrui doit être l'unique principe.

Sur les personnes vivantes, le prélèvement n'est opéré qu'à la seule condition de ne pas mettre en danger la vie du donneur et après son consentement conscient écrit devant deux témoins et déposé auprès du directeur de l'établissement et du médecin chef de service.

Le prélèvement de tissus et d'organes sur des personnes décédées ne peut être effectué qu'après constatation médico-légale du décès selon les critères arrêtés par le ministère de la santé.

Si la personne de son vivant a exprimé par écrit une volonté contraire, le prélèvement ne peut se pratiquer.

La loi algérienne interdit de procéder aux prélèvements d'organes chez les mineurs ou chez les personnes privées de discernements ainsi que chez les personnes atteintes de maladies de nature à affecter la santé du donneur ou du receveur. (**Journal officiel de la république algérienne et populaire, 1985**)

c. Quelques recommandations du Conseil National de l'Éthique des Sciences de la Santé :

Le conseil a recommandé :

- ✓ La mise à disposition par les pouvoirs publics des moyens matériels, humains et financiers nécessaires à la réalisation des transplantations d'organes à partir de donneurs vivants ou de cadavres.
- ✓ De veiller à la stricte application de la loi en ce qui concerne notamment la gratuité, la non-discrimination, l'égalité des chances à l'accès aux greffes.
- ✓ D'être attentif, en ce qui concerne la greffe chez l'enfant au double plan médical : formation de praticiens qualifiés et juridique : protection des mineurs

- ✓ D'accorder une place de choix à la transplantation d'organe dans l'ordre prioritaire des préoccupations de santé publique et d'assurer un suivi rigoureux à long termes des suites de l'opération.
- ✓ De favoriser les prélèvements d'organes à partir de cadavres.
- ✓ D'encourager à la création d'une association de donateurs d'organes, à l'établissement d'un registre national de donateurs d'organes et à la création d'une Agence Nationale de Développement des transplantations et greffes d'organes.

d. Le programme de travail du Conseil National d'Ethique des Sciences de la Santé dans d'autres domaines :

Ce programme été axé sur les aspects éthiques liés à :

- ✓ Aux maladies génétiques : ce thème a regroupé les questions relatives à la consanguinité, aux malformations génétiques, soulevant le problème de l'interruption de grossesse.
- ✓ Le deuxième thème a pris en charge les questions relatives à la procréation médicalement assistée (PMA)
- ✓ Le troisième a été consacré aux handicaps.
- ✓ Le quatrième thème a concerné les victimes du terrorisme.

e. Création de la chaire de bioéthique auprès de l'UNESCO :

Devant l'insuffisance des connaissances en bioéthique et les difficultés d'accès aux sources informatives, des initiatives ont été prises afin de présenter un projet (de création d'une chaire de bioéthique à l'UNESCO en Algérie. L'une des ambitions de la chaire est de constituer un centre dont la vocation et la mission seraient de proposer des repères par la dispense d'un enseignement de bioéthique axé sur le questionnement et l'incitation à la réflexion sur les questions bioéthiques.

Au niveau international, l'Algérie espère constituer un réseau d'échanges, d'informations et d'expériences avec d'autres pays (Elkebir F. Z., 2005).

f. Organisation de colloques :

Le premier colloque international de bioéthique a été organisé à l'université d'Oran Es-Sénia, Algérie les 2, 3 et 4 mai 2000. Ce fut un espace d'échanges et de complémentarité ainsi qu'un point de départ pour ouvrir des perspectives de réflexions, de recherches qui marquent l'engagement de l'Algérie en faveur de la promotion de la bioéthique.

Cinq sessions ont été inscrites au programme :

- ✓ Ethique et médecine des catastrophes
- ✓ Actualité de la bioéthique
- ✓ Droit de la santé, déontologie, éthique
- ✓ Bioéthique et société
- ✓ Perspectives

Le deuxième colloque international de bioéthique a été organisé à Oran du 20 au 22 novembre 2004.

Un enseignement de bioéthique dans le cursus de première année de médecine a été introduit pour la rentrée universitaire 2001-2002

L'Algérie a été représentée auprès du comité intergouvernemental de bioéthique de l'Unesco de 2001 à 2003 (**Elkebir F. Z., 2005**).

7. La génétique, la médecine et la bioéthique :

L'éthique s'intéresse à l'analyse systématique de la vie morale et de ses conflits.

« Ethique » est un terme générique qui désigne différentes manières de comprendre et d'analyser la vie morale et de résoudre les problèmes éthiques (**Beauchamp et Childress, 1994, 2001**).

L'éthique biomédicale (ou bioéthique) est un domaine interdisciplinaire qui s'intéresse à l'étude systématique des problèmes éthiques que posent la recherche, la médecine et les sociétés. (**UNESCO, 2009**).

A l'heure où le monde scientifique et médical est tourné vers les extraordinaires envolées de la génétique, l'annonce au grand public de la fin du décryptage pour le génome humain soulève parmi celui-ci de nombreuses interrogations mais surtout des craintes croissantes. C'est en effet, dans ce contexte, qu'arrivent aujourd'hui dans le milieu médical, les tests génétiques qui permettent déjà de détecter les prédispositions de chacun à développer certaines maladies.

On peut légitimement se demander, quelle est la singularité des tests génétiques en comparaison avec les autres analyses biologiques.

Le premier constat est que le test génétique fournit des résultats plus précis que les autres analyses médicales. Le second est qu'il peut fournir également des renseignements sur d'autres membres de la famille. Le troisième constat révèle que ces tests ont un pouvoir de prédiction et enfin, pour terminer, le dernier, proche des précédents, ils dévoilent les caractéristiques les plus immuables d'une personne.

Comment peut-on aujourd'hui définir les tests génétiques ? Qu'en est-il réellement de la pratique de ces tests génétiques ? Quel est le risque potentiel pour les individus qui pourraient y avoir recours ?

a. L'impact de la génétique en médecine :

Les développements dans le domaine de la génétique, vont produire une quantité considérable d'informations, ces recherches vont transformer la nature et la prestation des soins de santé. Une réflexion a donc été initiée sur les conséquences de ce développement scientifique pour les politiques et les pratiques de santé (**Andrews et al, 1994 ; Holtzman, 1998**)

Le transfert des innovations scientifiques vers les pratiques de santé se manifeste notamment par l'utilisation accrue de tests génétiques pour le diagnostic et le dépistage des maladies monogéniques héréditaires, du diagnostic prénatal des syndromes d'origine chromosomique et ou de prédisposition génétique à des maladies communes dites multifactorielles

Les tests moléculaires sont utilisés dans les situations suivantes :

- ✓ Pour informer un individu ou un couple à risque, d'une maladie héréditaire récessive autosomique ou liée à l'X, d'où le statut de porteur.
- ✓ Pour confirmer ou infirmer chez un patient le diagnostic d'une maladie héréditaire.
- ✓ Pour poser un diagnostic de maladie héréditaire chez un fœtus à risque dans le cadre du diagnostic prénatal.
- ✓ Pour prédire chez un adulte l'éventualité d'une maladie héréditaire à manifestation tardive.
- ✓ Pour identifier des gènes, qualifiés de susceptibilités ou de prédispositions génétiques, associés à la survenue de formes familiales de maladies communes dites multifactorielles.

b. Les tests génétiques en médecine :

Nous ne parlerons pas des tests génétiques sans aborder la question de leurs particularités en tant qu'analyse biologique, en effet, un test génétique fournit des résultats spécifiques par rapport aux autres analyse médicales dans la mesure où il dévoile les caractéristiques les plus immuables d'une personne, il peut donner également des renseignements sur d'autres membres de la famille.

✓ Comment peut-on les définir ?

✓ Quel est le risque potentiel pour les individus qui pourraient y avoir recours ?

Les tests génétiques ont été stimulés par le développement de l'étude du génome et plus particulièrement par le projet « Génome Humain ».

C'est dans ce contexte de décryptage et de compréhension de la molécule d'ADN que sont nés et se fructifient les tests génétiques.

Ces tests consistent à rechercher les variations de séquence de la molécule d'ADN qui peuvent avoir un effet significatif sur la santé.

On distingue :

1. Les tests génétiques directs qui portent sur les parties codantes de l'ADN et qui consisteraient à la recherche de mutations au sein des séquences indispensables à la synthèse des protéines.
2. Les tests génétiques indirects qui portent sur les parties non codantes de l'ADN (analyse des marqueurs) et aux analyses de cytogénétique (analyse des chromosomes).

c. Les problèmes éthiques que pose le développement des tests génétiques :

Les tests peuvent révéler d'importantes informations, sur le patient et sur sa famille ce qui peut influencer sa vie. Le second problème que pose le développement des tests génétiques est leur effet et pouvoir prédictifs.

L'aspect crucial de l'utilisation des tests génétiques à des fins prédictives réside dans l'interprétation et dans la communication du résultat au patient, en termes statistiques ou de probabilité de survenue de la maladie pour des pathologies pour lesquelles, souvent, il n'existe pas de traitement or le malade est un être humain qui a une perception binaire des choses, c'est-à-dire qu'un fait se produit ou pas (**Lippman-Hand, 1979**).

Un exemple illustrant ces propos est celui de la réaction des familles à l'annonce d'un résultat de caryotype anormal :

Certaines familles considèrent l'information reçue comme une prédiction absolue ; c'est pourquoi de nombreuses femmes ont répondu devant un résultat négatif par le refus d'avoir d'autres enfants.

Une autre a affirmé qu'elle ne voudrait pas d'enfants biologiques mais qu'elle allait plutôt en adopter.

Ces réactions sont extrêmes au vue d'un résultat génétique qui se base sur un calcul de probabilité, on remarque bien l'impact de la connaissance d'un résultat sur le futur mode de vie de la personne concernée.

Ces exemples vécus montrent bien que l'information génétique n'est pas personnelle, le résultat qui en découle ne concerne pas seulement l'individu lui-même mais sa famille et sa descendance.

Les conséquences psychologiques et sociales à l'annonce de ce résultat sont également non négligeables pour l'individu suite à la connaissance de son statut génétique.

Pour toutes ces raisons, le patient doit absolument être préparé à l'annonce de ce résultat, veiller que les professionnels de santé doivent s'assurer des motivations du patients pour la réalisation du test : c'est le rôle du conseil génétique.

La principale préoccupation des patients est de savoir que les informations procurées par ces tests génétiques, signifiera pour eux :

- ✓ Seront-elles de qualité suffisante ?
- ✓ Seront-elles exprimées sous une forme compréhensible et assez exhaustive pour leur permettre de prendre des décisions au sujet de leur état de santé et de leur bien-être et le cas échéant, ceux de leurs enfants ?

Le conseil génétique est destiné à répondre à ces questions en fournissant aux individus et à leur familles atteintes de troubles héréditaires, des informations précises, complètes et sans équivoques et leurs propose une aide dans le processus de décision (**Marteau T.M., 1999**)

De ce fait, le conseil génétique vise à encourager l'autonomie des patients en essayant de diminuer les conséquences négatives de ces tests.

8. Le conseil génétique

a. Définition du conseil génétique :

Différentes définitions convergent pour admettre qu'il s'agit d'une communication d'informations concernant un état génétique diagnostiqué, permettant de prendre une décision,

aussi autonome que possible, tout en protégeant la particularité psychologique et éthique de la personne . **(Leclerc, 1993), (Sharpe, 1994)**

Dans le conseil génétique, il existe un grand besoin de détails, en particulier pour l'explication et la décision, pour lesquels un soutien humain et psychologique joue un rôle essentiel. Les conseillers généticiens sont engagés dans l'éthique du : **"droit des personnes au savoir".(West, 1988)**

b. Les objectifs du conseil génétique :

L'objectif du conseil génétique est de communiquer aux patients, aux parents ou aux familles, des informations et des possibilités de choix, suite aux résultats de leurs tests génétiques.

Cette activité doit être considérée comme un acte sérieux concernant un état pathologique pour lequel un patient ou une famille viennent chercher de l'aide auprès d'un généticien ou d'un conseiller en génétique. **(Seller, 1982).**

Le conseil génétique vise également à faciliter la prise de décision d'un individu face aux différentes options , la manière dont les choix lui sont présentés est une part importante du conseil génétique car elle peut toucher à des concepts moraux, sociaux, religieux et traditionnels troublant le cadre éthique du conseil.**(Fletcher et al, 1985)**

c. La pratique du conseil génétique : une enquête

Le conseil génétique consiste à fournir toutes les informations génétiques et connexes répondant aux besoins d'une famille et apporter un soutien permettant à la famille ou à l'individu de prendre, ses décisions. La divulgation complète des résultats des tests comprend la communication de résultats et, de ses interprétations.

Un conseil de qualité ne signifie pas simplement fournir des informations et ensuite abandonner une personne et une famille à leur sort. Cela signifie être prêt à aider une famille ou une personne à parvenir à une décision en matière de procréation, de test, de diagnostic précoce, de prévention et de traitement, dans un environnement favorable et bienveillant. Le conseil génétique est assuré dans les meilleures conditions par un professionnel ayant une connaissance approfondie de la génétique et qui aura été soigneusement formé au conseil, qu'il soit titulaire d'une maîtrise, d'un doctorat, d'un diplôme d'infirmier ou de travailleur social. **(Wertz D. C, J. C. Fletcher et K. Berg, OMS, 2001)**

Tableau 1 : Principes éthiques appliqués au conseil génétique. (D. C. Wertz, J. C. Fletcher et K. Berg, OMS, 2001)

1. Respect des personnes et des familles, notamment communication détaillée des résultats, respect des décisions des gens, exactitude et objectivité de l'information (**autonomie**).
2. Préservation de l'intégrité familiale (**autonomie, non-malfaisance**).
3. Communication détaillée aux personnes et aux familles de toute l'information en rapport avec la santé (**non-malfaisance, autonomie**).
4. Protection de la vie privée des personnes et des familles contre des intrusions injustifiées des employeurs, des assureurs et des écoles (**non-malfaisance**).
5. Information des personnes et des familles concernant les éventuelles utilisations abusives de l'information génétique par des tierces parties institutionnelles (**non-malfaisance**).
6. Information des personnes concernant le devoir éthique qui est le leur de dire à leur parenté par le sang qu'elle peut présenter un risque génétique (**non-malfaisance**).
7. Information des personnes concernant le fait qu'il serait avisé de leur part de faire connaître leur statut de porteur à leur époux/partenaire si des enfants sont envisagés et concernant la possibilité que ce type d'information ait des effets nuisibles sur le mariage (**non-malfaisance**).
8. Information des personnes concernant le devoir moral qui est le leur de révéler un statut génétique qui pourrait avoir des effets sur la sécurité publique (**non-malfaisance**).
9. Présentation objective de l'information, dans la mesure du possible (**autonomie**).
10. Approche non directive, sauf lorsqu'un traitement est disponible (**autonomie, bienfaisance**).
11. Participation des enfants et des adolescents aux décisions qui les concernent, dans la mesure du possible (**autonomie**).
12. Devoir de reprendre contact avec les intéressés s'il y a lieu et s'ils le souhaitent (**non-malfaisance, bienfaisance, autonomie**).

d. l'éthique des conseillers génétiques :

L'éthique du conseil varie selon les personnes qui siègent au conseil génétique, Les réponses données persistent sur le fait que l'action du conseiller doit se situer toujours dans l'impartialité et sans aucune considération sociale ou religieuse.

Ceci est en fait admis dans la Convention européenne de bioéthique, approuvée par l'Assemblée du Conseil de l'Europe le 2 février 1995, qui affirme :

“La reconnaissance de la suprématie de l'intérêt et du bien-être des êtres humains sur l'intérêt de la société et de la science”.

Le défi éthique est de donner aux patients les moyens de prendre leurs propres décisions, tout en leur apportant un soutien de proximité.

Pour se faire la communication avec le patient est importante dans le but d'assurer l'autonomie du patient et sa liberté de décision.

La difficulté majeure du conseil génétique est de traduire des concepts techniques où les probabilités ; en termes familiers peuvent être compris dans tout leur sens par le patient.

La barrière du langage est une des préoccupations les plus importantes dans le conseil génétique. Les conseillers sont conscients de cela et s'efforcent de le traduire. Il est nécessaire aussi de prendre en compte, dans leurs usages de langage et de concepts, le fait que la société est une fusion de groupes culturels et ethniques différentes les unes des autres.

Le langage du conseiller ne doit pas seulement transmettre l'information, mais aussi s'harmoniser avec l'environnement culturel, social et religieux du patient. **(Wertz D. C, J. C. Fletcher et K. Berg, OMS, 2001)**

e. Questions éthique liées au conseil génétique :

La bioéthique de la relation médecin/patient a évolué entre les années 1970 et 1990 : ce n'est plus le modèle paternaliste mais "un modèle contractuel selon lequel l'autorité éthique et la responsabilité sont partagées par le médecin et son patient. La relation entre les conseillers génétiques et leurs consultants reflète un processus de prise de décision partagée, qui garantit aux consultants la possibilité de faire des choix reflétant leurs propres valeurs" **(Parker L.S., 1994).**

Respecter l'autonomie du patient tout en partageant sa décision sans l'influencer reste la meilleure façon d'accomplir l'obligation morale d'aide au patient et de préserver sa confiance.

La notion de conseil non-directif a fait l'objet de beaucoup d'études, en effet, selon Garver **(Garver K.L., 1994)** : "La norme actuelle, dans la profession [de conseiller génétique] est de présenter l'information d'une manière non directive, neutre, de façon à respecter l'autonomie du client. Cela signifie essentiellement que le conseiller ne doit pas projeter ses valeurs sur le patient. Mais cette norme peut-elle être appliquée dans la pratique ? Un docteur ne dira pas à un patient présentant un niveau élevé de cholestérol : "votre cholestérol est à 350. Vous êtes en danger de mort, donc renseignez-vous sur le cholestérol et prenez votre décision en toute liberté ". Le conseil du médecin sera beaucoup plus directif : il indiquera un traitement et des changements de mode de vie qui pourront améliorer l'état du patient. Cependant, les spécialistes du conseil génétique s'accrochent encore au modèle du conseil non-directif et du patient autonome - ce modèle est de plus en plus intenable

Garver et Garver poursuivent : “Mais en fait, l'analogie ne tient pas, car lorsqu'un médecin donne un conseil à propos d'un cholestérol élevé ou d'une angine, cela n'engage pas une décision éthique ou morale très importante de la part du patient. Au contraire, de nombreuses décisions génétiques médicales soulèvent de graves questions engageant un, un avortement, une stérilisation, qui ont des implications morales ou éthiques différentes pour la plupart des patients. Ces décisions morales ou éthiques graves doivent être prises par le patient, avec l'aide du médecin, du généticien clinicien, ou du conseiller génétique, et parfois avec l'avis d'un rabbin, d'un pasteur ou d'un prêtre”.

Les auteurs montrent bien et soulignent les difficultés pratiques du conseil génétique ou l'information reste complexe et ses implications éthiques et psychologiques, peuvent dépasser l'expérience du conseiller généticien.

Notons que le principe bioéthique fondamental du consentement éclairé oblige à présenter l'information de telle manière qu'une personne de culture et d'intelligence moyenne puisse comprendre et à répondre aux questions spécifiques que le patient individuel ou le sujet de la recherche peut poser” (**Parker L.S.1994**)

Le conseil génétique ne peut pas se réduire à une consultation unique ; il devrait se répéter aussi souvent que nécessaire. Le droit à un deuxième avis médical peut être étendu à une seconde consultation auprès d'un médecin compétent. Ceci doit être proposé par le médecin traitant, afin de respecter les valeurs de son patient et de l'aider à prendre la meilleure décision possible. Une autre exigence fondamentale du conseil génétique est d'apporter un soutien moral à cette décision.

Les meilleurs conseils tiennent aux éléments suivants :

- ✓ la particularité des informations génétiques comparativement aux autres tests biologiques, notamment en raison de leur caractère prédictif et complexe.
- ✓ le vide à combler entre les possibilités de diagnostic et de traitement des maladies héréditaires.
- ✓ la valeur sociale accordée aux caractéristiques héréditaires.
- ✓ les problèmes psycho-sociaux et éthiques survenant fréquemment dans les situations.

Le conseil génétique, tel qu'il se pratique aujourd'hui, devrait adhérer aux plus hauts critères de la doctrine bioéthique, respecter la liberté individuelle, les droits de l'homme et les
Une approche "d'éthique préventive" exige que l'on s'assure du respect des règles bioéthiques et que l'on prévoie l'impact de cette nouvelle génétique médicale sur l'humanité.

Certaines organisations, telles que le ELSI du Projet sur le Génome Humain, ou le CIB de l'UNESCO, peuvent jouer un rôle immense, non en imposant un ordre universel mais en faisant s'accorder les valeurs culturelles individuelles et la science

Dans notre pays, vu le grand nombre de maladie génétique, de mariage consanguin, il serait important de mettre en place un conseil génétique systématique.

Chapitre II : Eléments de cytogénétique

1. Bases historiques de la cytogénétique humaine :

La cytogénétique, pratiquement née avec le vingtième siècle, est une discipline jeune. Les progrès les plus récents ont amené la transformation des méthodes et l'élargissement des applications. La connaissance de l'organisation des chromosomes a permis de rendre compte des particularités et des variations de l'ADN constitutif.

Il y a de nombreuses façons d'approcher l'histoire de la cytogénétique humaine. T.C. Hsu définit 4 périodes (**Hsu, 1979**).

La première période (1891-1952) ou "âge des Ténèbres de la Cytogénétique Humaine" débute par le travail d'un cytologiste D. Von Hanseman . En 1910, Branca définit le nombre somatique normal à 48 chromosomes. Tous ces auteurs ont utilisé des techniques d'histologie classique sur des prélèvements post-mortem de testicule humain.

En 1912, Winiwarter conclut à la présence de 47 chromosomes dans les spermatogonies et dans les ovogonies.

Le chromosome Y est décrit plus tard par Painter (1921,1922) comme un élément petit et non apparié et a conclu en 1923 à l'existence de 46 Autosomes +X+Y pour l'homme et à 46Autosomes +X+X pour la femme.

La deuxième période (1952-1959) de la cytogénétique commence avec la découverte fortuite, en 1952, par Hsu, du prétraitement par le choc hypotonique des préparations chromosomiques obtenues in vitro à partir de cellules de tissu splénique. Cette nouvelle technique favorise le gonflement cellulaire et la dispersion des chromosomes qui permet une meilleure individualisation de ceux-ci. A la suite de cette découverte, deux cytologistes Albert Levan et Joe Hin Tjio, en 1956, déterminent le nombre de 46 chromosomes dans les cellules somatiques humaines

La troisième période (1959-1969) commence par la publication le 26 janvier 1959 par Lejeune, Gauthier et Turpin dans les Comptes-rendu de l'Académie des Sciences (Paris) de la présence chez neuf enfants atteints de trisomie 21 d'un petit chromosome acrocentrique surnuméraire

Cette découverte marque la naissance de la "Cytogénétique Clinique". Rapidement, différentes anomalies de nombre et de structure chromosomiques sont décrites : le syndrome de Klinefelter (47,XXY) par Jacobs et Strong (1959), la monosomie du chromosome X ou syndrome de Turner (45,X) par Ford (1959), le syndrome triple-X par Jacobs (1959), la trisomie 13 par Patau (1960), la trisomie 18 par Edwards (1960), la polyploïdie par Böök et Santesson (1960), la délétion du bras court du chromosome 5 de la maladie du cri-de-chat par Lejeune (1963). Carr (1963) établit que des anomalies chromosomiques peuvent être à l'origine d'avortements spontanés. (**Vekemans M., 1998**)

En 1960, Peter Novell a l'idée d'utiliser la phytohémagglutinine pour l'étude des cellules sanguines. Cette substance capable d'une action mitogène sur les lymphocytes induit leur transformation balistique et dès lors, permet l'étude du caryotype à partir d'un simple prélèvement de quelques millilitres de sang périphérique.

La quatrième période de la cytogénétique (après 1969) est celle du banding chromosomique. La première technique de banding est due à Caspersson, qui utilise la moutarde de quinacrine pour individualiser chaque chromosome par l'apparition de bandes caractéristiques : les bandes Q (**Aspersion, 1969, 1970**). D'autres techniques sont rapidement mises au point : banding G (**Seabright, 1971**), banding R (**Dutrillaux et Lejeune, 1971**), banding C (**Sumner et al. 1971**), banding NOR (**Howell et al. 1975**).

La découverte des bandes chromosomiques va améliorer considérablement les potentialités d'analyse et permet la reconnaissance plus aisée des délétions, translocations, inversions, localisations de points de cassures, caractérisation des centromères et de la nature hétéro chromatique de certains segments chromosomiques qui n'étaient pas évidentes auparavant. Les techniques de banding usuels RHG ou GTG permettent de définir 300 à 400 bandes par génome haploïde avec une résolution d'environ 7 à 10x 10⁶ Pb par bande. De nombreuses délétions, duplications et translocations peuvent être détectées à ce niveau de résolution.

La technique de "haute résolution", mise au point par Yunis en 1976, permet encore d'améliorer la définition cytogénétique des chromosomes. Les techniques en haute résolution

de 500 à 2000 bandes par génome haploïde avec une résolution d'environ 1 à 5x10⁶ Pb par bande permettent maintenant la détection des micros délétions et micro duplications. Elles ont conduit à la description d'une nouvelle pathologie chromosomique : les syndromes de micro délétions et micro duplications (**Ledbetter, 1989**). Il faut souligner que 1.10⁶ Pb est équivalent à 1 centimorgan et par conséquent cette technologie fine rapproche les résultats de la cytogénétique de ceux de la génétique formelle et moléculaire.

Plus récemment enfin, d'autres techniques ont fait leur apparition et deviennent de plus en plus souvent utilisées. L'hybridation in situ a fait appel d'abord à des sondes radioactives (**Gall et Pardue, 1969**) puis à des sondes froides fluorescentes dans la technique FISH.

Cette technique permet soit à l'aide de sondes à motifs répétés, soit à de sondes géniques afin rechercher des anomalies chromosomiques ou des anomalies géniques. Elle est particulièrement utile pour la détection des anomalies chromosomiques submicroscopiques. Elle est très spécifique d'un fragment de chromosome ou d'un gène.

Le chromosome painting ou "peinture chromosomique" utilise des sondes spécifiques d'un ou de plusieurs chromosomes et révèle des anomalies de structure non détectables par les autres techniques.

Le développement de ces techniques récentes a fait passer la cytogénétique de l'étude des cellules en division (pro métaphase, métaphase) à l'étude des cellules pendant l'interphase.

2. structure et ultra structure du chromosome

Un chromosome est un élément microscopique constitué de molécules d'ADN. Dans les cellules eucaryotes, les chromosomes se trouvent dans le noyau où ils prennent la forme soit d'un bâtonnet, soit d'un écheveau, selon qu'ils sont condensés ou non. Le chromosome (du grec *khroma*, couleur et *soma*, corps, élément) est l'élément porteur de l'information génétique. Les chromosomes contiennent les gènes et permettent leur distribution égale dans les deux cellules filles lors de la division cellulaire. Ils sont formés d'une longue molécule d'ADN, associée à des protéines histones.

Ils se condensent progressivement au cours de la division cellulaire afin de prendre une apparence caractéristique en forme de X à deux bras, les chromatides reliées par un centromère.

Les chromosomes sont habituellement représentés par paires, en parallèle avec leur homologue. Ils sont souvent illustrés sous leur forme condensée et dupliquée (en métaphase de la mitose). L'ensemble des chromosomes est représenté sur un caryotype

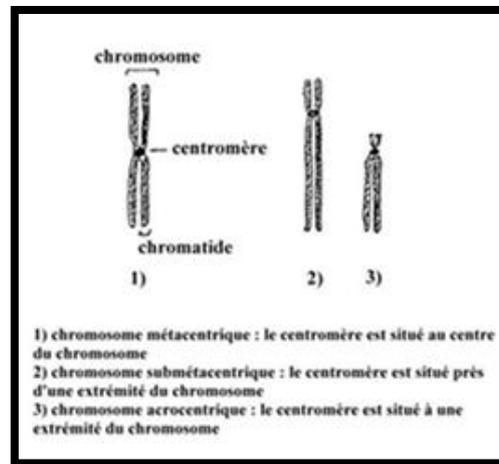


Figure 1 : Différentes formes de chromosomes métaphasiques (Anthony et al. 2002).

Ultra structure du Chromosome, chaque chromosome est formé d'une molécule d'ADN et de protéines liées à cet ADN.

L'ADN : est composé d'acides désoxyribonucléiques formant une double hélice.

Les protéines : sont de deux types : histones et non histones.

a. Les protéines histones :

Ces protéines sont présentes dans le noyau en proportions constantes par rapport à l'ADN et constituent les principales protéines de structure des chromosomes eucaryotes. Elles sont présentes en quantités si importantes que leur masse totale dans la chromatine avoisine celle de l'ADN. Les histones sont des protéines relativement petites, contenant une très forte proportion d'acides aminés chargés positivement (lysine et arginine). Cette charge positive permet aux histones de se lier fortement à l'ADN (chargé négativement).

Il existe cinq types d'histones, divisés en deux groupes principaux : les histones nucléosomiques et les histones H1.

Les histones nucléosomiques sont de petites protéines (102 à 135 résidus d'acides aminés) responsables de l'enroulement de l'ADN dans les nucléosomes. Ces quatre histones sont appelées H2A, H2B, H3 et H4.

Les histones H1 sont plus volumineuses (environ 220 acides aminés) et présentes sous forme de six variétés, différentes, légèrement dans leur séquence d'acides aminés.

b. Les protéines non histones :

Les chromosomes contiennent une variété de protéines liées à des séquences spécifiques d'ADN. Les protéines non-histones sont hétérogènes et varient d'un tissu à l'autre. L'information stockée dans l'ADN est organisée, répliquée et lue par une variété de protéines de liaison à l'ADN.

Le nucléosome :

C'est l'unité fondamentale d'empaquetage de la chromatine. Un traitement par les nucléases peut débobiner cet empaquetage très ordonné de la chromatine.

A la suite de ce traitement, la chromatine apparaît en microscopie électronique comme un "collier de perles".

Les "perles" ou nucléosomes forment des disques d'un diamètre d'environ 11 nm, constitués de 2 copies de chacune des 4 histones nucléosomiques pour former un octamère d'histones. Il forme le noyau protéique autour duquel l'hélice d'ADN bicaténaire est enroulée deux fois.

Ces fragments d'ADN bicaténaire sont longs de 146 paires de nucléotides. L'ADN s'étend comme un fil continu allant de nucléosome en nucléosome. Chaque nucléosome est séparé du suivant par un segment d'ADN inter-nucléosomique dont la longueur peut varier de 0 à 80 paires de nucléotides. En moyenne, les nucléosomes se répètent environ toutes les 200 paires de nucléotides. Les nucléosomes sont habituellement empilés pour former des structures régulières d'ordre supérieur.

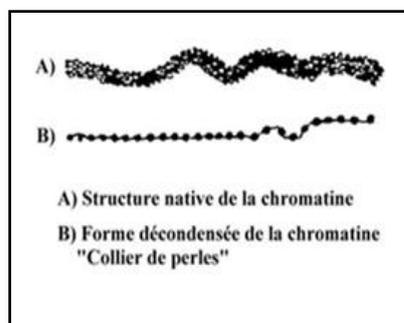


Figure 2 : Structure de la chromatine (Benjamin, 2005)

3. Les chromosomes mitotiques :

Les chromosomes mitotiques sont formés de chromatine dans son état le plus condensé, ainsi un ADN de 5 cm peut aboutir dans un état condensé à 5 mm. Au stade métaphasique de la mitose, les deux nouvelles molécules d'ADN sont repliées séparément pour donner deux chromosomes identiques appelés chromatides sœurs, maintenus ensemble au niveau de leurs centromères. En microscopie électronique, il est possible d'observer que chaque chromatide est organisée en boucles de chromatine partant d'un axe central.

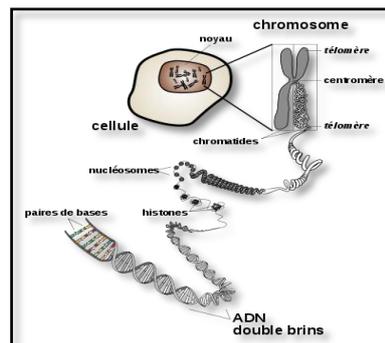


Figure 3 : Description de la structure d'un chromosome

(https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/2/2a/Chromosome_fr.svg/400px-Chromosome_fr.svg.png)

a. Nomenclature :

La classification des chromosomes est fondée sur leurs caractères morphologiques : taille, indice centromérique, répartition des différentes bandes.

Leur nomenclature a évolué parallèlement à l'amélioration des techniques et son établissement a fait l'objet de plusieurs réunions internationales de standardisation Denver 1970, Londres 1963, Chicago 1966, Paris 1971, Stockholm 1977.

De façon générale, les autosomes sont classés dans un ordre de taille décroissante et numérotés de 1 à 22. Les gonosomes ou chromosomes sexuels, sont les chromosomes X et Y.

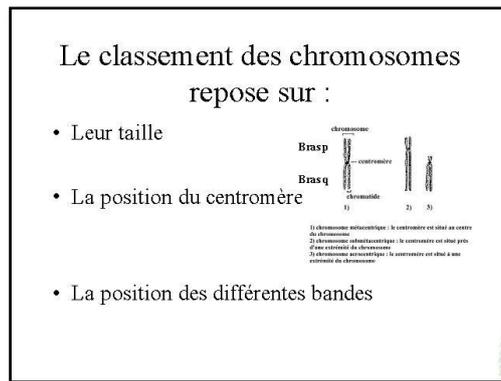


Figure 4 : classement des chromosomes selon la taille et la position du centromère (ISCN, 1985)

Les bras chromosomiques sont désignés respectivement par **p** pour le **bras court** et **q** pour le **bras long**.

Ces chromosomes sont classés en 7 groupes, en fonction de leur taille et de la position du centromère.

Tableau 2 : classification des chromosomes humains (ISCN, 1985)

groupe A	chromosomes 1 à 3
groupe B	chromosomes 4 et 5
groupe C	chromosomes 6 à 12 et chromosome X
groupe D	chromosomes 13 à 15
groupe E	chromosomes 16 à 18
groupe F	chromosomes 19 et 20
groupe G	chromosomes 21, 22 et chromosome Y

La technique de coloration simple, permet de retrouver les sept classes des chromosomes, mais des ambiguïtés restent au moment où l'on distingue individuellement les chromosomes.

Afin de résoudre ce problème, on réalise un Banding, basé sur une fixation préférentielle de colorants sur certains segments des chromosomes, qui apparaissent alors striés de bandes.

Le nombre et la taille de ces stries diffèrent d'une paire de chromosomes homologues à l'autre.

De plus ce type de technique permet de repérer facilement au niveau des chromosomes des échanges, des additions, des délétions ou des inversion de segments chromosomiques.

Un certains nombre de techniques de Banding sont couramment utilisées en cytogénétique clinique, qui diffèrent essentiellement par le principe de coloration, citons comme exemple : Bandes G, Q et R.

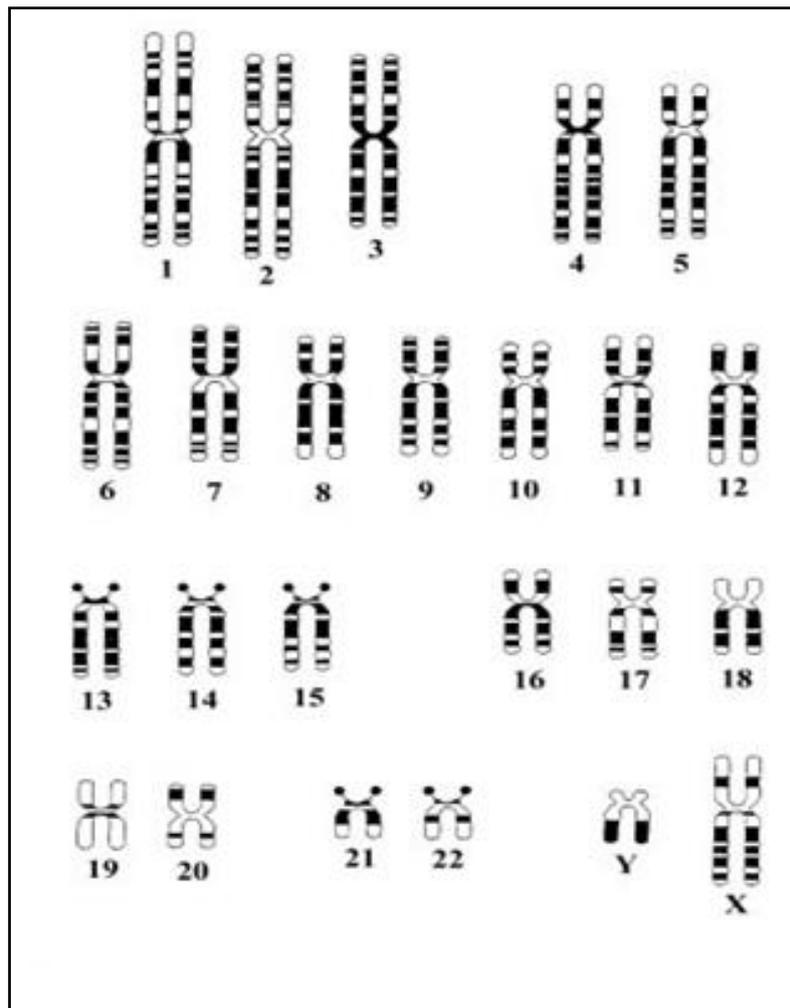


Figure 5 : représentation des chromosomes en bande G. (Siffoi et Christin-Maitre, 2006).

b. Caractéristiques de chaque groupe et de chaque chromosome en banding

R

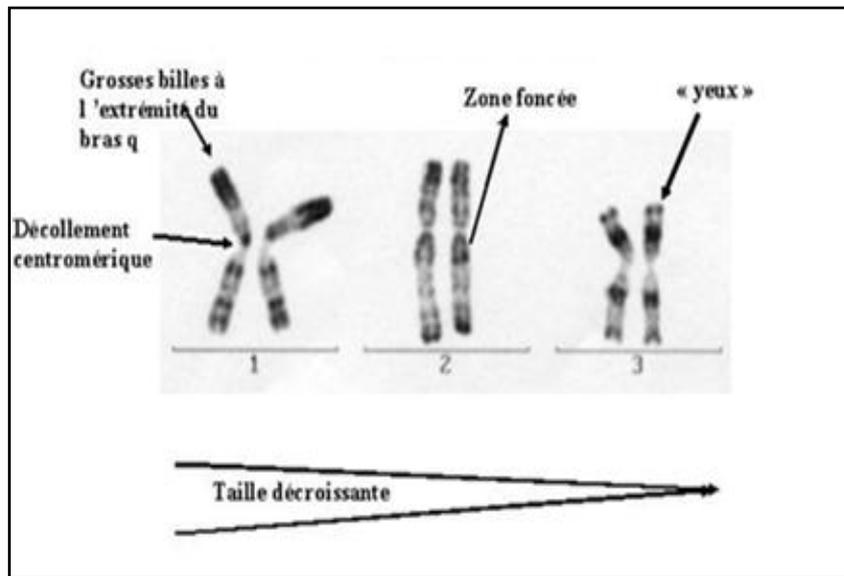


Figure 6 : Chromosomes du groupe (Huret J.L. ,2012)

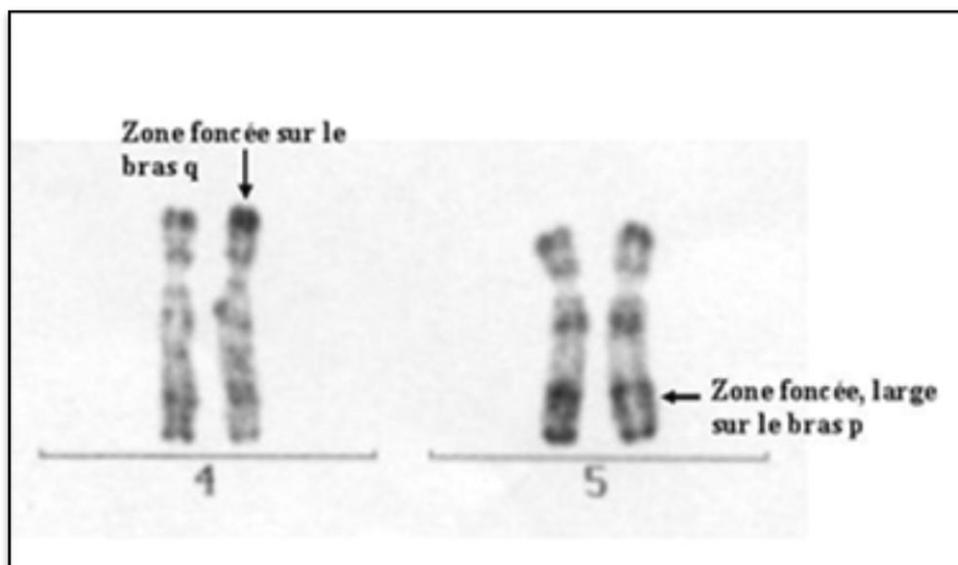


Figure 7 : Chromosomes du groupe B. (Huret J.L. ,2012)

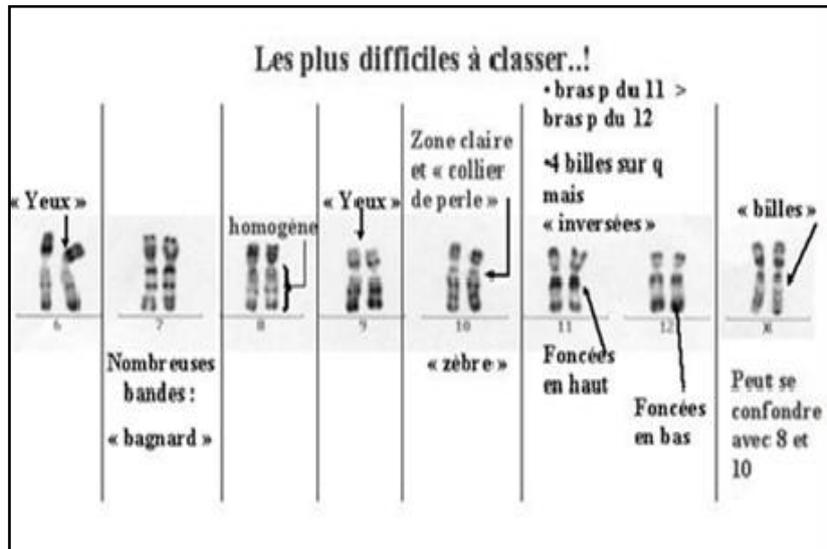


Figure 8:Chromosomes du groupe C (Huret JL., 2012.)

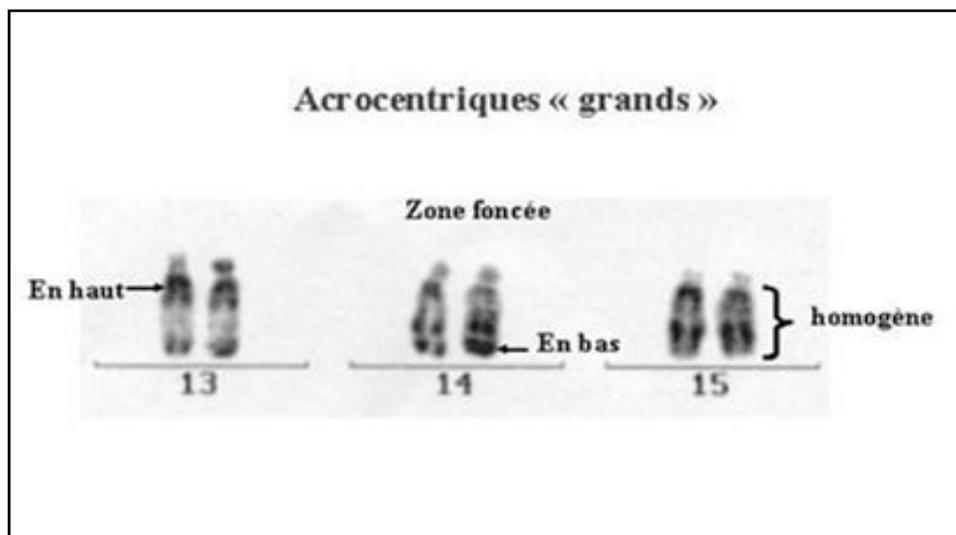


Figure 9 : Chromosomes du groupe D (Huret JL., 2012.)

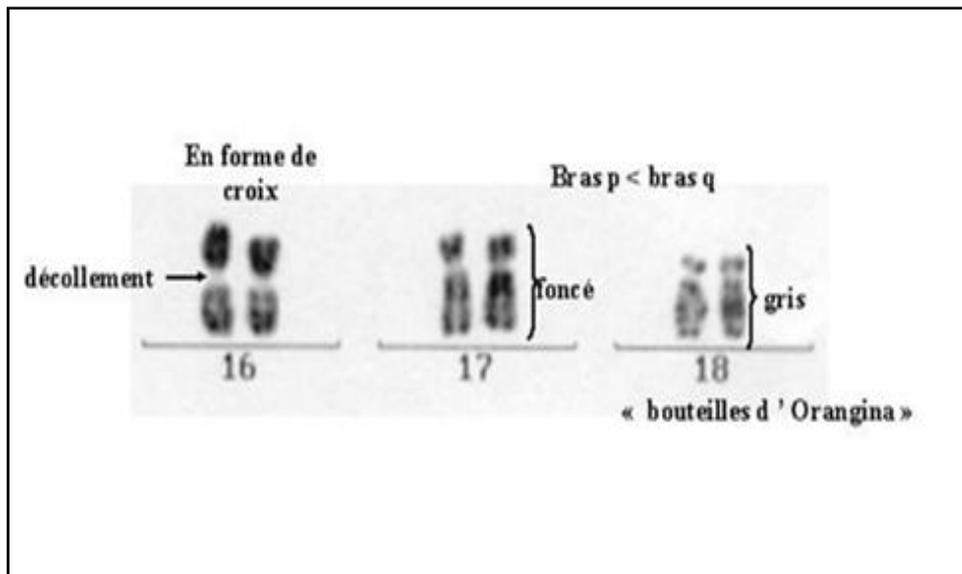


Figure 10:Chromosomes du groupe E (Huret JL., 2012)

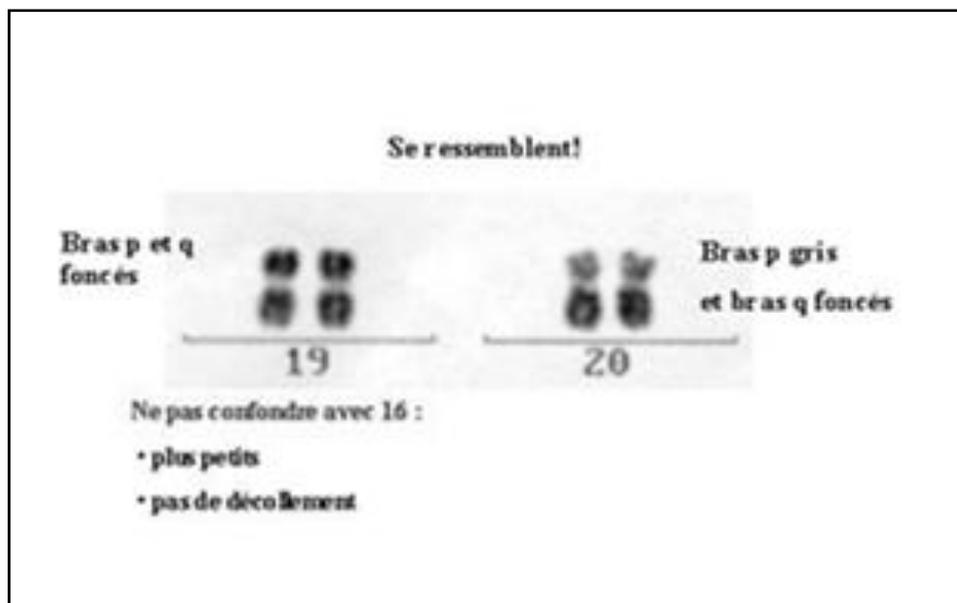


Figure 11:Chromosomes du groupe F (Huret JL., 2012)

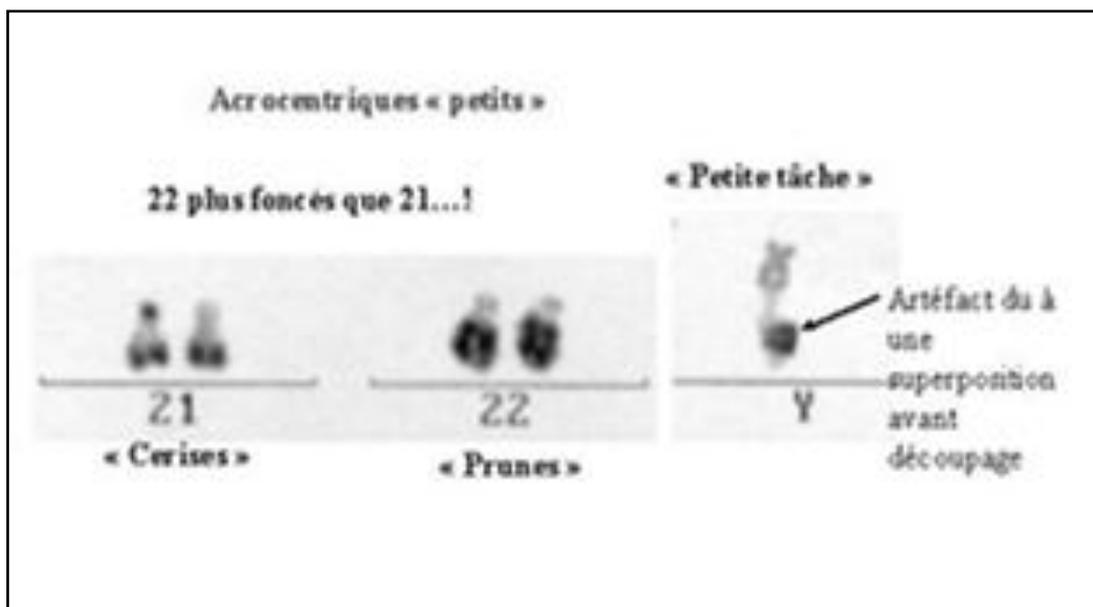


Figure 12: Chromosomes du groupe G (Huret JL., 2012.)

4. les anomalies rencontrées au niveau du caryotype :

Plusieurs types d'anomalies peuvent être rencontrés au niveau du caryotype: les anomalies de nombre et les anomalies de structures des Chromosomes.

a. Les anomalies de nombre des chromosomes

Ces anomalies peuvent toucher aussi bien les chromosomes sexuels que les autosomes.

✓ Les aneuploïdies :

Les aneuploïdies se traduisent par une modification du nombre total de chromosomes. Les plus fréquentes sont les trisomies et les monosomies qui résultent d'un problème de disjonction lors de la division méiotique (gamète avec un chromosome surnuméraire et gamète avec un chromosome manquant). (Lamoril et al., 2008); (Malan et al., 2012).

✓ Les trisomies

Les trisomies sont les anomalies chromosomiques les plus communes dans l'espèce humaine : 4% des grossesses reconnues.

Elles sont définies par la présence d'un chromosome surnuméraire, le caryotype comporte alors 47 chromosomes. Tous les chromosomes peuvent être touchés et la plupart des trisomies occasionnent des avortements précoces.

Néanmoins, les sujets porteurs d'aneuploïdies gonosomiques 47, XXX ; 47, XXY ; 47, XYY ou de trisomie 21 sont viables à long terme.

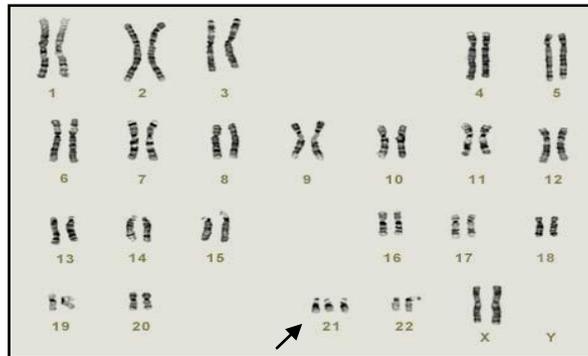


Figure 13: Caryotype d'une fillette atteinte de trisomie 21. (Huret J.L., 2012)

✓ **les monosomies :**

Les monosomies sont caractérisées par l'absence d'un chromosome au caryotype. Elles entraînent un nombre important d'avortements précoces et les sujets atteints de monosomie ne sont jamais viables à l'exception de la monosomie X ou syndrome de TURNER
Caryotype: 45, XO.

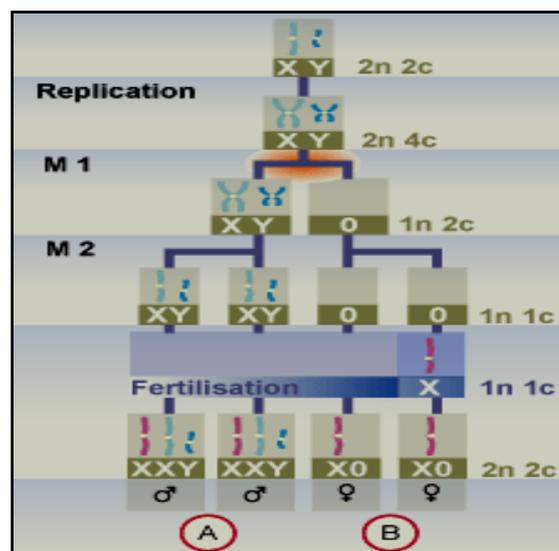


Figure 14 : Une non-disjonction au cours de la méiose I (orange) (Lamoril et al., 2008 ; Malan et al., 2012).

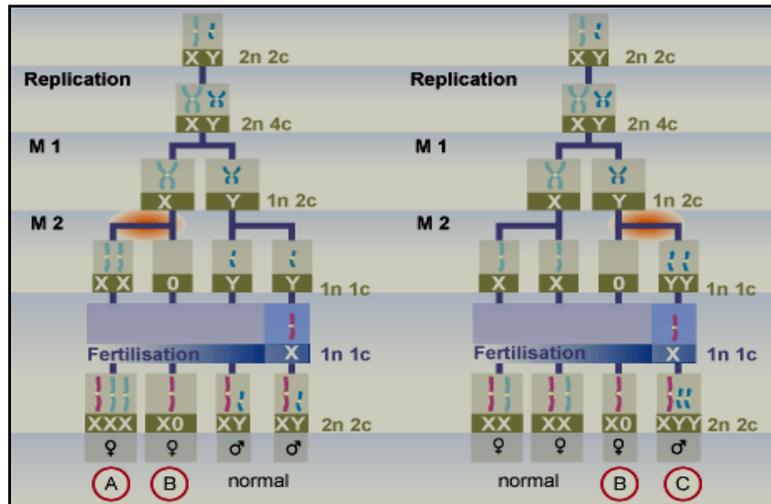


Figure 15: Un défaut de ségrégation des chromosomes durant la méiose 2 (orange) (Lamoril et al., 2008 ; Malan et al., 2012).

✓ Les polyploïdies

Les polyploïdies sont définies par l'existence au caryotype d'un nombre de chromosomes égal à un multiple du complément haploïde supérieur à 2. La triploïdie (3n soit 69 Chromosomes) et la tétraploïdie (4n soit 92 chromosomes) sont les polyploïdies observées dans l'espèce humaine.

Ces anomalies constitutionnelles sont rarement viables et il est possible de les détecter dans certaines cellules cancéreuses à un stade avancé de la tumorigénèse.

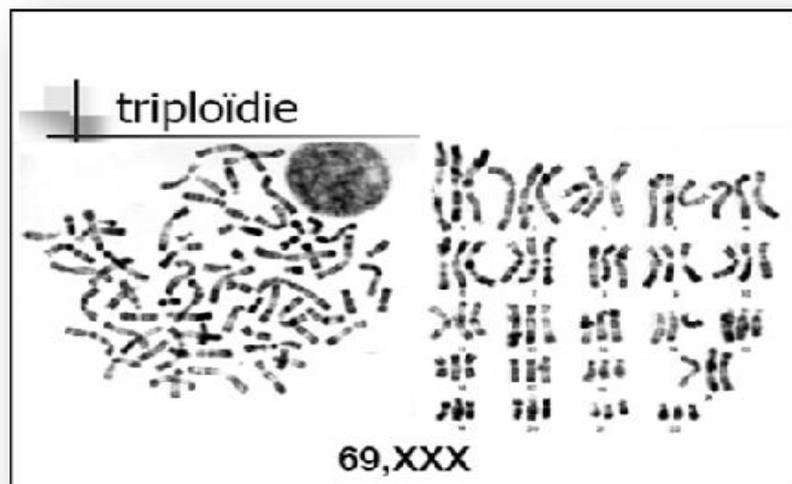


Figure16: 69, XXY triploïdie (Dupont, 2008).

✓ **Le mosaïcisme**

Les cellules somatiques d'un individu (dérivant du même zygote) peuvent posséder des formules chromosomiques différentes formant ainsi un caryotype en mosaïque. Le mécanisme correspond à une non disjonction mitotique post-zygotique aboutissant au moins 2 types de cellules avec des caryotypes différents. (**Hassold et al.,1996**) ; **Rives, 2006**).

En général, le tableau clinique est atténué. Du point de vue nomenclature, Les différentes populations cellulaires sont indiquées les unes après les autres et séparées par une barre diagonale (/):

Exemples: 45, XO/46, XX/47, XXX ou 46, XX/47, XX, +21

✓ **Le chimérisme**

Certains sujets sont issus de la fusion de deux ou plusieurs zygotes, ils possèdent donc des cellules ayant des génotypes différents et sont appelés chimères.

Exemple: chi 46, XX/46, XY: chimère produite par une double fécondation ou une fusion entre deux zygotes.

b. Les anomalies de structure des chromosomes :

Les aberrations chromosomiques structurales sont moins fréquentes que les anomalies de nombres. Elles sont la conséquence de cassures chromosomiques suivies d'un ou plusieurs remaniements anormaux lesquels pouvant survenir spontanément ou être induits par des agents clastogènes (cassant les chromosomes) tels les radiations, certains virus, divers produits chimiques.

Elles peuvent être équilibrées (pas de déséquilibre du matériel chromosomique) n'entraînant généralement pas d'effets phénotypiques.

Néanmoins, il faut noter que les anomalies apparemment équilibrées peuvent aboutir lors de la méiose à la formation de gamètes déséquilibrées pouvant donner des zygotes anormaux. Quant aux anomalies non équilibrées, elles peuvent survenir de novo ou traduire la conséquence d'un remaniement parental équilibré.

✓ Les translocations

■ Les translocations réciproques

Il s'agit d'un échange de matériel entre deux chromosomes non homologues après cassure sur chacun des chromosomes impliqués. Si cet échange s'accompagne d'une perte de matériel génétique, il est déséquilibré sinon la translocation est dite équilibrée.

Les translocations réciproques résultent de cassures qui surviennent classiquement au niveau des chromatides de deux chromosomes non homologues (point de cassure en dehors de la région juxta-centromérique) suivies d'un échange segmentaire réciproque entre ces deux chromosomes donnant naissance à deux dérivés.

90% des translocations réciproques sont équilibrées et dans 10% des cas, elles peuvent s'accompagner de micro délétions donc interrompre la séquence d'un gène occasionnant ainsi une expression phénotypique anormale.

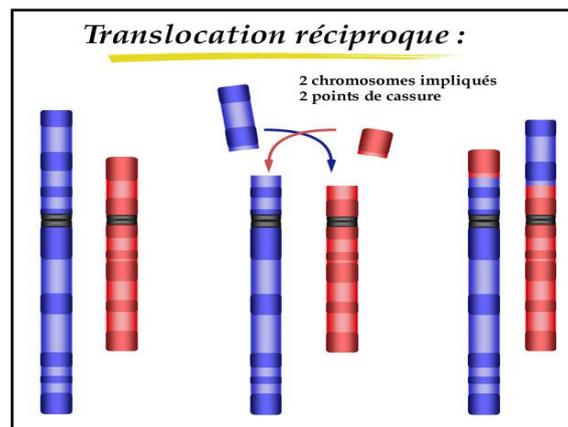


Figure 17 : Schéma d'une translocation réciproque (Turleau et Prieur, 2000)

■ Les translocations robertsoniennes :

Les translocations robertsoniennes se produisent entre chromosomes acrocentriques ou par fusion centromérique, soit par cassure dans les régions juxta-centromériques.

Le caryotype résultant comporte alors 45 chromosomes. Les translocations robertsoniennes équilibrées peuvent entraîner la formation de gamètes déséquilibrés et sont donc à risque de trisomie pour la descendance (trisomie 13 et trisomie 21).

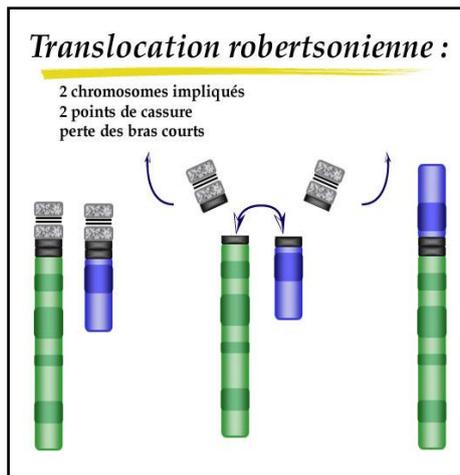


Figure 18: Schéma d'une translocation robertsonienne (Turleau et Prieur, 2000)

■ **Les insertions :**

Il s'agit de translocations non réciproques très rares, qui correspondent à la perte d'un segment chromosomique qui est ensuite inséré dans un autre chromosome et dans son orientation habituelle ou inversée. Autre cas particulier de translocation où un fragment de chromosome est inséré au sein d'un autre. Cette anomalie nécessite trois points de cassure.

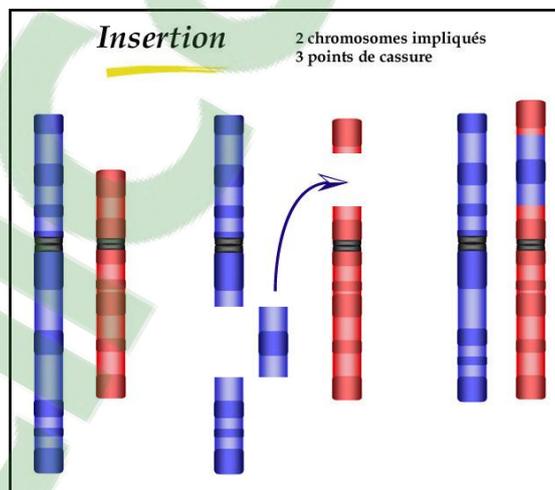


Figure 19: Schéma d'une insertion (Turleau et Prieur, 2000)

✓ **Les délétions :**

- **Délétion terminale :** Les délétions se définissent par la perte d'un segment chromosomique.

Elles peuvent être terminales (portant sur l'extrémité du chromosome) ou interstitielles (intervenant sur des segments plus proximaux des bras chromosomiques).

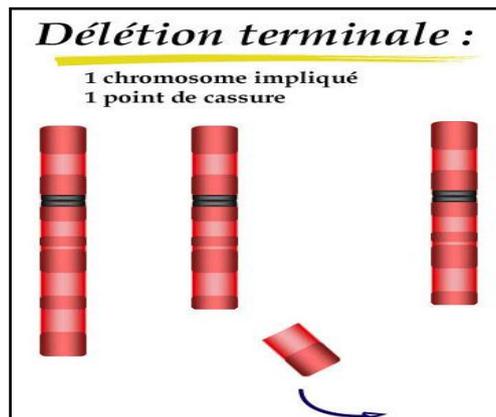


Figure 20 : Schéma d'une délétion terminale (Turleau et Prieur, 2000)

Quelque soit le mécanisme de leur formation, ces anomalies interviennent le plus souvent *de novo*. Elles sont non équilibrées et l'expression phénotypique est en fonction de la taille et du contenu du génome délété ou perdu.

- **Délétion interstitielle :** La délétion est dite interstitielle quand il y a perte d'un fragment intermédiaire (deux points de cassure comme dans l'inversion), terminale quand l'extrémité d'un bras chromosomique est concernée (un seul point de cassure).

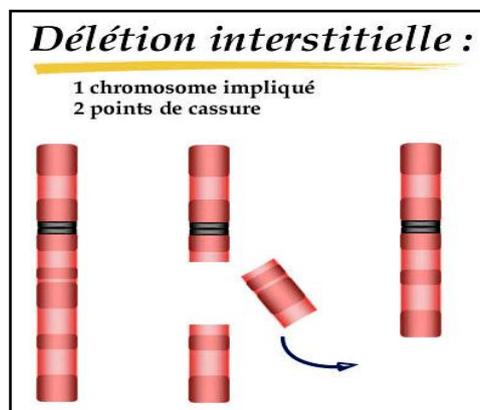


Figure 21: Schéma d'une délétion interstitielle (Turleau et Prieur, 2000)

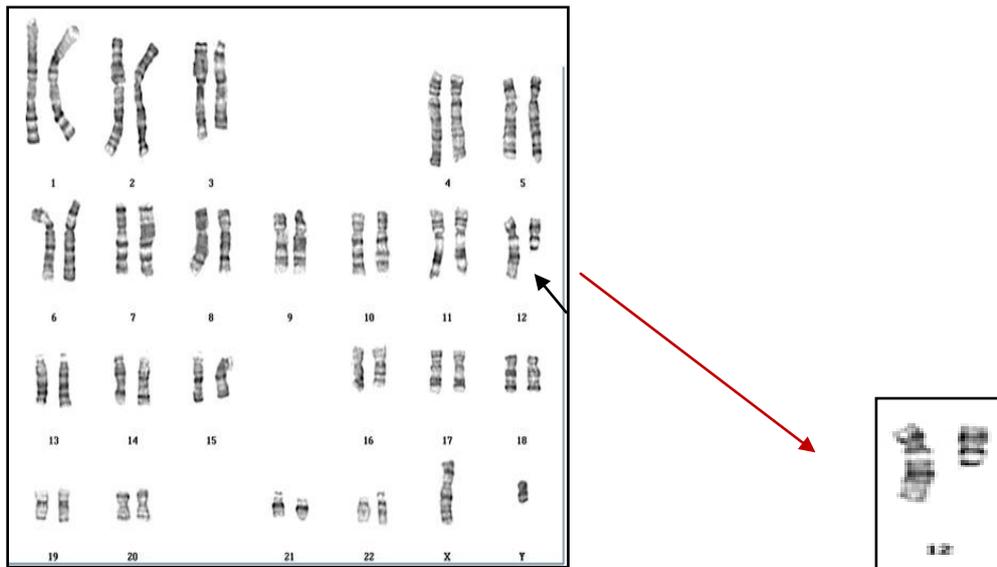


Figure 22 : Caryotype masculin en bande G présentant une délétion terminale du bras long du chromosome 12 : 46, XY, del (12), (q14). (Huret J.L. ,2012)

■ les micro-délétions

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

À l'occasion d'un remaniement chromosomique, il peut y avoir perte d'un petit fragment responsable de l'apparition de signes cliniques, malgré l'aspect apparemment équilibré du caryotype standard.

Différents syndromes cliniques sont la conséquence de telles micro-délétions : syndrome de PraderWilli et syndrome d'Angelman (microdélétion du chromosome 15), syndrome de Di George (microdélétion du chromosome 22), syndrome de Smith Magenis et syndrome de Miller Dieker (microdélétion du chromosome 17), syndrome de Rubinstein Taybi (microdélétion du chromosome 16), syndrome de Wolf Hirschhorn (microdélétion du chromosome 4).

✓ Les inversions

Les inversions sont dues à deux cassures sur le même chromosome, suivies de recollement après retournement de 180° du segment intermédiaire.

Elles sont dites péricentriques quand le centromère est inclus dans le segment intermédiaire et paracentrique, quand les cassures se sont produites dans le même bras.

- **Inversion péricentrique** : Deux cassures sur le chromosome, une de chaque côté du centromère. Recollement après inversion du fragment centromérique. Conséquence : modification de l'indice centromérique du chromosome le plus fréquent.

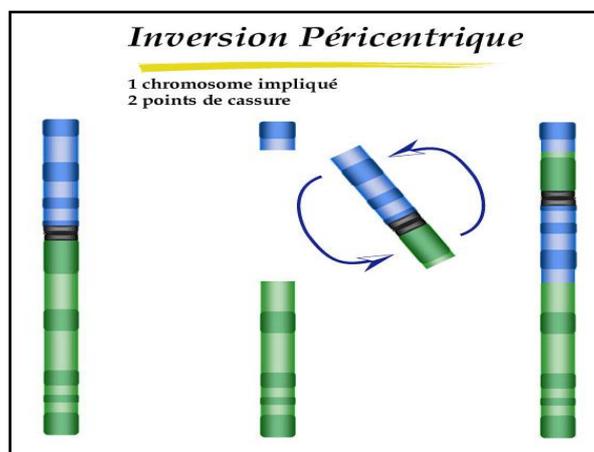


Figure 23 : Schéma d'une inversion péricentrique. (Turleau et Prieur, 2000)



Figure 24 : Caryotype 46, XX, inv., (1) (p11q12), inversion péricentrique du chromosome 1 en bande R. (Huret J.L., 2012)

- **Inversion paracentrique :** Deux cassures sur le même bras chromosomique et recollement après inversion du fragment. Pas de modification de l'indice centromérique. Cette anomalie ne peut être détectée que par la modification des bandes chromosomiques.

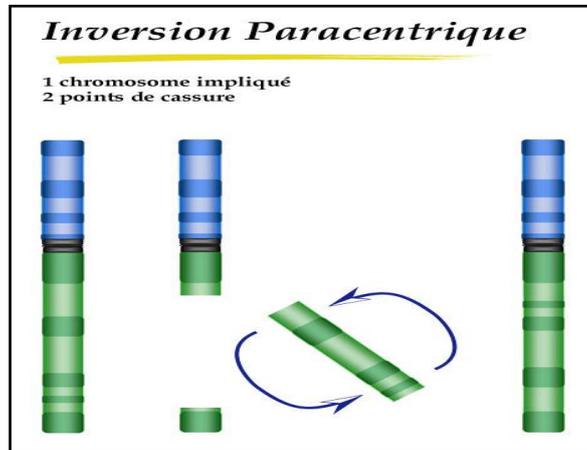


Figure 25 : Schéma d'une inversion paracentrique (Turleau et Prieur, 2000)

✓ **Les duplications :**

Il s'agit de remaniements pouvant aboutir à une trisomie partielle dont l'expression phénotypique est dépendante du segment dupliqué.

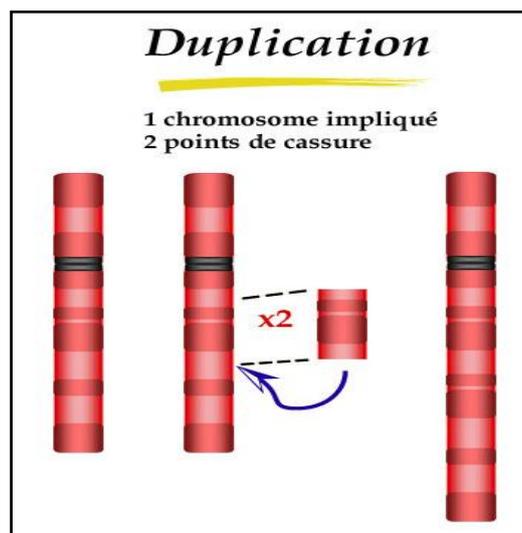


Figure 26 : Schéma d'une duplication (Turleau et Prieur, 2000)

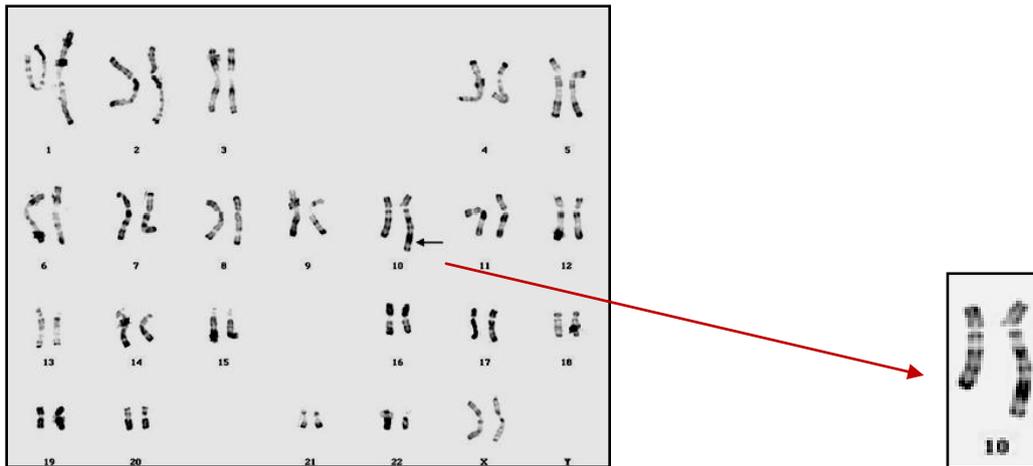


Figure 27 : Caryotype féminin en bandes R présentant une duplication du bras long du 10 :
46, XX, dup(10) (pter-q26;q26-q24). (Huret J.L. ,2012)

✓ Les isochromosomes

Les Isochromosomes sont des chromosomes formés de deux bras identiques (longs ou courts) avec perte de l'autre bras. Le plus fréquemment rencontré chez l'homme est l'isochromosomes du bras long du chromosome X (i(Xq)) qui constitue une variante caryotypique du syndrome de Turner.

✓ Les chromosomes en anneau :

Les chromosomes en anneau se forment lors d'une cassure des extrémités d'un chromosome suivie d'une fusion des extrémités restantes, entraînant ainsi une monosomie partielle. Il s'agit d'un chromosome de forme circulaire avec toujours une anomalie déséquilibrée.

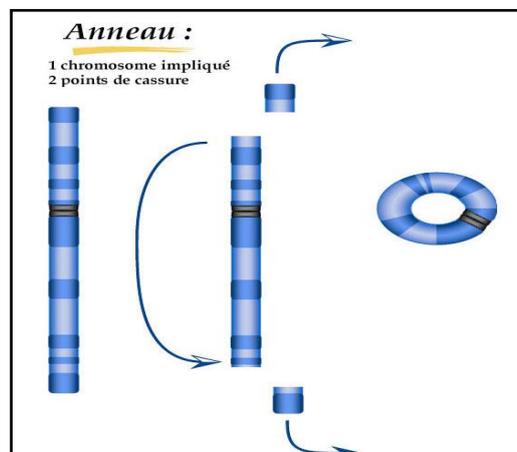


Figure 28 : Schéma d'un anneau (Turleau et Prieur, 2000)



Figure 29 : Caryotype féminin en bandes R présentant un anneau de l’X : 46, X, r(X)
(Huret J.L. ,2012)

✓ **Les chromosomes dicentriques** : Il s’agit de chromosomes possédant un dédoublement du centromère

5. Les indications du caryotype

Les anomalies chromosomiques sont responsables d’un certains nombre de maladies génétiques constitutionnelles, elles jouent un rôle important dans l’apparition et l’évolution de différents cancers. Par conséquent, les indications du caryotype restent encore nombreuses, pendant la période prénatale, à la naissance, durant l’enfance, à la puberté et chez les adultes.

a. les indications du caryotype en période prénatale :

La mise en place du caryotype est dépendante d’un certains nombre de marqueurs de risque:

- L’âge maternel (38 ans et plus) pour le diagnostic de la trisomie 21.
- Les signes « d’appel », échographiques (malformations) et biologiques(HCG).
- Les antécédents des maladies chromosomiques et héréditaires.

b. les indications du caryotype en période post-natale :

✓ A la naissance

A la naissance, le caryotype est établi dans plusieurs circonstances:

- face à des tableaux cliniques évocateurs d'anomalies chromosomiques connues exemple: trisomie 21.
- face de syndromes poly malformatifs difficiles à diagnostiquer
- Lors d'une ambiguïté sexuelle

✓ Durant l'enfance et la puberté :

Pendant cette période de la vie, les maladies génétiques sont révélées dans certaines situations particulières:

- Le syndrome de Turner chez une fillette de petite taille.
- Le syndrome de l'X fragile en présence de problèmes mentaux et de troubles du comportement.
- Des anomalies de la différenciation sexuelle : gynécomastie chez le jeune homme et aménorrhée primaire chez la jeune fille.

✓ Chez l'adulte :

Il est nécessaire d'effectuer le caryotype de parents dont les enfants sont porteurs d'anomalies chromosomiques structurales, mais aussi lors d'un bilan de stérilité particulièrement chez les couples dont la femme a subi deux avortements précoces. Une analyse cytogénétique peut être aussi réalisée dans le cadre du diagnostic et du pronostic de certains cancers.

c. les indications du caryotype en cancérologie :

Dès le début du siècle, il a été observé une relation entre anomalies chromosomiques et cancers. Dans les années 1970, de nombreuses études ont montré que les cellules tumorales possédaient des formules chromosomiques différentes des cellules normales.

L'indication majeure du caryotype est le diagnostic de certaines pathologies cancéreuses, particulièrement les hémopathies malignes dans lesquelles il existe souvent une corrélation entre des anomalies chromosomiques spécifiques et les type de leucémie.

Le caryotype peut également avoir un intérêt de pronostic qui constitue un marqueur de l'évolution tumorale selon la nature ou l'importance de l'anomalie révélée.

Dans le cadre du suivi des patients atteints de leucémies, il participe à la détection d'éventuelles rechutes (réapparition du clone initial, apparition d'anomalies secondaires) et il permet de contrôler l'efficacité de la greffe de moelle après détermination préalable du caryotype constitutionnel des donneurs et des receveurs.

✓ **Les hémopathies malignes**

- La leucémie myéloïde chronique est un exemple intéressant car il illustre la liaison entre la cytogénétique et la génétique moléculaire du cancer.

En effet, la translocation réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 22 :

T (9;22) (q34, q11) déplace le proto-oncogène Abl de sa position normale (bras long du chromosome 9) jusque dans la région du point de cassure Bcr.

Le chromosome remanié est nommé chromosome Philadelphie, la juxtaposition de séquences constitue un gène chimérique codant pour une protéine anormale

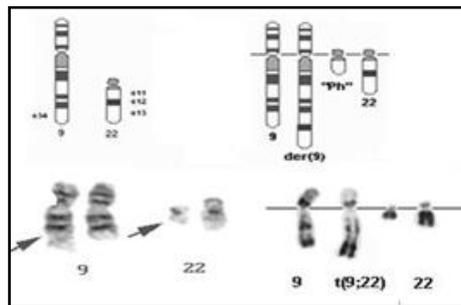


Figure 30 : Anomalie spécifique dans la LMC: la translocation t (9;22) (**Dessen P, Huret JL., 2015**)

- **Le Lymphome de BURKITT** est caractérisé par la translocation entre le chromosome 8 et le chromosome 14 qui entraîne l'activation du proto-oncogène Myc.

La leucémie lymphoïde chronique s'accompagne de trisomie 12 dans 50%des cas; la translocation : t(14,18) (q32, q21) est souvent notée dans les lymphomes non Hodgkinien.

Dans les hémopathies malignes précédemment citées, le caryotype a un intérêt de diagnostic car chaque type de leucémie est plus ou moins associé à une anomalie spécifique du caryotype. Néanmoins, le caryotype peut avoir une indication de pronostic dans d'autres

hémopathies malignes: Dans le cas de la leucémie aiguë lymphoïde, la présence d'une polyploïdie est marqueuse de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire, tandis qu'une aneuploïdie et les translocations : t(9,22) et (8,14) sont associés à une réduction de la survie des patients.

✓ **Les tumeurs solides**

Les aberrations du caryotype rencontrées sont très variées et sont fonction du stade de progression de la tumeur. Ainsi, les techniques cytogénétiques sont surtout utilisées à des fins de pronostics:

Dans les cancers du sein, le caryotype montre un ensemble complexe d'anomalies chromosomique (translocations, délétions, insertions, inversions, monosomies, aneuploïdies. Des chercheurs ont remarqué que plus la tumeur mammaire est à un stade avancé, plus l'instabilité génétique est grande, plus le caryotype est aberrant et plus la vie de la patiente est menacée.

6. Quelques exemples de syndromes chromosomiques :

a. Le Syndrome de Turner :

Le syndrome de Turner est considéré comme une dysgénésie ovarienne avec phénotype féminin et caryotype 45, XO cependant, il existe quelques rares cas de mosaïques 45, XO / 46, XX.

Les organes génitaux externes féminins sont normaux, mais le système génital interne est inachevé et les ovaires sont atrophiques. A l'âge de la puberté il y a une absence de développement des seins et une aménorrhée primaire.

Ces femmes ont une petite taille et présentent de manière caractéristique un cou palmé.

Physiopathologie : Le syndrome de Turner est la conséquence visible de l'absence d'un chromosome sexuel X. On sait que la différenciation sexuelle est sous la dépendance des deux chromosomes : X et Y. Dans la combinaison génétique XY, le chromosome Y induit la transformation de la gonade primitive en testicule. Le testicule est responsable chez l'embryon de la transformation des voies génitales indifférenciées en tractus génital mâle. Sans chromosome Y, pas de testicule, donc pas de développement des canaux de Wolff, pas de régression des canaux de Muller et finalement évolution femelle, de manière spontanée, du tractus génital. Sans chromosome Y, le développement de l'embryon se fait sur le mode féminin "par défaut". Dans la combinaison génétique XX, le deuxième chromosome X tient

sous sa dépendance la différenciation de la gonade primitive en ovaire. Sans ce deuxième chromosome X, la gonade primitive reste à l'état indifférencié. Dans le syndrome de Turner (X0) : Le phénotype est féminin (l'aspect extérieur est celui d'une fille) puisqu'il n'y a pas de chromosome Y; mais il n'y a pas d'ovaire puisqu'il n'y a pas de deuxième chromosome X.

La fréquence du syndrome de Turner est de 1/2500 naissances de fille. L'anomalie Chromosomique X0 est retrouvée dans 15% des cas d'avortements spontanés précoces d'origine chromosomique. (Bondy CA., 2007)

Le diagnostic est porté :

- In utero sur un caryotype fait en raison de l'âge avancé de la mère ou d'anomalies échographiques ;
- En période néonatale devant un lymphoedème congénital, localisé sur le dos des pieds et des mains, remontant parfois sur les jambes et les avant-bras. Cet œdème se résorbe et laisse place à une peau mobile, trop lâche
- Dans l'enfance devant une petite taille
- A l'âge pubertaire devant une absence de développement des seins ou une aménorrhée primaire
- Devant certaines anomalies morphologiques évocatrices : visage un peu rond, palmures du cou rejoignant les épaules, nombreux naevi sur la peau, thorax bombé en bouclier élargi avec des mamelons hypoplasiques très écartés et une implantation basse des cheveux.
- Le caryotype permet la confirmation du diagnostic. Dans certains cas, il s'agit de "mosaïque" : certaines cellules ont un caryotype 46 XX et d'autres 45 X0. Dans ce cas, il est impossible de se prononcer formellement sur la possibilité de puberté spontanée et sur la stérilité.



Figure31 : palmures du cou rejoignant les épaules et une implantation basse des cheveux (malade du service avec l'aimable autorisation des parents)

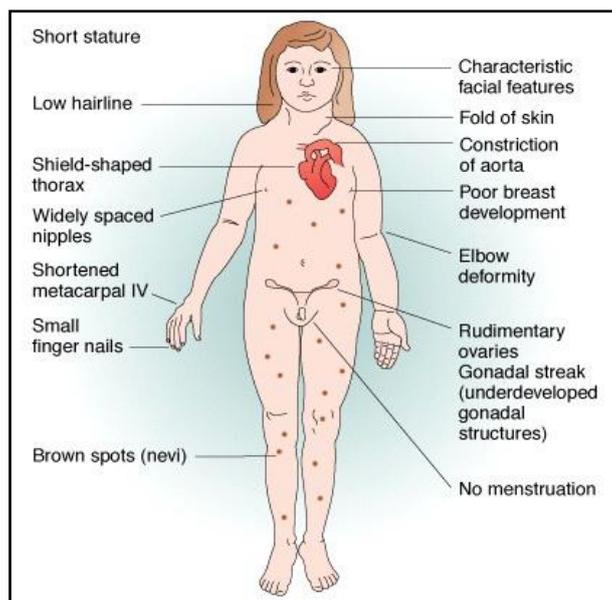


Figure 32 : les signes phénotypiques dans le syndrome de Turner (**Bondy CA., 2007**)



Figure33 : caryotype en bande G d'une fillette atteinte du syndrome de Turner (**medgen-genetics.Utah.edu, 2014**)

b. Syndrome de Klinefelter :

Le syndrome de Klinefelter touche des hommes dont le caryotype contient trois chromosomes sexuels : 2 X et 1 Y. Le chromosome supplémentaire peut provenir aussi bien du père que de la mère.

L'âge maternel élevé semble constituer un facteur de risque, car il augmente la proportion de méioses anormales, produisant des ovules avec deux chromosomes X au lieu d'un seul.

Les cellules à 47 chromosomes sont dues à une séparation anormale des chromosomes lors des divisions cellulaires qui ont suivi la formation de la cellule-œuf. Les conséquences du syndrome sont souvent moins importantes chez les individus mosaïques.

Description clinique :

- Comme dans la population générale, il y a une grande variation phénotypique dans le syndrome de Klinefelter. L'atrophie des testicules est constante ceci contraste avec le développement normal de la verge et du scrotum, en taille et en pigmentation.
- Les testicules restent petits, mous, indolores à la pression. Les caractères sexuels secondaires en particulier la pilosité peuvent être peu développés.
- La verge est le plus souvent de taille normale, parfois hypoplasique.
- Le morphotype est variable. Certains sujets sont longilignes, avec des membres longs et une taille supérieure à celles des membres de la fratrie.
- La gynécomastie n'est pas constante (1/3 à 1/4 des adolescents ou adultes 47, XXY). Elle apparaît vers 12 - 13 ans. Elle peut être uni ou bilatérale.
- Le développement intellectuel est normal dans la majorité des cas (QI normal), cependant, près d'un tiers des enfants 47, XXY présentent un retard d'acquisition du langage et des difficultés d'apprentissage de la lecture et de l'écriture. Une prise en charge précoce et adaptée à ces éventuelles difficultés est fondamentale (orthophoniste).

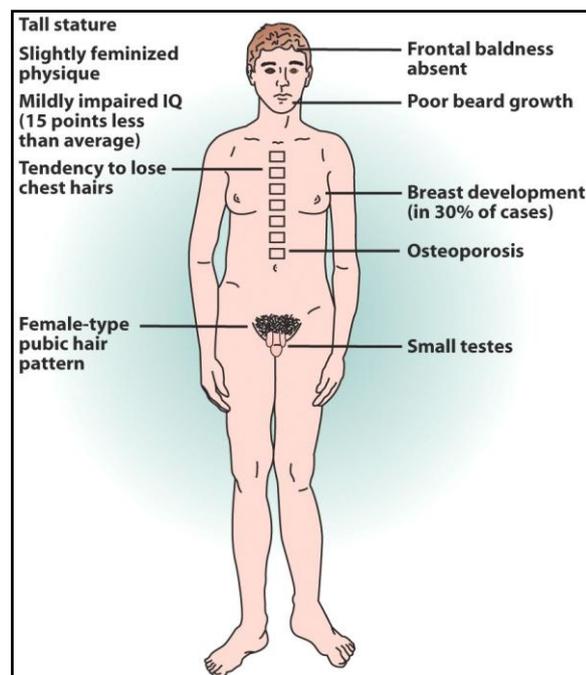


Figure 34 : les signes phénotypiques dans le syndrome de Klinefelter (Bondy CA., 2007)

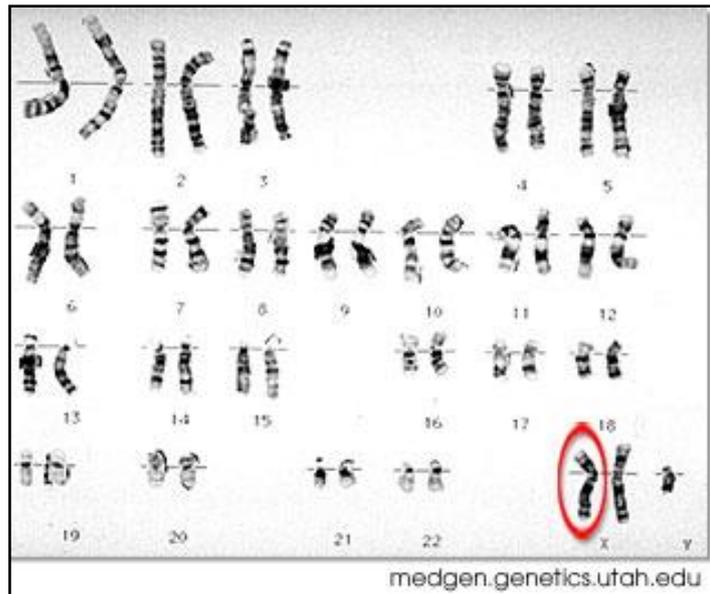


Figure 35 : caryotype en bande G d'un garçon atteint du syndrome de Klinefelter (**medgen-genetics.utah.edu, 2014**)

c. La trisomie 21 :

La découverte de la trisomie 21 par Lejeune en 1959 a ouvert l'ère de la cytogénétique humaine. C'est par définition le chromosome 21 à l'état trisomique qui est responsable du syndrome clinique, d'abord décrit sous le nom de mongolisme (**De Grouchy et Turleau, 1977**), c'est la première aberration chromosomique décrite chez l'homme (**Lejeune, 1959**) et l'anomalie la plus fréquente dans la population générale : 1 sujet sur 750 dans la population générale.

Description clinique :

- le crâne est petit, l'occiput plat
- l'aspect de la nuque, courte, plate et large, avec un excès de peau
- le visage est rond et plat
- les fentes palpébrales sont obliques en haut et en dehors, marquées par un épicanthus interne donnant un faux aspect d'hypertélorisme
- un strabisme et une blépharite sont fréquents.
- la racine du nez est plate; le nez est court, les orifices nasaux ouverts vers l'avant.



Figure 36: aspect particulier d'un enfant trisomique 21 (photo d'archive de l'EHS Ophtalmologie, 2000, avec l'aimable autorisation des parents)

- L'étude des dermatoglyphes montre un pli palmaire transverse uni ou bilatéral



Figure37 : pli palmaire transverse unilatéral (photo d'archive de l'EHS Ophtalmologie, 2000, avec l'aimable autorisation des parents).

- les malformations cardiaques sont les plus fréquentes (40% des trisomiques).
- Un retard mental, d'intensité variable en fonction de différents facteurs: caractère homogène ou non de l'anomalie, qualité de la prise en charge, en particulier familiale, des enfants atteints, interaction entre le chromosome surnuméraire et le reste du génome. Le QI est en moyenne de 50 avec des extrêmes allant de 38 à 70-80. Le retard mental porte sur les facultés d'apprentissage et de raisonnement, l'affectivité et la sociabilité étant relativement préservées. Ce retard touche également les facultés cognitives, avec des déficits de la mémoire et du langage (syntaxe et intelligibilité) ainsi que le comportement adaptatif du trisomique 21 (anxiété, dépression).

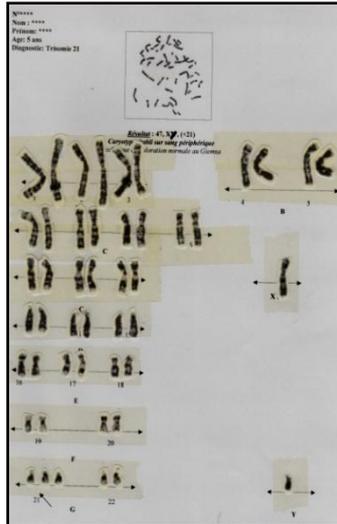


Figure 38 : caryotype d'un enfant de notre service atteint de trisomie 21 (photo d'archive, 2009)

Chapitre III : Quelques données épidémiologiques concernant les anomalies cytogénétiques au Maghreb et en France:

1. En Tunisie :

a. Prévalence des anomalies cytogénétiques parentales au cours de l'avortement spontané récurrent :

Les anomalies chromosomiques chez les parents sont des causes évidentes d'avortements spontanés récurrents. Une étude tunisienne a montré que la prévalence des anomalies chromosomiques chez les couples souffrant d'avortement spontanés récurrents est de 8,92 %, plus fréquente chez les hommes que les femmes, avec une prédominance des translocations réciproques 3,5%, suivent les aneuploïdies sexuelle (**Frikha R. et col., 2012**). Ces résultats soulignent l'importance de l'exploration cytogénétique constitutionnelle des couples aux antécédents de pertes fœtales spontanées à répétition, et ce, dès le second accident. À la lumière de ces résultats, un conseil génétique adapté est proposé et souvent associé à un diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) couplé à une prise en charge par la procréation

médicalement assistée (PMA), ou bien, simplement, le diagnostic prénatal (DPN) en cas d'une grossesse évolutive (R. Frikha et col., 2012)

Tableau 3 : Prévalence des anomalies cytogénétiques parentales au cours de l'avortement spontané récurrent en Tunisie (R. Frikha et col., 2012)

Anomalies chromosomiques chez les couples tunisiens présentant des avortements spontanés	Prévalence chez les couples tunisiens présentant des avortements spontanés	Prévalence dans la population générale
Translocation réciproque	3.5 %	0.2 %
L'inversion chromosomique (exclusivement péricentrique)	2.3 %	1 à 2%
Dysgonosomie de l'X	1.7 %	-
Délétion du chromosome Y : Yq11qter	0.6 %	0 à 82%
gros satellites surajoutés au niveau des acrocentriques	0.6 %	-

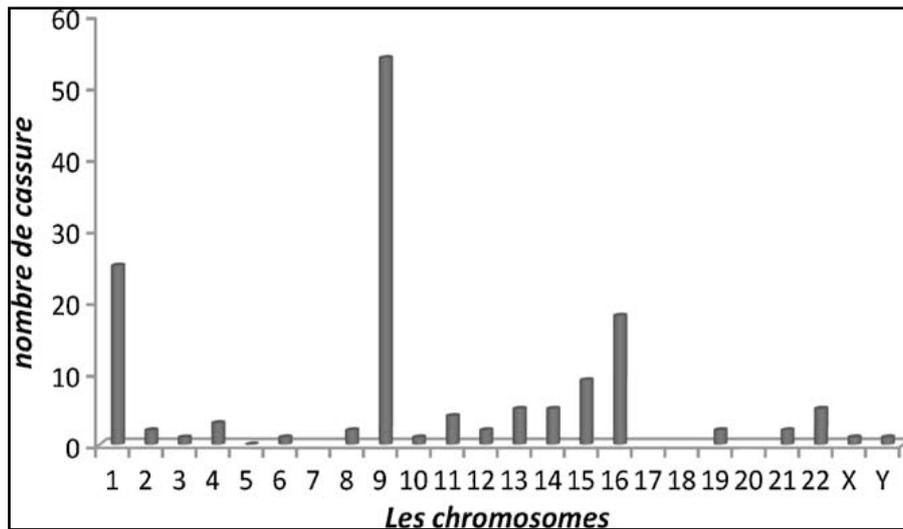


Figure 39 : Répartition des remaniements chromosomiques (cassures) par chromosome au cours de l'avortement spontané récurrent en Tunisie (**Frikha R. et col., 2012**)

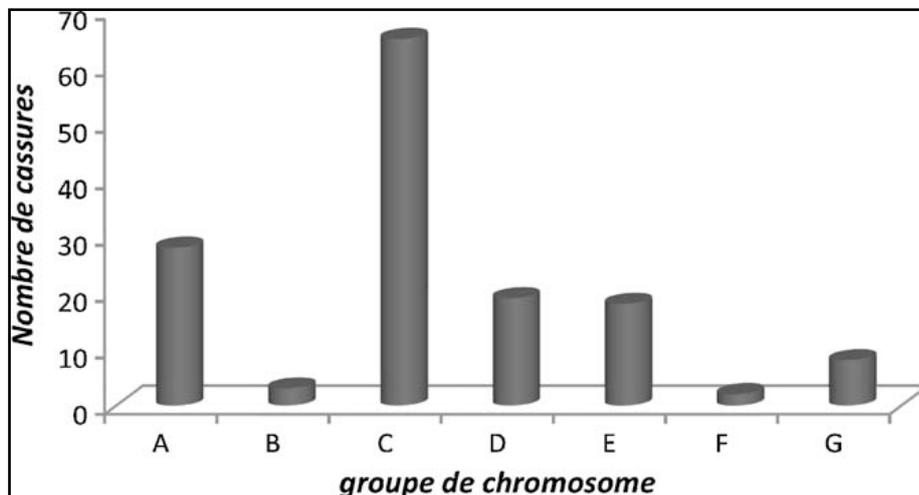


Figure40 : Répartition des remaniements chromosomiques (cassures) par groupe de chromosomes au cours de l'avortement spontané récurrent en Tunisie (**Frikha R. et col., 2012**)

b. Epidémiologie des malformations congénitales majeures provoquées par les aberrations chromosomiques en Tunisie :

Tableau 4 : Epidémiologie des malformations congénitales majeures provoquées par les aberrations chromosomiques en Tunisie (Chelli M., 2003)

Malformations congénitales	3.5 % des naissances	
Malformations congénitales provoquées par les aberrations chromosomiques	1.22 ‰	Trisomie 21
		50%
		Syndrome de l’X fragile
		1/1500 garçons

c. Fréquences des anomalies chromosomiques en Tunisie : Exemple de la Trisomie 21 :

La Fréquence devant cette anomalie chromosomique à la naissance est de 1 pour 700 nouveau-nés vivants, quels que soient les groupes ethniques et socio-économiques.

La prévalence de la trisomie 21 n'a pas diminué ces 10 dernières années, malgré le développement du dépistage anténatal (amniocentèse, échographie). En effet la proportion des cas dépistés en période anténatale est identique à la proportion de cas supplémentaire liée au vieillissement des femmes enceintes. (Chelli M., 2003)

2. Au Maroc :

a. Fréquence de la trisomie 21 :

Un enfant trisomique naît pour 700 naissances vivantes (1.3 ‰). Cette fréquence est retrouvée dans toute la population, tout groupe ethnique et socio-économique considérés.

Le sex ratio est de 3 garçons / 2 filles. (Cherkaoui I., 2009)

b. Frequence du syndrome de Turner :

Le syndrome de Turner survient chez 1 sur 2 500 chez les nouveaux-nés de sexe féminin.

Tableau 5 :Aspect cytogénétique du syndrome de Turner à propos de 66 cas (**Aboussair N. et col.,2007**).

Formules chromosomiques	Age moyen par an	nombre	%
homogene			
45, X	15.88	30	45.45
en mosaique			
46,XX/45 ,X	9.7	5	9.57
47,XXX/45 ,X	14	2	3.03
47,XXX/46,XX/45 ,X	12	1	1.51
isochromosome			
46,X,i(Xq)	11.31	9	16.57
46,X,i(Xq) /45,X	16.5	11	13.63
Délétion de l'X			
Délétion 46, XX p-	14	1	1,51
Délétion 46, XX q-	16	1	1,51
Chromosome X en anneau			
46 , X r(X) / 45, X	9	2	3,03
Chromosome Y			
46, XY / 45, X	8	4	6,06
total	12,64	66	100

c. Fréquences des anomalies chromosomiques chez les couples souffrant de fausses couches précoces :

On estime à 15 % le nombre de grossesses qui n'aboutissent pas à terme, et à 1 % la proportion des couples qui consultent la gynécologie pour au moins trois fausses couches, répondant ainsi à la définition de maladie abortive. Les anomalies chromosomiques équilibrées constituent la cause la plus fréquente des fausses couches précoces. Les translocations chromosomiques robertsoniennes ou réciproques, sont les anomalies les plus observées, car elles prédisposent à la production de gamètes génétiquement non-équilibrés et à des fœtus non viables.

Au Maroc ,entre 1992 et 2004 (**Cherkaoui, 2009**),certaines anomalies chromosomiques ont été identifiées : deux translocations réciproques : t(7;8) ; t(1;15) et trois translocations robertsoniennes : t(22q22q) ; t(14;21) ; t(13;14)

3. En France :

Les données dont on dispose pour apprécier la fréquence des anomalies constitutionnelles sont en majorité antérieures à l'apparition des techniques d'identification par bandes des chromosomes et de ce fait le nombre des anomalies de structure se trouvent sous évalué.

Il existe une très forte sélection de la conception à la naissance. En dehors de la monosomie X, cette sélection porte essentiellement sur les anomalies des autosomes.

Dans les avortements du 1er trimestre, que représentent 15% des grossesses reconnues, la proportion d'anomalies chromosomiques est de 60%. Elle n'est plus que de 5% dans les avortements tardifs et chez les enfants mort-nés. A la naissance 0,6 à 0,9% des enfants vivants son porteurs d'une anomalie chromosomique identifiable par le caryotype classique. (**Devigan C., 2008**)

Les anomalies de nombre les plus fréquentes à la naissance sont les dysgonosomie : 47, XXX, 47, XXY et 47, XYY (environ 1p.1000 naissances suivant le sexe concerné) et les trisomies autosomiques, particulièrement du chromosome 21 (1,4p.1000 dont 1,2 de trisomie 21).

La généralisation du diagnostic prénatal pour la trisomie 21 a fait diminuer l'incidence de 1 / 2 000. En revanche le taux de conception de fœtus trisomique 21 est un peu plus important du fait de l'augmentation de l'âge de procréation des femmes. Les anomalies de structure les plus fréquentes sont les translocations équilibrées Robertsoniennes (0,9p.1000) et réciproques

(0,9 à 1,4p.1000) ; les anomalies de structure non équilibrées sont relativement peu fréquentes dans la population générale mais sont retrouvées majoritairement chez les enfants polymalformés avec déficience intellectuelle. (Devigan C., 2008)

a. Estimations nationales Française de la prévalence pour les anomalies chromosomiques les plus fréquentes :

Des estimations nationales de prévalence ont été réalisées pour les anomalies chromosomiques majeures. Ces anomalies ont été retenues par la coordination des registres français pour leur fréquence et leur importance en santé publique (gravité, programme de prévention, dépistage prénatal). (Devigan C., 2008)

Tableau 6: Estimation nationale du nombre annuel de cas pour anomalies chromosomique majeures (INVS, 2011.)

Anomalies	Cas d'anomalies (nouveau-nés vivants + mort-nés + IMG)		Cas d'anomalies (nouveau-nés vivants)	
	Fréquence ¹	Nombre ²	Fréquence ¹	Nombre ²
Trisomie 21	1 pour 350	2370	1 pour 1570	530
Trisomie 13	1 pour 3 480	240	1 pour 182100	5
Trisomie 18	1 pour 1 580	520	1 pour 30 350	25
Syndrome de Turner	1 pour 2 800	290	1 pour 10710	75
Syndrome de Klinefelter	1 pour 14 460	55	1 pour 25300	30

Source : rapports d'activités des registres pour l'Institut de Veille Sanitaire pour les données sur les anomalies congénitales ; Insee pour le nombre de naissances vivantes en France en 2011.

¹ Fréquence : 1 cas pour n naissances

² Arrondi à la dizaine ou à 5 près pour les valeurs inférieures à 100.

Estimation du nombre de cas au niveau national : L'estimation du nombre de cas est réalisée en appliquant le taux de prévalence dans la zone couverte par les registres à la population de référence (France entière) de naissances vivantes.

4. En Algérie :

a. Exemple de la trisomie 21

Un cas de trisomie sur 1000 naissances vivantes est enregistré chaque année, en Algérie (Ministère de l'Emploi et de la Solidarité nationale, mai 2007). Selon cette source, 80.000 enfants sont atteints de trisomie 21.

Le 21 Mars 2011, à l'occasion de la journée mondiale de la trisomie 21, l'Association Nationale pour l'Insertion des Trisomiques (ANIT) a prôné en faveur d'une meilleure intégration des trisomiques algériens, au sein de la société, prônant la normalisation des individus atteints de ce syndrome.

Le caryotype présente ainsi de nombreuses indications de la vie fœtale jusqu'à l'âge adulte, il permet de détecter des maladies génétique, il participe également au diagnostic précoce et au pronostic de certains cancers.

La cytogénétique classique via l'établissement du caryotype conserve donc une place importante dans l'arsenal génétique actuel c'est pourquoi, il nous a semblé nécessaire de soulever les questions d'ordres éthiques et morales, inhérentes à notre pratique de la cytogénétique.

Matériels et méthode

III. Matériels et méthode :

Le laboratoire de cytogénétique de l'E.H.S. Ophtalmologie est pratiquement le seul en son genre en Algérie, en effet, nous sommes le seul laboratoire de cytogénétique à faire des caryotypes de manière plus ou moins régulière selon la disponibilité des réactifs.

Nous recevons donc un nombre estimable de patients envoyés par les différents services des hôpitaux d'Oran et de ses environs ainsi que de la part de médecins installés dans le privé.

Si le caryotype est une référence technique, il n'est pas sans poser des questions d'ordre éthique, en particulier, parce qu'il permet l'analyse de l'ensemble des chromosomes, il ouvre la porte à la détection possible de nombreuses anomalies ou altérations chromosomiques.

Dans ce processus anxiogène, les patients, les enfants, les couples se trouvent dans un état de vulnérabilité lié à l'ensemble de leur parcours médical.

1. Comment réaliser un caryotype ?

Comme nous l'avons constaté, les chromosomes sont visibles que pendant une courte période de la division cellulaire. Toutes les techniques cytogénétiques visent donc à obtenir un maximum de cellules bloquées au stade de la métaphase après une mise en culture (pendant 72 heures), des lymphocytes, dans des conditions d'asepsie totale.

a. Prélèvement : Sur le Sang périphérique : 2 à 5 ml de sang stérile seront prélevés à partir seringue héparine faiblement dosée (10 à 20 U/ml de sang).

b. Identification des prélèvements : Le prélèvement doit être accompagné d'un numéro d'identification du patient ou d'un numéro de dossier ainsi que des précisions techniques, exemple : type d'agent mitogène utilisé, nombre d'heure de culture cellulaire.

c. La culture cellulaire : Il est nécessaire que la culture cellulaire soit associée à une stimulation des lymphocytes sanguins par un agent mitogène. La durée de la culture est variable en fonction du type cellulaire considéré et de la quantité de matériel biologique disponible au départ. La mise en culture des lymphocytes se fait dans des conditions d'asepsie totale sous une hotte à flux laminaire.



Figure 41 : chaque tube estensemencé de 5ml de milieu de culture



Figure 42 : un agent mitogène, la phytohémagglutinine A (PHA) + des antibiotiques sont ajoutés



Figure 43 : on ajoute délicatement : 10 gouttes de la couche intermédiaire (lymphocytes) et 1ml à 2ml de sérum du malade



Figure 44: Les tubes sont mélangés, fermés



Figure 45: les tubes sont mis à l'étuve à CO₂ pendant 72 heures

d. Blocage des cellules en métaphase : L'étape suivante consiste à bloquer les cellules en métaphase afin de pouvoir observer les chromosomes. Pour cela, on utilise un poison du fuseau de division, la Colchicine est utilisée ou son équivalent synthétique : la Colcémide, ces deux produits empêchent la progression de la mitose vers l'anaphase.

A 70 heures, on ajoute dans chaque tube quelques gouttes de **colchicine**, agent mitotique qui bloque la division cellulaire au stade métaphasique et on remet les tubes à l'étuve pendant 2 heures



Figure 46 : à 70 heures, on ajoute à chacun des tubes 4 gouttes de colchicine

e. Choc hypotonique : Les cellules sont plongées dans une solution hypotonique ce qui entraîne leur gonflement. Cette étape est indispensable à l'obtention d'un étalement correct des chromosomes. Les cellules sont plongées dans une solution hypotonique de chlorure de potassium, KCl à 0.075 M pendant 20 mn

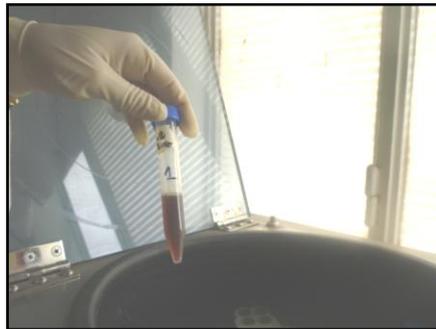


Figure 47 : centrifugation des tubes à 800 tr/mn pendant 10 mn



Figure 48 : On ajoute 5 ml de KCl 0.075M



Figure 49 : On mélange délicatement le culot (lymphocyte) et la solution hypotonique de KCl



Figure 50 : On met à l'étuve pendant 20 mn

f. Fixation : Enfin, la dernière étape consiste en une série de fixation, les cellules sont plongées dans du Carnoy (fixateur : mélange de un volume acide acétique et de trois volumes de méthanol) puis mises au froid pendant 30 mn. On répète l'opération 3 fois.



Figure 51 : Préparation de la solution de Carnoy : 1 volume d'acide acétique/3volumes de méthanol



Figure 52 : Les cellules sont plongées dans une solution de Carnoy



Figures 53 : les préparations sont mises au réfrigérateur à 4°

g. L'étalement : Les préparations sont alors étalées à raison de 3 gouttes de la suspension cellulaire sur chaque lame puis ces lames sont flambées.



Figure 54 : Etalement des préparations cellulaires sur des lames propres



Figure 55 : Flamber les lames

h. Coloration des préparations : Lorsque l'on colore des préparations chromosomiques avec du Giemsa, les chromosomes prennent un aspect rose violacé à peu près homogène sur toute leur longueur.

On ne peut les distinguer les uns des autres que par leur taille, la position du centromère et leur forme. Cependant, ces critères sont insuffisants pour assurer la reconnaissance et l'interprétation correcte des anomalies chromosomiques.



Figure 56 : coloration, les lames sont colorées au Giemsa 5 %

Pour reconnaître spécifiquement chaque paire chromosomique, on utilise des techniques de marquage particulières qui permettent d'obtenir une **coloration homogène** des chromosomes par le Giemsa et l'apparition de bandes.

C'est la succession de bandes sombres et claires le long d'un chromosome, identique chez tous les individus pour un chromosome donné, ce qui permet l'identification précise du chromosome selon le même principe d'un code à barres.

En routine, nous utilisons 2 techniques de marquage en bandes des chromosomes (*banding*) :

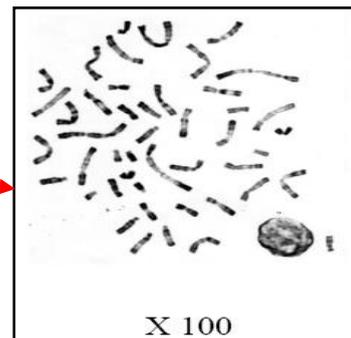
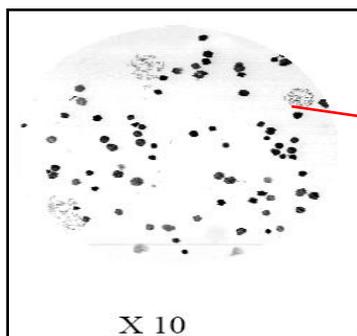
Les bandes G, obtenues après traitement des chromosomes par la trypsine, les **bandes R**, obtenues par un traitement à la chaleur.



Figure 57: Chromosome 1 en bande G (Huret JL., 2012.) **Figure 57 :** Chromosome 1 en bande R (Huret JL., 2012.)

Dans les deux cas, les bandes ne deviennent visibles qu'après une coloration avec le Giemsa. Ces deux techniques procurent un marquage dit : réciproque.

i. Observation microscopique: Les lames sont alors examinées au microscope optique, puis photographiées. Chaque métaphase est découpée, puis les chromosomes sont classés : le caryotype est établi.



Figures 58: Aspect de préparations chromosomiques examinées au microscope optique à l'objectif 10 et 100 (Huret JL., 2012.)

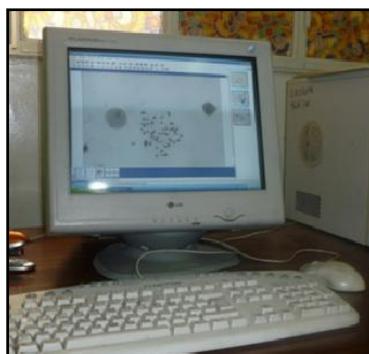


Figure 59 : Les métaphases sont traitées puis prises en photo

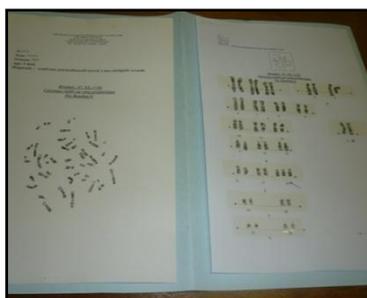


Figure 60 : Chaque métaphase est découpée puis les chromosomes sont classés : le caryotype est établi

j. Nombre de cellules examinées : Le nombre de cellules à examiner varie en fonction de l'indication, en moyenne, 16 cellules doivent être comptées et analysées, et au moins 3 caryotypes établis. Aucun résultat ne doit être rendu sans une analyse complète des bandes de chaque paire chromosomique en cas de complication. Dans le Cas particuliers des mosaïques : Le résultat ne peut être rendu qu'après examen de 50 cellules. Le résultat est adressé au médecin prescripteur, en respectant la confidentialité.

k. La rédaction des résultats : La feuille de résultat doit préciser le type de tissu examiné et la méthode de cultures effectuées (temps, stimulants), le(s) type(s) de marquage en bandes utilisé(s), le nombre de mitoses examinées, le nombre de caryotypes établis.

La formule chromosomique conventionnelle est donnée selon la nomenclature internationale et est accompagnée de son interprétation compréhensible. La formule « Il n'a pas été décelé d'anomalie dans les conditions de l'examen » est préférable au terme de caryotype normal. La conclusion du résultat, décrira en clair là ou les anomalies sont significatives.

Si une variante est signalée, son caractère non pathologique doit être clairement indiqué.

Si la qualité de l'examen est en dessous des standards, ce fait, doit être signalé et les limites du résultat expliqué.

Remarque : le délai de réponse et le pourcentage d'échecs doivent faire l'objet d'une procédure de contrôle de qualité interne du laboratoire.

1. Stockage et archivage : Les lames ainsi que les préparations chromosomiques des patients sont conservées au moins un an et les documents informatiques sauvegardés (photos, de métaphases, résultats, etc. ...)

2. Revue de dossier (2000-2010) et collecte de données de patients adressés pour caryotype au laboratoire de cytogénétique de l'EHS Ophtalmologie d'Oran :

Une fois les caryotypes établis, le résultat de chaque malade est reporté sur un registre comprenant : le nom et le prénom, l'âge, le diagnostic d'orientation et le résultat du caryotype.

Dans un premier temps, à partir des registres du laboratoire (2000-2010), nous avons établis et estimé de façon exacte et objective

- a. La fréquence d'apparition de chaque anomalie chromosomique rencontrée au sein de notre laboratoire
- b. La fréquence d'apparition de chaque variante de différents syndromes rencontrés

Pour se faire le Kit Microsoft Office 2007, Excel et Access ont été utilisés.

La formule mathématique pour le calcul de la fréquence en pourcentage de chaque anomalie chromosomique : $f(\%) = \frac{ni}{N} \times 100$ dans où n = nombre de malade atteint d'un syndrome précis et N = 1923 nombre total de malades.

Tableau 7: liste des patients 2000-2010

Date	Nom et prénoms (sexe)	Age	Diagnostic d'orientation	résultat
Janvier 2000	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
Décembre 2010	-	-	-	-
				1923 patients

Pour chacun de nos 1923 patients , nous avons adopté la même démarche, à savoir: enquête génétique avec établissement d'un arbre généalogique: présentation du cas, antécédents familiaux, antécédents personnels, conditions sociales, remise du résultat du caryotype et finalement , conseil génétique sous forme d'un entretien avec les parents, ou le patient concerné quand il s'agit d'un adulte ; souvent, c'est pendant l'enquête génétique, la remise du résultat et le conseil que certains problèmes d'ordre éthique se posent à nous . Il est aussi important de préciser que les entretiens avec les patients se déroulent en arabe dialectal et en langue française. Enfin, nous avons utilisé deux types de questionnaire dont une copie se trouve en annexe.

Nous allons dans cette étude, essayer de mettre en évidence l'ensemble des problèmes éthiques auxquels nous avons été confrontés dans notre pratique de la cytogénétique,

Pour étayer notre partie éthique, notre choix s'est porté sur six patients

3. présentation de 6 cas pertinents qui nous ont posé des dilemmes et problèmes d'ordre éthique :

A partir de notre panel de 1923 patients, nous avons choisis un échantillon de six patients pour lesquels nous avons mis en évidence, les dilemmes et les problèmes éthiques vécu par chacun et par nous même en tant que cytogénéticiens, professionnels de la santé.cet échantillon est représentatif de l'ensemble des problèmes éthiques auxquels nous sommes confrontés.

a. le couple A.L. :

Présentation du cas : il s'agit du couple A. âgée de 24 ans pour la femme et de 30 ans pour le mari , originaires de la ville de Tlemcen, mariés depuis 3 ans sans enfants, adressés à notre laboratoire pour établissement de caryotype du couple à la recherche d'une explication génétique aux 4 avortements précoces de la femme .

Seule la femme se soumet au test du caryotype, le mari refuse le test.

Antécédents familiaux :

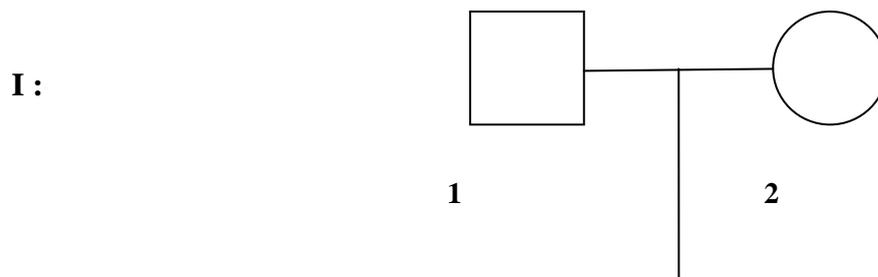
Le mari :

- Développement physique et statur pondéral est normal
- Enfance et préadolescence sans particularités.
- Niveau universitaire.

L'épouse :

- Développement physique et statur pondéral est normal
- Enfance et préadolescence sans particularités.
- Niveau universitaire.

Arbre généalogique :



Résultat du caryotype :

(I, 1) : a refusé de faire l'analyse

(I, 2) : Mos [46, XX / 45, XO]

b. La patiente B.H. :

Présentation du Cas: Il s'agit de la patiente B.H. âgée de 35 ans aînée d'une fratrie de 5 filles, dirigée vers notre laboratoire pour établissement de caryotype à la recherche de son sexe génétique (ambiguïté sexuelle).elle est née de couple consanguin du 1^{er} degré et originaires du même village situé dans la wilaya de Tlemcen.

Antécédents familiaux :

Le Père : Né en 1940, Fellah, décédé à la suite de maladie

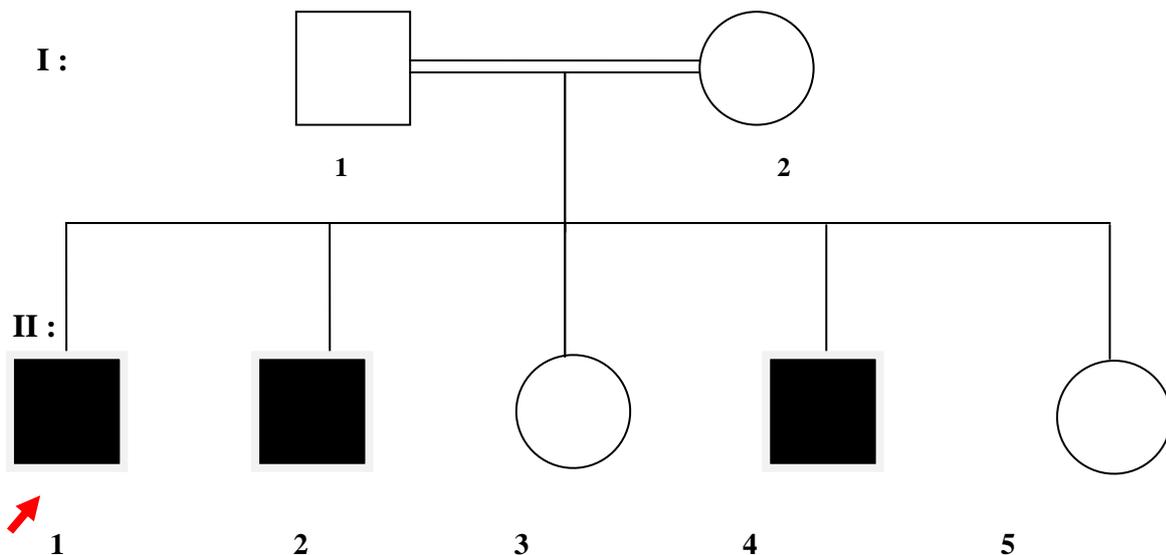
La Mère : Née en 1943 est toujours vivante, bien portante et ne présente aucune maladie.

La Fratrie, constituée de 5 enfants (cinq filles) dont 2 présentent la même anomalie que B.H., toutes sont en bonnes santé, elles ont toutes un niveau d'instruction variant entre le moyen et le secondaire.

Antécédents personnels : à son adolescence (15ans), vu son aménorrhée primaire, les parents ont commencé les investigations médicales, à la suite desquelles, une opération a été prescrite au niveau de CHU de Tlemcen, refusée catégoriquement par le père pour des raisons socio-familiales.

Après des études sanctionnées par un diplôme de mathématique, lui permettant d'enseigner dans un CEM à l'extérieur de son environnement familial, son indépendance lui a permis alors de se prendre en charge et donc de consulter des praticiens spécialistes.

Arbre généalogique :



Résultat du caryotype :

(II,1) ;(II,2) ;(II,3) → « Femmes »: 46, XY

c. La patiente D.N. :

Présentation du cas : Il s'agit de D.N. âgée de 23 ans, présentant un hermaphrodisme - 3ème enfant d'une fratrie de 8 dont deux sont décédés dans les premiers mois de la vie. Ces deux enfants sont de sexe féminin. Les causes de décès sont restées inexplicées.

Antécédents Familiaux:

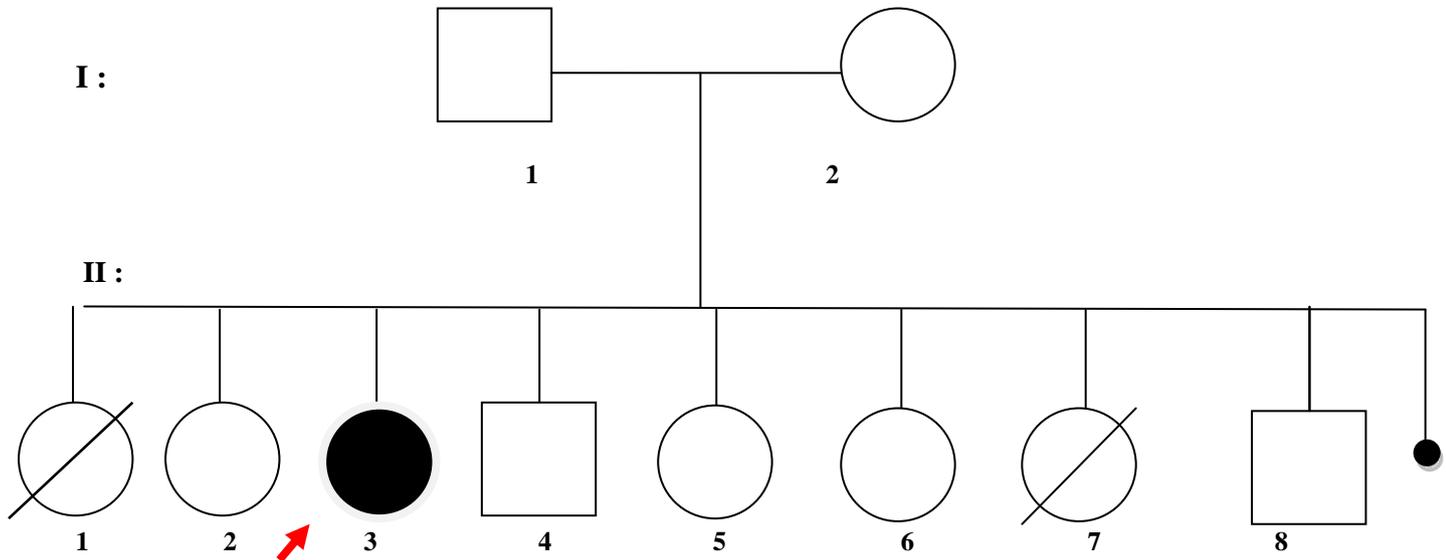
D.N. est issue d'un mariage non consanguin bien que les parents soient originaires du même village, des environs de Beni-Saf, le Père: 55 ans, employé de l'agriculture, ne présente aucune pathologie. La Mère, 50 ans, femme au foyer, ne présente aucune pathologie également

La Fratrie:

Les frères et sœurs sont nés dans des conditions normales, ils présentent tous un développement staturo-pondéral normal et ont tous été scolarisés.

Antécédents Personnels: D.N. est née à terme par voie basse. Déclarée fille à la naissance et inscrite en tant que telle à l'état civil, elle a un état de santé sans particularité, ne présente aucune autre pathologie.

Arbre généalogique :



Résultat du caryotype :

(II,1) Femme : 46, XY

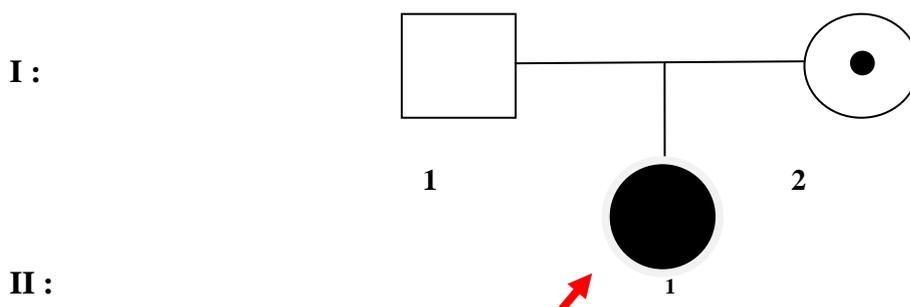
d. L'enfant K.K. :

Présentation du cas : Il s'agit du nouveau né K.K. âgé de 6 mois, de sexe féminin, présentant un tableau évocateur de trisomie 21, adressé à notre laboratoire par son pédiatre pour confirmation de la pathologie.

Antécédents familiaux :

1^{er} enfant d'un couple jeune, la mère : 25 ans et père 30 ans, non consanguin et originaire respectivement d'Oran et de Ain Témouchent

Arbre généalogique



Résultat du caryotype :

(I, 2) : 45, XX, Tr (21-21)

(II, 1) : 46, XX, Tr (21-21), + (21)

e. L'enfant Z.H. :

Présentation du cas : Il s'agit de l'enfant Z.H., âgé de 7 ans, de sexe masculin, présentant un tableau évocateur de trisomie 21, adressé à notre laboratoire par son pédiatre pour confirmation de la pathologie en vue d'une inscription dans un centre d'handicapés mentaux.

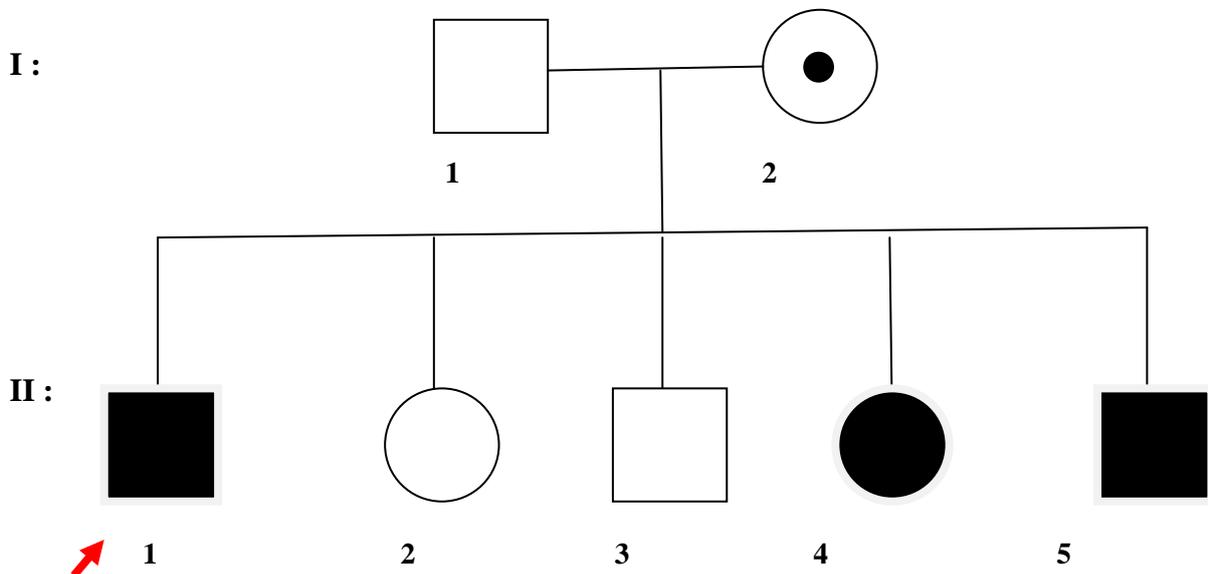
Antécédents familiaux :

3ème enfant d'un couple d'âge moyens, la mère : 40 ans et le père 52 ans, non consanguin, originaires de Relizane.

La Fratrie:

L'enquête génétique établie par nos soins a révélée, la présence de 2 autres enfants trisomiques sur 5 dans la famille

Arbre généalogique :



Résultat du caryotype :

(II-1):46, XY, Tr (21-D) (+21)

Devant ce résultat et étant donné la présence de deux autres cas de trisomie 21 dans sa fratrie, nous demandons à faire le caryotype de tous les membres de la famille dont les résultats sont les suivants :

(I-1):46, XY

(I-2): 45, XX, Tr (21-D)

(II-2): 46, XX

(II-3): 45, XY, Tr (21-D)

(II-4): 46, XX, Tr (21-D) (+21)

(II-5): 46, XY, Tr (21-D) (+21)

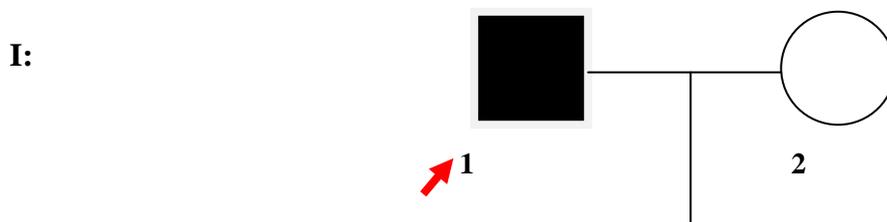
f. Le patient L.Y. :

Présentation du cas : il s'agit du jeune adulte L.Y., âgé de 33 ans, marié sans enfants originaire de la ville Souk Ahras, souffrant d'une azoospermie totale, adressé à notre laboratoire pour établissement de caryotype.

Antécédents familiaux :

- développement physique et statur pondéral est normal
- enfance et préadolescence sans particularités
- niveau terminale
- capitaine au sein de l'Armée Nationale Populaire.

Arbre généalogique :



Résultat du caryotype : « homme » 46, XX

Résultats

Clicomforts.com

IV. Résultats :

Nous avons mené notre étude en deux parties, la première nous a permis de déterminer les motifs de demande de caryotype les plus fréquents ainsi que les anomalies chromosomiques et leurs variantes les plus répandues dans notre population ; nous avons dans cette partie abordés également les problèmes éthiques inhérents aux différents syndromes.

Dans la deuxième partie, nous avons mis en évidence les dilemmes d'ordre éthique auxquels nous sommes confrontés, six cas pertinents ont été étudiés.

1. Résultats de la 1ère partie :

Après études de dossier de patients adressés pour caryotype sur une période s'étalant de 2000 à 2010, nous avons calculé :

a. Le Pourcentage des malades en fonction des différents diagnostics d'orientations rencontrés au sein du laboratoire de cytogénétique de l'E.H.S. Ophtalmologie d'Oran au cours de la période s'étalant de 2000-2010, un caryotype pour qui ?

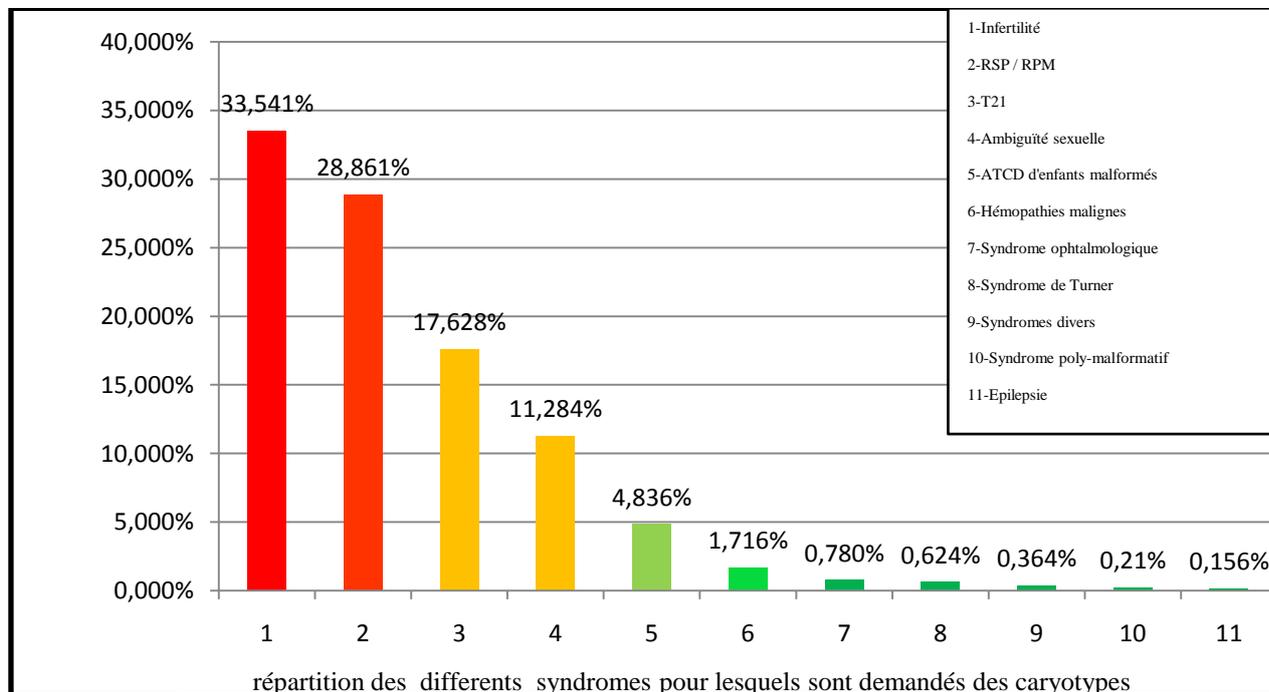


Figure 61: Pourcentage des malades en fonction des différents diagnostics d'orientation rencontrés au sein du laboratoire de cytogénétique de l'E.H.S. Ophtalmologie d'Oran au cours de 2000-2010 .Source : Registre des malades demandeurs de caryotype, laboratoire de cytogénétique, E.H.S. Ophtalmologie d'Oran ,2000-2010

b. La fréquence des anomalies chromosomique rencontrée au sein de notre laboratoire au cours de la période s'étalant de 2000-2010 :

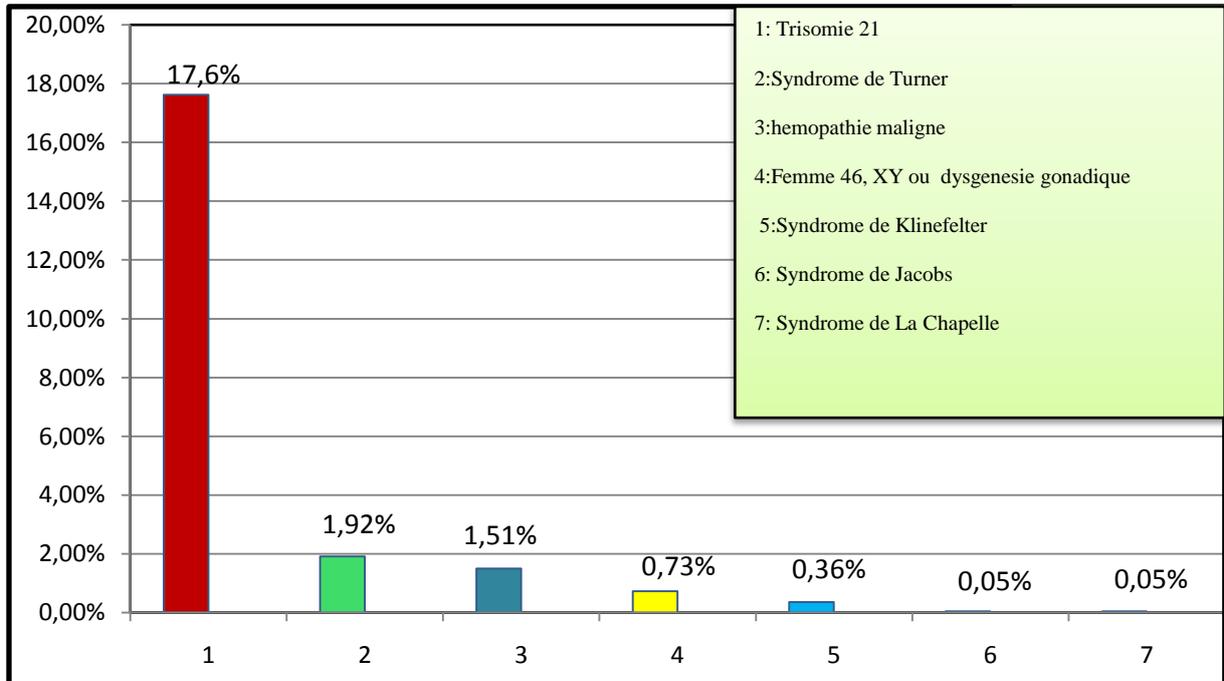


Figure 62 : les anomalies chromosomiques les plus fréquentes rencontrées au sein du laboratoire de cytogénétique de l'E.H.S. Ophtalmologie d'Oran au cours de 2000-2010.

Source : Registre des malades demandeurs de caryotype, laboratoire de cytogénétique, E.H.S. Ophtalmologie d'Oran ,2000-2010.

C. La fréquence de chaque anomalie chromosomique et de ses variantes :

✓ La trisomie 21 :

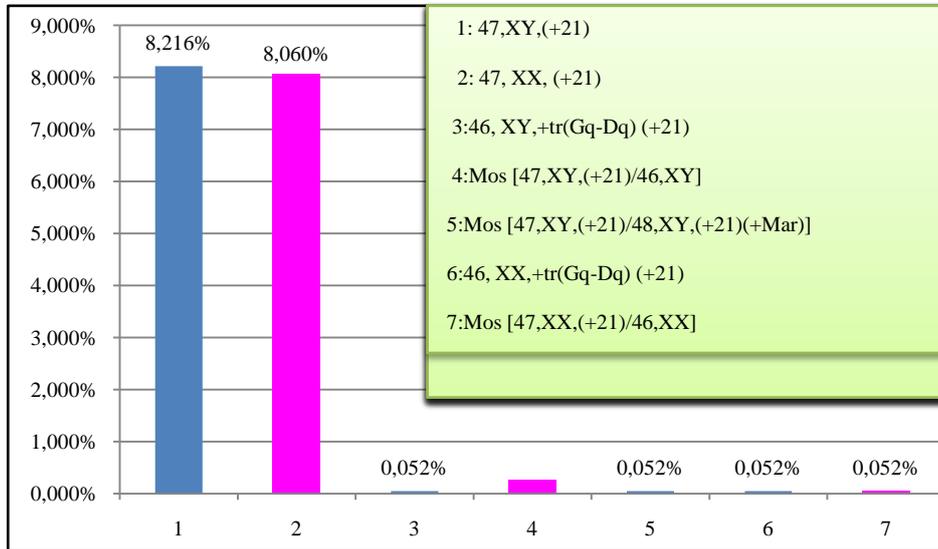


Figure 63 : Nombres et types de trisomie 21 selon le sexe trouvés au cours des années 2000-2010 au niveau du laboratoire de cytogénétique de l'E.H.S. Ophtalmologie d'Oran

Source : Registre des malades demandeurs de caryotype, laboratoire de cytogénétique, E.H.S. Ophtalmologie d'Oran ,2000-2010.

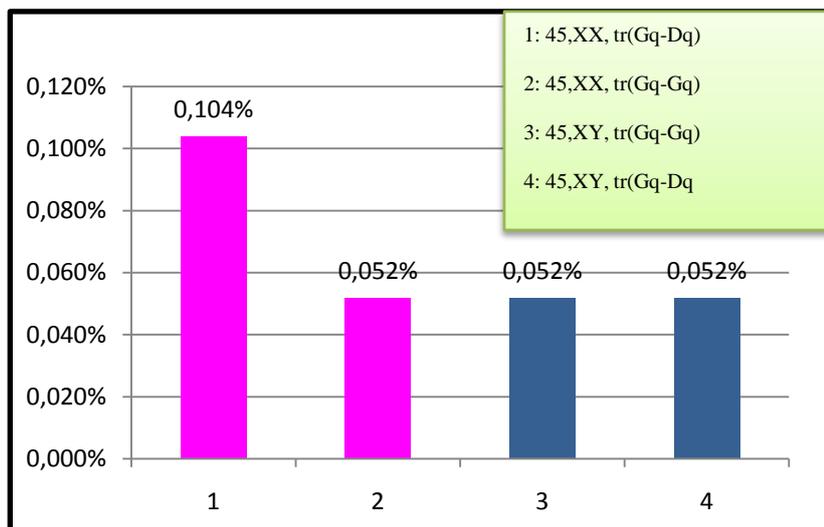


Figure 64 : fréquences des parents porteur de translocation responsable de la naissance d'enfants trisomie 21 au cours des années 2000-2010

Source : Registre des malades demandeurs de caryotype, laboratoire de cytogénétique, E.H.S. Ophtalmologie d'Oran ,2000-2010.

✓ **Le syndrome de Turner :**

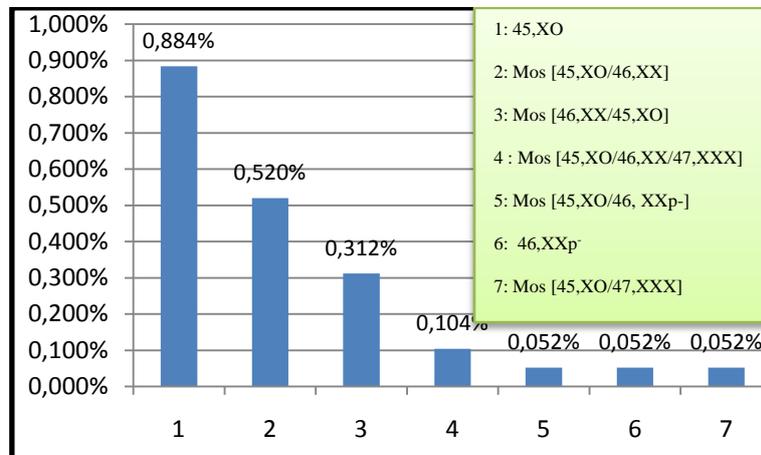


Figure 65 : fréquences du syndrome de Turner et de ses variantes retrouvés au cours des années 2000-2010

Source : Registre des malades demandeurs de caryotype, laboratoire de cytogénétique, E.H.S. Ophtalmologie d'Oran ,2000-2010.

✓ **Le syndrome de Klinefelter :**

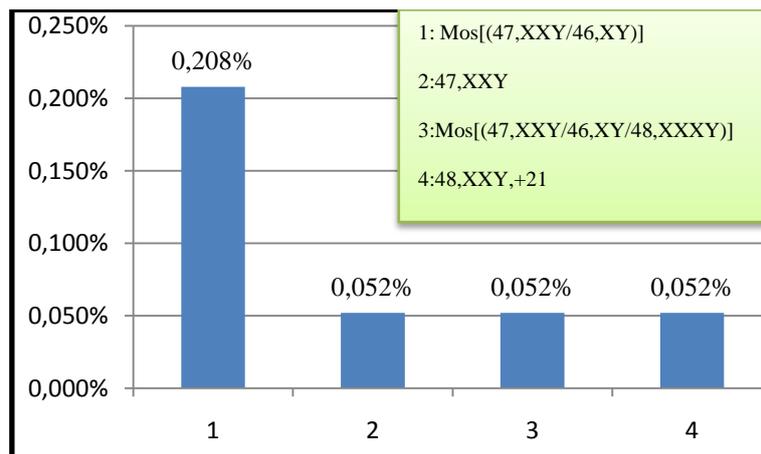


Figure 66 : fréquences du syndrome de Klinefelter et de ses variantes retrouvés au cours des années 2000-2010

Source : Registre des malades demandeurs de caryotype, laboratoire de cytogénétique, E.H.S. Ophtalmologie d'Oran ,2000-2010

✓ **Les inversions sexuelles :**

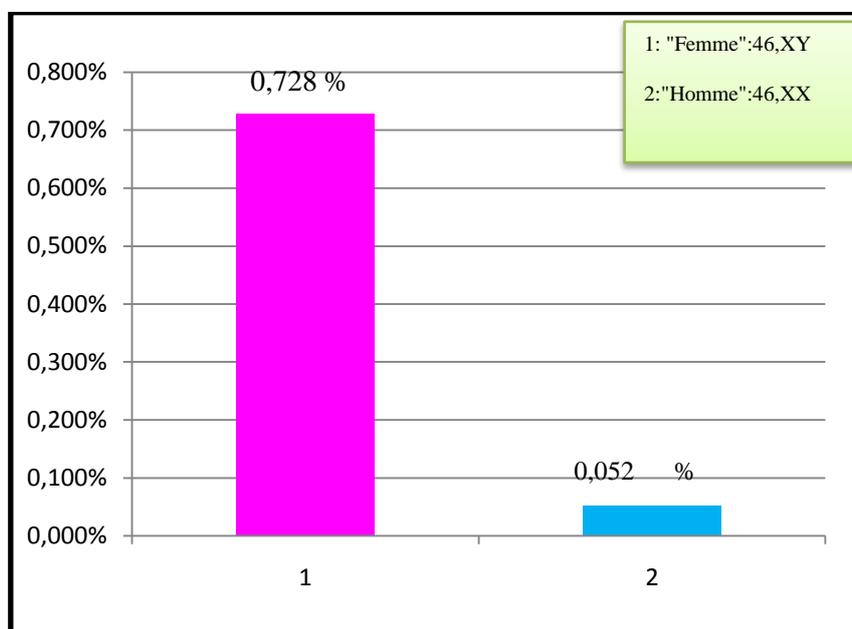


Figure 67 : fréquences des cas d'inversions sexuelles retrouvées au cours des années 2000-2010 au niveau du laboratoire de cytogénétique de l'E.H.S. Ophtalmologie d'Oran

Source : Registre des malades demandeurs de caryotype, laboratoire de cytogénétique, E.H.S. Ophtalmologie d'Oran ,2000-2010.

2. Résultats de la 2^{ème} partie :

Au cours de notre étude, nous avons pu mettre en évidence l'ensemble des dilemmes et des problèmes éthiques auprès des six familles concernées.

Nous les avons divisés en deux groupes : Les problèmes éthiques communs à nos six cas étudiés et les problèmes spécifiques à chacun.

a. Les problèmes éthiques communs à nos six cas étudiés :

Tableau 8: l'ensemble des problèmes éthiques communs aux 6 cas, rencontrés au cours de notre pratique ainsi que les principes bioéthiques qui leurs correspondent.

Problèmes éthiques communs aux six cas	Principes bioéthiques correspondant
égalité d'accès aux services	Bienfaisance Justice
Fourniture en temps utile des résultats et par conséquent du traitement et du suivi	non-malfaisance
conseil génétique volontaire ou obligatoire	autonomie
communication intégrale de l'information	autonomie
confidentialité	non-malfaisance
conseil directif ou non directif	autonomie
Prise en charge psychologique	bienfaisance autonomie
Travail en équipe avec d'autres professionnels dans le but d'aider les personnes et les familles	bienfaisance autonomie
Emploi d'un langage non discriminatoire qui respecte les gens en tant que personnes	autonomie
Contrôle continu de la qualité des services, notamment des méthodes de laboratoire	non-malfaisance

b. Les problèmes éthiques spécifiques à chacun des six cas étudié :

Tableau 9 : Problèmes éthiques spécifiques de chaque cas étudié au cours de notre pratique ainsi que les principes bioéthiques qui leur correspondent

patients	Problèmes éthiques spécifiques	Principes éthiques correspondant
le couple A.L.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ secret médical ▪ confidentialité du résultat ▪ caractère personnel du résultat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ liberté individuelle ▪ respect de la vie privée
La patiente : B H.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sauvegarde de l'individu ▪ devoir d'information des membres de la famille susceptibles de présenter la même pathologie ▪ Liberté de choix ▪ Nécessité d'une démarche volontaire dans ce type d'analyse et de traitement. ▪ Eviter toute contrainte ▪ Respect de la diversité humaine et de ceux dont l'opinion est minoritaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bienfaisance ▪ autonomie ▪ non-malfaisance
La patiente : D.N.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Liberté de choix ▪ Respect de la diversité humaine et de ceux dont l'opinion est minoritaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autonomie ▪ non-malfaisance

<p>L'enfant : K.K.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ devoir d'information des membres de la famille ▪ Nécessité d'une démarche volontaire ▪ Liberté de choix ▪ Protection des personnes vulnérables 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bienfaisance ▪ autonomie ▪ non-malfaisance
<p>L'enfant : Z.H.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ devoir d'information des membres de la famille ▪ Nécessité d'une démarche volontaire ▪ Protection des personnes vulnérables 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ non-malfaisance ▪ bienfaisance ▪ autonomie
<p>Le patient : L.Y</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Droit de ne pas savoir ▪ Respect de la diversité humaine et de ceux dont l'opinion est minoritaire ▪ Protection des personnes vulnérables ▪ Liberté de choix ▪ Prévention de toute discrimination (emploi) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ non-malfaisance ▪ bienfaisance ▪ autonomie

Discussion

V. Discussion :

La discussion des résultats de ce mémoire va se faire en deux parties, la première partie sera consacrée à la discussion des graphiques obtenus pendant notre étude de dossiers des patients adressés au laboratoire de cytogénétique de l'EHS Ophtalmologie d'Oran allant de 2000 à 2010 ainsi que certains problèmes éthiques qui en découlent, et pour lesquels nous avons été confrontés.

Dans la seconde partie nous discuterons en détail des six cas nous ayant posés des problèmes d'ordre éthique.

1ère partie :

1. Le Pourcentage de malades en fonction des différents diagnostics d'orientations ! un caryotype pour qui ?

Les résultats de la **figure 61**, nous donnant : le Pourcentage des malades en fonction des différents diagnostics d'orientation rencontrés dans notre laboratoire durant les années 2000-2010, sont en concordance avec les données de la littérature puisque le premier motif de demande de caryotype est la recherche d'aberrations chromosomiques dans le cadre d'un bilan d'infertilité du couple, il constitue ainsi 33,54% de patients orientés vers notre laboratoire.

a. L'Infertilité :

L'infertilité est classiquement définie comme l'incapacité pour un couple d'obtenir une grossesse après au moins douze mois de rapports non protégés (**Schlosser et al., 2007**).

Quant à la notion de « stérilité », elle correspond à une fertilité nulle ou à une incapacité totale et définitive de procréer (**Levy et al. 2010**).

Cette notion a largement évolué ces dernières années. Par exemple, les hommes azoospermes étaient considérés comme stériles jusqu'à l'apparition des méthodes de fécondation, telle l'injection intra-cytoplasmique des spermatozoïdes intra-testiculaires (**Silber et al. 1994**).

Le terme qui devrait être employé désormais est celui « d'infertilité », qui recouvre donc la réalité de la pathologie des couples (**De Mouzon, 2011**).

Selon les dernières statistiques de la direction de la population et de la planification familiale, du ministère de la Santé, et de la Population de la Réforme hospitalière (**2011**):

- ✓ 10 à 15% des couples, légalement mariés, souffrent de stérilité. Le ministère de la Santé quantifie ce taux à 300 000 couples stériles.
- ✓ l'âge moyen du mariage est de 33 ans pour les hommes et d'environ 30 ans pour les femmes. L'Algérie enregistre de plus en plus de problèmes d'infertilité due à l'augmentation de l'âge moyen du mariage et des grossesses à risque, celles-ci interviennent après quarante ans.
- ✓ Il a été également constaté un accroissement de l'hypofertilité des couples, ces trente dernières années.

b. Chromosomes et infertilité :

Chez les couples infertiles, la fréquence des translocations chromosomiques, est dix fois plus importante que chez les couples fertiles. Chez l'homme 15% des infertilités sévères sont d'origine génétique. Chez la femme, les altérations chromosomiques sont de l'ordre de 10% (**Layman C, Lissens W et al. 2002**), (**Ferlinet al. 2006**), (**Alkhalaf M. et al. 2010**).

L'identification des facteurs cytogénétiques dans un couple infertile est donc impérative pour établir un diagnostic ; un pronostic précis permet le choix du traitement le plus approprié, A titre d'exemple, un patient de sexe masculin souffrant d'azoospermie ou d'une oligozoospermie sévère, a une probabilité de 23% de se savoir porteur d'une anomalie chromosomique (**Kent-First M., 2000**).

L'analyse du caryotype doit être effectuée chez tous les sujets candidats à des techniques de fécondation assistée et de manière systématique chez tous les couples qui, au terme d'une année de rapports ciblés, n'ont pas obtenu de grossesse.

Tableau 10: Principales causes cytogénétiques d’infertilité masculine et féminine (Schinzel A. ,2001.), (Layman L.C., 1997), (Van Asche E. et al. 1996)

Aberrations chromosomiques chez l'homme (homogènes ou avec mosaïque)		Aberrations chromosomiques chez la femme (homogènes ou avec mosaïque)	
Chromosomes sexuels	Autosomes	Chromosomes sexuels	Autosomes
47, XXY 47, XYY Homme 46, XX Aberrations structurelles du chromosome Y	Translocations robertsoniennes Translocations réciproques Inversions	45, X 45, X/46, XX 45, X/47, XXX isochromosomes Xq ou Xp femme 46, XY Translocations X-autosome 47, XXX	Translocations robertsoniennes Translocations réciproques Inversions

Dans le laboratoire, sur notre propre série d'étude portant sur les 33.54% de couples infertiles, nous avons diagnostiqué 25 caryotypes anormaux :

✓ Chez les hommes, nous avons retrouvé : 4 caryotypes 47, XXY et un 47, XYY pour les anomalies de nombre, 1 translocation Robertsonienne 45, XY, tr (Dq-Gq), 5 mosaïques diverses. Enfin nous avons également retrouvé un homme 46 XX.

✓ Chez les femmes de notre série, l'analyse des caryotypes a révélé :1 caryotype 45, XO et une translocation robertsonienne 45, XX, tr (Dq-Dq), 9 mosaïques diverses et 2 translocations réciproques.

Dans le cadre de l'infertilité, les résultats observés sont concordants avec la littérature ; bien que certaines anomalies de structure demeurent inidentifiables par la technique utilisée au sein de notre laboratoire.

Ces différentes données montrent que les études cytogénétiques doivent faire partie des bilans d'exploration de l'infertilité, particulièrement dans le cadre du bilan pour la PMA.

L'annonce du résultat cytogénétique à un couple souffrant d'infertilité peut se révéler être un véritable choc, difficile à intégrer. Après les rendez-vous, le plus difficile à gérer est les sentiments et les émotions qui les accompagnent, l'annonce de ces résultats suscite un sentiment de honte, d'injustice et un fort sentiment de culpabilité chez la majeure partie de nos patients.

c. Points de vue éthique :

✓ L'annonce du résultat tel qu'il nous arrive de la pratiquer obéit aux règles éthiques, car délivrée dans une langue accessible et non discriminatoire (en arabe dialectal et en français), le problème ici porte probablement moins sur la qualité de l'information plutôt que sur sa réception par les intéressés. En effet l'annonce d'une anomalie génétique dans le cadre d'un bilan d'une infertilité est extrêmement délicate, dans cette situation où nous sommes confrontés, le principe d'autonomie relève du sexe, du milieu socioéconomique et culturel des individus dans notre société. C'est la femme qui souvent en fait les frais.

✓ L'information vraie et complète à donner aux patients est une des premières des exigences éthiques, qui doit respecter l'intelligence fondamentale des personnes concernés, quel que soit leur degré de connaissance (autonomie).

✓ La dimension de souffrance psychique doit être reconnue des médecins et des patients. Il est actuellement inconcevable de travailler dans un laboratoire de génétique sans concevoir la part égale du somatique et du psychique dans l'infertilité. L'annonce d'une stérilité peut remettre en cause l'équilibre d'un couple. Le soutien psychologique offre une aide dans ces moments de fragilité. nous proposons un entretien psychologique systématique aux patients après conseil génétique ; même s'il n'est pas imposé, les patients y sont fermement conviés.

✓ l'obligation du conseil génétique est rendu impératif selon nous ,car les femmes, du fait de leur fonction reproductives deviennent vulnérables suite à leurs pathologie, en effet, le diagnostic de stérilité peut remettre en cause l'identité féminine.

✓ Les femmes sont particulièrement vulnérables car elles ont moins facilement accès à la vie économique que les hommes. Elles peuvent donc souffrir davantage des effets des divulgations de résultats d'analyse, parce qu'elles sont dépendantes de la cellule familiale.

✓ les professionnels doivent protéger les intérêts de ceux qui sont susceptibles d'être vulnérables aux effets d'un environnement hostile, les professionnels doivent êtres les défenseurs de ces patients a chaque fois qu'il y-a un risque d'effets nocif (**OMS , 1994**)

✓ Un autre problème éthiques qui se posent à nous est celui du contrôle continu du service rendu : cardans ces conditions et par rapport au principe de non malfaisance : Les insuffisances (en réactifs par exemples)

✓ ont eu pour conséquence de détourner des patients vers le secteur privé ou sont pratiqués des tarifs dépassant leurs moyens. Ces barèmes tarifaires mettent à mal les principes éthiques de justice et d'équité.

2. La fréquence des anomalies chromosomiques de nombre et leurs variantes les plus souvent rencontrées au sein de notre laboratoire au cours de la période s'étalant de 2000-2010 :

Dans notre série , les résultats de la **figure 62** montrent que la trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus répandue dans notre population à raison de 17,62%, elle constitue le troisième motif de demande de caryotype suivie du syndrome de Turner (monosomie Du chromosome X), des hémopathies malignes ,1,51% , des femmes 46,XY , 0,73% et du syndrome de Klinefelter 0.36% , nous discuterons de la fréquence de chaque anomalie chromosomique et des problèmes éthiques qui en découlent séparément .

a. La trisomie 21 :

Un cas de trisomie sur 1000 naissances vivantes est enregistré chaque année, en Algérie (**Ministère de l'Emploi et de la Solidarité nationale, mai 2007**), Selon l'Association nationale des enfants trisomiques (ANIT), (mars 2012), chaque jour, on enregistre parmi les enfants qui naissent, au moins 3 cas de bébés présentant les symptômes de la trisomie 21.

En effet , notre étude montre que la trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente décelée dans notre population à raison de 17, 62 % des demandeurs de caryotype : voir **la figure 62**.

Tableau 11 : pourcentage (**figure 63**) des différents types de trisomie 21 rencontrés en 2000-2010

Trisomie 21 libres et homogènes (trois chromosomes 21, dans toutes les cellules de l'organisme)	16,27 %
Trisomie 21 mosaïque (seules certaines cellules présentent trois chromosomes 21 les autres cellules en ont deux)	0,36 %
Translocations (présence de trois bras longs ou fragments de bras longs du chromosome 21)	0,104 %
Autres cas	0.05 %

Dans les résultats de notre étude, nous retrouverons les 3 formes fréquentes de trisomies 21 dans des proportions en accord avec la littérature :

- Trisomie 21 libre, La plus fréquente : 16.27 % des cas Caryotype : 47, XX, + 21 ou 47, XY, + 21 (les 3 chromosomes 21 sont indépendants)

Elle est liée à l'âge maternel, Le caryotype des parents est généralement normal, Le mécanisme est une non-disjonction méiotique survenant le plus souvent au cours de la première division et d'origine maternelle dans 95 % des cas

- Trisomie 21 par translocation 0.104 % des cas. , Il s'agit toujours d'une translocation robertsonienne. Le caryotype du sujet trisomique 21 présente 46 chromosomes dont 2 chromosomes 21 sont libres et le 3ème est transloqué sur un autre acrocentrique soit du groupe D (13, 14, 15), soit du groupe G (21, 22).

Ce type de trisomie peut-être d'origine héréditaire, la découverte de cette anomalie justifie la recherche de la translocation chez l'un des deux parents qui aura alors une formule chromosomique à 45 chromosomes avec présence d'un chromosome remanié (D ou G; 21). Ce type d'anomalie impose un conseil génétique car il existe un risque de récurrence pour les grossesses ultérieures. Dans ce cas, il n'existe aucune relation avec l'âge maternel. Pour les parents porteurs de translocations (21q-21q) le risque d'avoir des enfants trisomiques est de 100% (puisque ces femmes ne feront que des fausses couches ou n'auront que des enfants trisomiques 21). Dans tous les cas, un diagnostic prénatal chromosomique est indiqué lors des grossesses suivantes avec une enquête familiale qui s'impose.

- La Trisomie 21 en mosaïque 0.36 %des cas Mécanisme : accident mitotique survenant après la fécondation. Il ne semble pas exister de parallélisme entre l'atteinte clinique et le pourcentage de cellules trisomiques.

Devant toute trisomie 21, il est indispensable de réaliser un conseil génétique avec caryotype des deux parents, à la recherche : d'une translocation robertsonienne (si trisomie 21 par translocation), d'une très faible mosaïque ou d'une anomalie de structure parentale

La figure 64, nous donnent le pourcentage de parents transloqués équilibrés rencontrés de 2000 à 2010, le fait intéressant est que la translocation 21-D touche 2 fois plus les femmes que les hommes dans notre population. Cette proportion est double par rapport à celle des pères, ce chiffre pourrait être expliqué par :

1. Le biais de recrutement : les mamans consultant et se soumettant plus facilement aux tests de caryotype
2. les pères pour des raisons socioculturelles, sans doute ne se sentent pas concernés

- **Points de vue éthique**

- Découverte et révélation du diagnostic vont être des moments déterminants dans le processus d'élaboration des relations parents-enfant. L'annonce du résultat est un acte incontournable pour toute équipe médicale. Il ne s'agit alors plus de soigner, ni de guérir mais de composer avec la réalité et l'annonce du diagnostic. A ce moment-là, les parents se sentent confrontés au regard que la société va porter sur l'enfant (Autonomie, non malfaisance)

- Comment vivre avec un enfant trisomique 21, comment faire face aux représentations sociales qui lui sont associées aux premières informations données, et les solutions d'accueil proposées aux parents ?

Souvent dans notre société, les décisions parentales sont liées aux attitudes socioculturelles, alors que la naissance d'un enfant trisomique devrait nécessiter un accompagnement spécifique (soutien-sociaux-psychologique)

Un réel travail de réflexion pourrait alors être élaboré afin d'aider les parents pour les inciter à prendre une décision la mieux adaptée.

Indépendamment de toute influence extérieure le choix d'élever leur enfant handicapé et de ne pas le placer dans un centre spécialisé.

- Le conseil génétique devrait aider les parents à décider de ce qui est bien pour leur enfant, c'est une des exigences éthique fondamentale du conseil génétique.

- Que penser d'un test génétique lorsqu'il conduit, comme c'est le cas dans certaines formes de trisomie 21, à communiquer un résultat négatif à un parent phénotypiquement normal mais porteur d'une anomalie chromosomique ? comment lui proposer de faire un test génétique ? qu'elle est la limite du principe d'autonomie par rapport au principe de non malfaisance ?

- Et que penser d'un test génétique lorsqu'il conduit, à annoncer une mauvaise nouvelle à un parent phénotypiquement bien portant sans pouvoir assortir cette annonce de la moindre mesure thérapeutique ?
- Les résultats du caryotype auront-ils des conséquences pour d'autres membres de la famille, et dans ce cas, devons-nous en parler d'abord avec eux ou séparément ?
- Quel est l'impact émotionnel des résultats sur le patient lui-même ou son conjoint ?

Concernant les enjeux éthiques, les principes qui semblent en conflit sont: le respect de l'autonomie (des parents), la bienfaisance sans malfaisance (de notre part).

Pour répondre à toutes ces questions, il faut avant tout essayer d'intégrer l'information : annoncer un diagnostic implique une rencontre (dans un sens bien précis, communiquer, écouter, échanger, partager) avec le patient et sa famille. Cette rencontre a un caractère particulier qui réside dans le sujet : l'annonce d'un diagnostic de déficience chargée du mot « handicap ». Il s'agira toujours d'une rencontre que les uns et les autres préféreraient ne pas avoir à vivre mais elle sera demandée par le patient ou sa famille parce qu'ils veulent savoir .et connaître le résultat par le professionnel, cela fait partie intégrante de la fonction du médecin. Chaque annonce sera unique. La rencontre sera influencée par la personnalité de chacun, selon leurs attentes, leurs expériences, leurs vécus, leurs émotions, leurs peurs, leurs origines et leurs croyances. Toute rencontre nécessite aussi une préparation. Que devons-nous leur annoncer ? Quel est notre rôle ? qu'avons-nous à notre disposition pour nous aider (documents, équipes, soutien) ? Une rencontre avec le patient demande également une connaissance des partenaires, du contexte et de leurs attentes. Qui sont les personnes que nous devons rencontrer ? Face à quelles réactions émotionnelles serions-nous confrontés ? Que peuvent attendre les patients ou les parents d'une telle rencontre ? Ces réflexions et le questionnement pourront donner lieu à une rencontre, un réel dialogue où chacun sera informé, écouté et reconnu dans son rôle annoncer, c'est préparer un futur qui implique la mise en place d'une relation basée sur l'accompagnement du patient et de sa famille, de manière optimale et sous toutes les formes possibles. **(Boland L., 2010)**

b. Le syndrome de Turner :

Les syndromes de Turner et de Klinefelter sont les anomalies gonosomiques de nombre constituant le 3^{ème} motif de demande de caryotype, mais aussi ce sont les anomalies les plus fréquemment rencontrées dans notre pratique de la cytogénétique. **(Figures 62-65-66)**

Le syndrome de Turner est une monosomie totale ou partielle du chromosome X. Il se caractérise cliniquement par un retard statural, un syndrome dysmorphique, poly-malformatif et un impubérisme en rapport avec une dysgénésie gonadique.

Dans notre étude 37 des cas de Turner confirmés ont été recensés durant la période 2000-2010. **(Figure 65).**

L'analyse cytogénétique réalisée chez nos patientes a mis en évidence : 17 cas de monosomie 45, X homogènes, 10 cas de monosomie de l'X en mosaïque et un cas de délétion du bras p du chromosome X

Il existe une grande diversité clinique allant du phénotype sévère (petite taille, dysgénésie gonadique, lymphœdème, dysmorphie) au morphotype normal associé à une petite taille et éventuellement à une insuffisance ovarienne, il est en effet important de noter qu'un syndrome de Turner peut être transmis d'une mère à sa fille en cas d'anomalie du chromosome X, telle qu'une délétion ou un X en anneau.

La taille finale des patientes turnériennes varie en fonction du potentiel génétique de chacune, de nombreuses études ont montré que les traitements par hormone de croissance (GH) accélèrent la vitesse de croissance dans le syndrome Turner et de nombreux pays ont étendu les indications de traitement par GH à ce syndrome, l'efficacité du traitement dépend principalement de sa précocité et de sa durée.

L'étude cytogénétique permet d'une part la confirmation du diagnostic pour l'instauration d'un traitement précoce adéquat et d'autre part, elle permet l'établissement d'un conseil génétique aux parents quand il s'agit d'enfants mineurs et aux jeunes adultes atteintes de ce syndrome.

• Points de vue éthique :

- Le syndrome de Turner est parmi les maladies chromosomiques rares qui peuvent bénéficier d'un traitement quand le diagnostic se fait tôt, Ceci a pour conséquence une

attitude différente de l'attitude habituelle de soins dans la mesure où on doit fournir les résultats en temps utile (le plus vite possible) —————> principe de non malfaisance.

- Souvent, un soutien psychologique temporaire permet de traverser des périodes plus difficiles que d'autres, comme l'annonce du diagnostic. Par exemple, un soutien psychologique aux parents peut être nécessaire dès le moment de l'annonce du résultat du caryotype
- Le moment particulièrement sensible est celui de la puberté et de la discussion de l'avenir sexuel et reproductif des adolescentes pour se faire, l'annonce du diagnostic doit être claire et loyale, l'infertilité est une situation inéluctable qui place ses jeunes femmes face à des choix difficiles dans leurs vie privée (mariage, adoption, etc....).
- La prise en charge de ce syndrome doit être multidisciplinaire (pédiatre endocrinologue, gynécologue et psychologue).

c. Le syndrome de Klinefelter :

Les figures 62 et 66 montrent que le syndrome de Klinefelter est classé en cinquième position parmi les anomalies chromosomiques les plus fréquentes rencontrées dans notre pratique de la cytogénétique dans une proportion de 0.36%.

La forme mosaïque : Mos 47, XXY/46, XY constitue la plus fréquente des variantes de ce syndrome, 0,2%, suivie de la forme libre 47, XXY ,0.05%.

Le syndrome de Klinefelter est l'aneuploïdie des gonosomes la plus fréquente chez les hommes, survenant chez environ 0.1%-0.2% des nouveaux nés de sexe masculin. sa prévalence chez les hommes infertiles est très élevé, pouvant aller jusqu'à 5% en oligozoospermie sévère et 10% en azoospermie (**Vialard et al., 2009**).

Sa fréquence augmente avec l'âge maternel (**Morali et Bénézech, 2008**). Il est nécessaire de noter que le diagnostic est souvent fait tardivement, voire jamais. On estime que seuls 25% des cas de syndrome de Klinefelter seraient diagnostiqués (**Bojesen et Gravholt, 2007**).

- **Points de vue éthique :**

- une information approfondie et complète, un conseil génétique aux parents, a un effet positif
- Il est capital que les parents reçoivent une information complète et pratique sur les possibilités de soutien social, psychologique et médical
- Les adultes atteints du syndrome de Klinefelter doivent absolument bénéficier d'une information loyale, claire, d'un conseil génétique pertinent, réaliste et un soutien psychologique recommandé par notre équipe.

d. Les inversions sexuelles :

La figure 67, nous donne le pourcentage des « femmes », 46, XY, il est de 0,72%, et le pourcentage d' « homme », 46, XX qui est de 0.052%. Ces chiffres nous donnent le pourcentage procuré des inversions sexuelles retrouvées dans notre population d'étude de 2000 à 2010.

Il est très intéressant de noter la grande proportion de « femmes », 46, XY, nous avons, en effet recensé dans notre étude plusieurs familles avec plusieurs membres atteint de cette forme familiale de pathologie.

Nous expliquons ces résultats de deux manières :

1. Les femmes consultent plus souvent pour des problèmes d'aménorrhée et de stérilité
2. Quand nous découvrons ce genre de résultat chez l'une de nos patientes, l'enquête génétique, révèle souvent dans la fratrie la même pathologie, nous proposons dès lors systématiquement de faire un caryotype à l'ensemble de la fratrie.
3. Dans notre étude nous avons découvert que 50% de nos patients présentaient une forme familiale de cette pathologie.

■ Femmes XY :

Ce sont des femmes avec dysgénésie gonadique pure (caractère rudimentaire, non différencié des gonades) chez un sujet d'apparence féminine normale sans ambiguïté sexuelle avec des structures mullériennes (utérus et trompes) normales. Ces femmes ont une aménorrhée primaire et une taille plutôt supérieure à la normale.

15 à 20% d'entre elles ont une mutation ponctuelle dans le gène SRY responsable de l'arrêt du développement testiculaire. Dans la majorité des cas on ne retrouve pas de mutation dans ce gène majeur du déterminisme masculin, il est probable que d'autres gènes intervenants en aval de SRY dans la détermination sexuelle, soient impliqués.

Le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes est observée des femmes aux organes génitaux externes féminins normaux mais avec une aménorrhée primaire, un vagin court, une absence de col utérin et un caryotype 46, XY et souvent une histoire familiale évocatrice avec une sœur une tante ou une cousine maternelles similaires. Ces femmes sont porteuses d'une mutation dans le gène codant pour le récepteur aux androgènes (dihydrotestostérone), localisé en Xq11-q12, indispensable à la virilisation du sinus urogénital. . (A. Robinson et al., 1998) ; (A. Guichet et al., 1996)

■ Homme XX :

Dans notre série, les résultats de la **figure 67** montrent que les « hommes » présentant un caryotype 46, XX, ont une anomalie chromosomique très rare : 0.052 % dans notre population.

Ces hommes XX ont des organes génitaux masculins sans ambiguïté avec toutefois des petits testicules et une histologie proche de celle observée chez les hommes atteints d'un syndrome de Klinefelter. Il existe un hypogonadisme et une stérilité. Il n'existe pas de retard mental ni de diminution des performances intellectuelles.

La plupart des mâles XX portent le gène SRY, gène majeur du déterminisme du sexe masculin, à l'extrémité d'un chromosome X, par crossing over inégal, lors de l'appariement X-Y à la méiose mâle entre les 2 régions pseudo-autosomiques du chromosome X et du chromosome Y. Cependant, dans une minorité de cas (10%), ces hommes XX n'ont pas de gène SRY mis en évidence par les techniques moléculaires et l'étiologie reste inexplicée. Il semble donc qu'il existe d'autre(s) gène(s) responsable(s) du déterminisme du sexe masculin

porté(s) soit par des autosomes soit par le chromosome X et que nous ne connaissons pas à l'heure actuelle.(**A. Robinson et al., 1998**) ; (**A. Guichet et al., 1996**)

- **Points de vue éthique :**

Naître avec une ambiguïté sexuelle aura des conséquences directes sur l'identité de la personne. En effet, dans notre société, les individus sont classés en deux catégories : homme ou femme. A partir de cette différence, l'éducation qui sera donnée à nos enfants sera spécifique à chaque sexe, l'enfant pourra se construire et définir son identité. Hors pour des personnes intersexuées, fonder son identité sur ce principe est impossible. Ces individus se retrouvent alors stigmatisés et cela peut engendrer de nombreux problèmes, comme un mal-être physique et psychique, des relations sociales difficiles, des problèmes familiaux, etc.

Pour aborder les questions éthiques dans l'intersexualité, il convient de respecter plusieurs principes bioéthiques notamment, la dignité du patient, l'établissement ou le maintien d'une communication avec lui par le biais d'une prise en charge psychologique, la préservation de la confidentialité du résultat ainsi que la restauration chez lui d'une possibilité d'acceptation de sa pathologie. Devant ces réflexions correspondent trois types de questionnements :

- jusqu'à quel point peut-on parler de manquements éthiques dans la procédure de remise de résultats dans le cas des ambiguïtés sexuelles ?
- Dans quelle mesure le principe d'autonomie peut-il s'appliquer ? et dans quelle mesure la problématique de l'identité de l'intersexué se pose t-elle ?

Dans l'intersexualité, il convient de séparer ces enjeux en trois niveaux :

- celui d'une part qui lie le patient au médecin
- celui qui interroge le rapport que peut entretenir le patient avec son propre corps.
- celui d'autre part qui envisage l'immixtion de personnes tiers dans l'autonomie du patient. (**Paul Ricœur ,1996**)

2ème partie :

1. Les dilemmes et problèmes d'ordre éthique communs et spécifiques à nos six cas étudiés :

A la remise des caryotypes et à leur demande, nous expliquons les résultats sous forme d'un entretien privé et proposons un conseil génétique.

C'est durant l'enquête et pendant le ce conseil génétique que nous sommes confrontés à des dilemmes d'ordre éthique comme nous allons le constater, des problèmes éthiques communs à nos six cas étudiés et les problèmes spécifiques à chacun.

a. Le couple A.L. :

Il s'agit du couple A.L., la femme âgée de 24 ans, le mari de 30 ans, originaires de la ville de Tlemcen, mariés depuis 3 ans sans enfants, adressés à notre laboratoire pour établissement de caryotype du couple à la recherche d'une éventuelle explication génétique à leur problème de stérilité.

Seule la femme se soumet au test du caryotype, le mari refuse de faire les analyses

Résultat du caryotype :

La femme est : Mos [46, XX / 45, XO]

• Questions éthiques :

Suite au résultat de son caryotype, la patiente demande des explications sur l'anomalie qu'elle présente, le fait qu'elle soit venue accompagnée d'une tierce personne sa belle-mère , nous pose problème

- qu'en est-il du secret médical et du caractère confidentiel et personnel des résultats des examens menés dans cette famille ?
- **qu'en est-il du refus de soin du mari**

• Analyse et réponses :

Le dilemme qui se pose alors est le suivant : chacun étant libre de réaliser un test, ou pas, il peut être éthiquement justifié de se conformer au choix du conjoint et de respecter ainsi son

droit à l'autonomie. Dans ce cas toutefois, il aurait été préférable qu'il soit présent au moins au conseil génétique, l'avenir du couple étant engagé.

Bien que la patiente a eue droit à l'information détaillée, le deuxième problème qui se pose à nous est la présence d'une tierce personne à la remise des résultats ; particulièrement quand la patiente demande une explication alors que sa propre belle-mère est présente.

Nous connaissons tous le statut de la belle-mère dans notre société, elle a le pouvoir puisqu'elle est la garante de la famille, notre patiente se retrouve dans une situation d'extrême vulnérabilité puisqu'elle porte une anomalie chromosomique et que nous ne pouvons rien lui expliquer sachant le risque de problème auxquels elle s'expose (divorce, répudiation, etc ...)

Nous lui proposons donc un deuxième entretien en présence de son mari pour leur expliquer la situation.

Que dit la loi ? Éthique, déontologique et législatif (vide juridique)

b. La patiente B.H. :

Il s'agit de la patiente B.H. âgée de 35 ans aînée d'une fratrie de 5 filles porteuse d'une anomalie génétique ainsi que deux de ses sœurs, dirigée vers notre laboratoire pour établissement de caryotype à la recherche de son sexe génétique (ambiguïté sexuelle).elle est née de couple consanguin du 1^{er} degré et originaires du même village situé dans la wilaya de Tlemcen.

Résultat du caryotype :

« Femme » : 46, XY

• Questions éthiques :

- ✓ Comment annoncer le résultat à notre patiente ?
- ✓ Comment lui proposer une prise en charge psychologique sans la brusquer, sans heurter sa sensibilité ?
- ✓ Quel est notre devoir éthique dans cette situation, à l'égard des autres sœurs de B.H.?

• Analyse et réponses :

A l'issue des examens prescrits (caryotype) par les spécialistes, il s'avérait que notre patiente était génétiquement un homme portant une formule chromosomique : 46, XY.

La patiente, n'étant pas convaincu de ce premier résultat, nous demande de refaire l'analyse pour confirmation, son sexe génétique était bien : 46, XY.

Notre patiente dans un premier temps refuse le résultat, elle est complètement sous le choc, vulnérable, agitée elle tente de se suicider, nous lui proposons, une prise en charge psychologique afin de l'aider à accepter son état pour cela nous invoquons différents motifs notamment religieux.

Nous n'avions d'autres choix en tant que professionnels de la santé que de nous impliquer en utilisant tout les moyens qui ce sont imposés à nous pour pouvoir la convaincre d'accepter son état avec un maximum de sérénité.

Le bien du patient est déterminant pour toute décision. Il faut tenir compte à ce titre de ses circonstances de vie, y compris de son environnement familial et socioculturel.

Notre deuxième dilemme en matière d'éthique est de savoir comment convaincre les deux autres sœurs, notre patiente nous a vivement priée de faire les mêmes analyses à ses deux jeunes sœurs, pour qui aucune demande de caryotype ne fut formulée, du point de vue éthique, nous n'avions aucun droit de leur imposer mais nous leur avons expliqué , qu'il serait intéressant pour elles, après avoir consulté un gynécologue de faire le caryotype.

Les résultats se sont révélés idem : 46, XY donc masculins, pour ces deux patientes l'annonce du résultat fut beaucoup plus facile, vu qu'elles étaient préparées psychologiquement, nous leurs avons expliqué qu'elles pouvaient prendre part aux décisions relatives à leurs traitements et que les médecins traitants devaient tenir compte de leur choix autant que possible, ainsi elles se sont faites opérées en optant pour le sexe féminin.

c. La patiente D.N. :

Il s'agit de D.N. âgée de 23 ans, adressée pour hermaphrodisme, elle est issue d'un mariage non consanguin bien que les parents soient issus du même douar des environs de Benisaf, orientée vers notre laboratoire pour établissement de caryotype à la recherche de son sexe génétique.

Résultat du caryotype :

« Femme » : 46, XY

• Questions éthiques :

- Comment annoncer le résultat à notre patiente ?

- Dans quelle mesure va-t-elle accepter son résultat vis-à-vis de sa famille ?

- **Analyse et réponses :**

L'entretien avec D.N. a permis de mettre en évidence plusieurs points essentiels :

- D.N. semble soulagée d'être un « homme », elle s'en doutait, C'est donc en toute sincérité, consciente et claire, que D.N. a pris la décision de changer de sexe après avoir engagé une procédure pour changement de prénom, le problème d'identité pour elle ne se posait plus mais ...
- Le stress de la révélation de l'identité sexuelle : Lorsque le diagnostic est tardif, que la personne change de statut, l'annonce à la famille ou à l'entourage peut choquer. Certaines personnes peuvent avoir des difficultés à accepter cette différence. Les relations vont changer et devenir problématiques. D.N. se sent alors isolée et exclue par le fait de son intersexualité qui est un tabou, particulièrement dans notre société.
- La discrimination et l'exclusion : L'ambiguïté sexuelle est souvent perçue comme une honte, elle reste souvent secrète. les personnes qui en souffrent sont les plus vulnérables, elles sont stigmatisées et poussée à l'isolement social .les relations de D.N. avec sa famille semblent être instables. Malgré la bonne volonté des parents, des frères et sœurs, les relations deviennent parfois tendues et rappellent à l'ambigu sexuel de sa différence au vu de sa pathologie. D'autre part la famille semble aussi souffrir de ses relations avec son propre entourage qui la culpabilise autant que l'ambigu sexuel lui-même. A travers son discours et ses attitudes durant l'entretien, il semble que les souffrances de D.N. commencent par sa famille qui lui rappelle les stigmates de cette pathologie perçue comme une punition divine.

d. L'enfant K.K. :

Il s'agit du premier né K.K. âgé de 6 mois, de sexe féminin, présentant un tableau évocateur de trisomie 21.adressé à notre laboratoire par son pédiatre pour confirmation de la pathologie.

Résultat du caryotype : 45, XX, Tr (21-21)

La trisomie 21 par translocation 21-21 est une trisomie héréditaire dont un des parents est forcément porteur, devant ce type de résultat, un caryotype des parents est systématiquement proposé.

✓ **Point de vue éthique :**

La maman demande à refaire le caryotype pour confirmation. Tenant compte du résultat du caryotype de l'enfant nous avons procédé à un conseil, génétique, au cours duquel, nous avons expliqué à la mère que ce type de trisomie 21 est héréditaire et que forcément au moins un des parents est transmetteur de la pathologie.

Nous avons proposé aux parents de leur faire un caryotype auquel la mère a accepté de se soumettre, quand au père, de peur d'une éventuelle culpabilité, a prétexté sa non disponibilité.

On peut penser que, si une personne réalise un test génétique, sa responsabilité est de prévenir ses proches concernés par le résultat. En pratique, le médecin est tenu de convaincre le patient, si un test génétique est réalisé, il est nécessaire d'informer les apparentés pour qui cette information soit pertinente. Or, l'obligation morale de diffusion de l'information médicale aux familles constitue parfois une lourde charge. Que faire alors lorsque le patient refuse de transmettre ces informations ? comme c'est le cas dans notre famille. Il s'agit de maintenir un équilibre entre le respect de la vie privée du patient, le secret médical, et la mise en danger d'autrui.

e. L'enfant Z.H. :

Il s'agit de l'enfant Z.H. âgé de 7 ans, de sexe masculin, présentant un tableau évocateur de trisomie 21. orienté à notre structure par son pédiatre pour confirmation de la pathologie et pour inscription dans un centre d'handicapés mentaux.

Résultat du caryotype : 46, XY, Tr (21-D)

✓ **Point de vue éthique :**

Après investigation, nous avons découvert que sur une fratrie de cinq, trois des enfants sont atteints ; devant ce tableau évocateur d'une trisomie 21 de type héréditaire, nous avons décidé de faire le caryotype aux parents qui se sont avéré positif, concernant la maman, porteuse de l'anomalie, ainsi que le frère phénotypiquement normal.

Informant les parents de la transmissibilité de la mère, tenant compte de la volonté de la maman à préserver son couple et sa famille devant le comportement irresponsable du père qui a tout de suite voulu refaire sa vie et les abandonner : est ce qu'il n'aurait pas mieux fallu pour éviter une telle situation, remettre les résultats séparément aux parents ?

Comment leurs expliquer que leurs seul et unique garçon « normal » et lui aussi porteur de la translocation (porteur sain) ?

Pour préserver et sauvegarder l'unité de la famille, nous avons procédé à un conseil génétique au cours duquel nous avons informé loyalement, clairement et sereinement les personnes concernés quant au risque d'une nouvelle conception.

A l'issue du dit conseil, les parents ont été pris en charge psychologiquement dans notre établissement.

f. Le patient L.Y. :

Il s'agit du jeune adulte L.Y., âgé de 33 ans, marié sans enfants originaire de la ville Souk Ahras, capitaine au sein de l'armée et souffrant d'une azoospermie totale, orienté à notre laboratoire pour établissement de caryotype

Résultat du caryotype :

« Homme » : 46, XX

✓ **Questions éthiques :**

Comment annoncer à cet homme, militaire de surcroît qu'il a une formule chromosomique de femme ?

Dans quelle mesure va-t-il accepter ce résultat ? Au niveau familial ? Au niveau professionnel ?

✓ **Point de vue éthique :**

Il demande à refaire le caryotype pour confirmation

La préservation du droit de ne pas savoir : ce patient, par sa fonction ... a refusé catégoriquement le résultat des analyses et de reconnaître son inversion sexuelle, au risque de perdre son poste, sans parler de ce qu'il considère comme étant sa dignité, dans le contexte social qui est le notre et de son statut socioprofessionnel, sa vie privée doit être protégée de diverses parties institutionnelles telles que les employeurs, et les structures administratives.

On voit bien à travers notre étude que les généticiens doivent apprendre à mener un processus de délibération morale pratique et d'y participer, ce processus doit être ancré dans un examen attentif des circonstances entourant chaque cas et dans le respect de toutes les personnes visées par les aspects éthiques.

Nous devons ainsi apprendre à appliquer les ressources qui existent tels que les concepts bioéthiques internationaux, la déontologie médicale ainsi que l'ensemble des lois en vigueur dans notre pays sont en rapport avec l'exercice de notre profession, nous utilisons souvent aussi les concepts religieux qui sont les notre (islam et charia) ainsi que l'expérience (la casuistique).

2. L'ensemble des principes éthiques que nous appliquons au niveau de notre service sont ceux promulgués par la déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme du 19 octobre 2005 dans ses articles : art.1 à art.14 ; art.18-1 (voir annexe) :

- a.** Liberté de choix pour toutes les questions ayant trait à la génétique. La femme doit être celle qui prend en dernier ressort la décision en matière de choix (autonomie) → **Art.3-2, Art.8, Art.10, Art.5 et Art.9**
- b.** Nécessité d'une démarche volontaire dans ce type de services, notamment en matière de test et de traitement. Eviter toute contrainte de la famille, de la société ou des professionnels de la santé (autonomie) → **Art.3, Art.5, Art.8, Art.9**
- c.** Respect de la diversité humaine notamment en ce qui concerne les patients atteints d'ambiguïté sexuelle. (autonomie, non malfaisance) → **Art.3-2, Art.5, Art.11 et Art.5 Art.8, Art.9**
- d.** Respect de l'intelligence fondamentale des gens, quel que soit leur degré de connaissance (autonomie) → **Art.3, Art.5 et Art.10-11-12 Art.8, Art.9**

- e. Coopération étroite avec les associations de patients et de parents, si elles existent (autonomie) → **Art.3, Art.5, Art.8, Art.9**
- f. Prévention de toute discrimination ou de tout favoritisme abusifs en matière d'emploi, d'assurance ou de scolarisation fondés sur des données génétiques (non malfaisance) → **Art.3, Art.5, Art.8, Art.9**
- g. Travail en équipe avec d'autres professionnels psychologue par exemple. (bienfaisance, autonomie) → **Art.3, Art.5, Art.8, Art.9**
- h. Emploi d'un langage non discriminatoire qui respecte les gens en tant que personnes (autonomie) → **Art.3, Art.5, Art.8, Art.9**
- i. Fourniture en temps utile des services ou du traitement de suivi indiqués (non malfaisance) → **Art.3, Art.5, Art.8, Art.9**
- j. Abstention de la fourniture de tests ou de méthodes qui ne sont pas médicalement indiqués (non malfaisance) → **Art.3, Art.5, Art.8, Art.9**
- k. Contrôle continu de la qualité des services, notamment des méthodes de laboratoire (non-malfaisance) → **Art.3, Art.5, Art.8, Art.9**

3. Ce que nous appliquons du code de déontologie médical algérien sont essentiellement (voir annexe):

- a. Chapitre 2, Règles de déontologie des médecins et des chirurgiens dentistes, Paragraphe 1, Devoirs généraux, Art.6, Art.7
- b. Chapitre 2, Règles de déontologie des médecins et des chirurgiens dentistes, Paragraphe 2, le secret professionnel : Art.36, Art.37, Art.40
- c. Chapitre 2, Règles de déontologie des médecins et des chirurgiens dentistes, Paragraphe 3, les devoirs envers le malade : Art.43, Art.45, Art.46, Art.53

4. Ce que nous appliquons essentiellement de la loi sanitaire algérienne, Loi N° 85-05 DU 16 /02/85 - relative à la protection et à la promotion de la sante. Loi N° 90-17 DU 31 JUILLET 1990 modifiant et complétant la loi N° 85-05 du 16 février 1985 relative a la protection et à la promotion de la sante, (n° journal officiel république algérienne) : 035 du 15-08-1990) :

- a. Article 2. - Le chapitre III du titre IV de la dite loi est, désormais, intitulé: "Ethique médicale." Il est ajouté à la fin de ce chapitre les articles suivants: Art. 168/1. « Il est

créé un conseil national de l'éthique des sciences de la santé, chargé d'orienter et d'émettre des avis et des recommandations sur le prélèvement de tissus ou d'organes et leur transplantation, l'expérimentation, ainsi que sur toute les méthodes thérapeutiques requises par le développement technique médical et la recherche scientifique, tout en veillant au respect de la vie de la personne humaine et à la protection de son intégrité corporelle et de sa dignité, et en tenant compte de l'opportunité de l'acte médical à pratiquer ou de la valeur scientifique du projet d'essai ou d'expérimentation. La composition, l'organisation et le fonctionnement de ce conseil sont fixés par décret. »

- b. Art. 206/1. « Le respect de la dignité du malade et la protection de sa personnalité sont garantis par le secret professionnel auquel est tenu l'ensemble des médecins, chirurgiens-dentistes et pharmaciens. »
- c. Art. 206/2. « Sauf dérogation légale, l'obligation du secret professionnel est générale et absolue en l'absence d'autorisation du malade qui est libre, à son tour, de révéler tout ce qui concerne sa santé. Le secret couvre également la protection des dossiers médicaux, sauf en cas de mandat judiciaire de perquisition. »
- d. Art. 206/3. « Les praticiens doivent dénoncer les sévices sur enfants mineurs et personnes privées de liberté dont ils ont eu connaissance à l'occasion de l'exercice de leur profession. »

5. quelques concepts religieux que nous utilisons dans notre pratique quotidienne de la bioéthique appliquée cytogénétique :

En tant que musulman, nous lions toujours l'éthique à notre activité surtout lorsqu'il s'agit d'un domaine où nous rentrons dans l'intimité du patient, à savoir son corps, ses descendants, sa famille, voici quelques concepts religieux que nous utilisons dans notre pratique:

a. L'Homme est une créature honorée et respectée. En effet, Dieu dit dans le Coran:

"وَلَقَدْ كَرَّمْنَا بَنِي آدَمَ وَحَمَلْنَاهُمْ فِي الْبُرِّ وَالْبَحْرِ وَرَزَقْنَاهُمْ مِّنَ الطَّيِّبَاتِ وَفَضَّلْنَاهُمْ عَلَى كَثِيرٍ مِّمَّنْ خَلَقْنَا تَفْضِيلًا" ؕ

« *Nous avons honoré les fils d'Adam* ». (Sourate 17, verset 70).

- b. La justice et la bienfaisance sont des valeurs primordiales, la justice: d'un point de vue linguistique dans le Coran comprend également la notion d'égalité. Concernant, la bienfaisance: le mot implique principalement la dimension de « qualité ». Ce qui est décrit comme « bienfaisant » est également « bon » mais le mot « bienfaisance » comprend également les notions d'altruisme et de compassion, il reflète aussi la disposition au « dévouement », la bienfaisance implique aussi une conscience vivante observant la loi de

Dieu en tout acte et en tous temps. Le prophète ﷺ a dit : « *La bienfaisance, c'est l'adoration de Dieu comme si vous le voyiez.* », il a lui-même défini l' "Ihsân" en ces termes: "*Adore Dieu comme si tu Le voyais; si tu ne Le vois pas, Lui te voit.*», cela reviendrait à servir Dieu en pratiquant le Bien comme s'Il nous voyait.

- c. Coran : Al Imran (III-110) « Vous êtes la meilleure communauté surgie parmi les hommes vous ordonnez ce qui est convenable, vous interdisez ce qui est blâmable le Bien (Maarouf) est ce qui est reconnu comme tel, le mal, (Munkar) lui, est prohibé ou répréhensible ».

كُنْتُمْ خَيْرَ أُمَّةٍ أُخْرِجَتْ لِلنَّاسِ تَأْمُرُونَ بِالْمَعْرُوفِ وَتَنْهَوْنَ عَنِ الْمُنْكَرِ وَتُؤْمِنُونَ بِاللَّهِ

Coran 99-7 : « Qui fera le bien du poids d'un atome le verra, et qui fera du mal, du poids d'un atome le verra ». فَمَنْ يَعْمَلْ مِثْقَالَ ذَرَّةٍ خَيْرًا يَرَهُ وَمَنْ يَعْمَلْ مِثْقَالَ ذَرَّةٍ شَرًّا يَرَهُ.

- d. La vie et les biens de tous sont considérés comme sacrés, que la personne soit musulmane ou non .Le prophète Mohammed ﷺ a dit: « En vérité, votre sang, vos biens et votre honneur sont inviolables. »(**Rapporté dans Sahih Al-Boukhari**)
- e. Faire preuve de patience et d'endurance face aux difficultés. Allah dit: "*Ô les croyants! Soyez endurants. Incitez-vous à l'endurance.*" Celui qui a foi en Allah a une conception de la vie particulière. Quand une difficulté s'abat sur lui, il prend du recul et analyse la situation en profondeur. Il se rend ainsi compte que, d'un côté, ce qui lui est arrivé devait nécessairement arriver, et que, d'un autre côté, s'il fait preuve de patience et supporte ce qui lui arrive, il sera pleinement récompensé par Allah. Cela lui permet de surmonter l'épreuve à laquelle il est confronté.
- f. L'Homme est une créature honorée et respectée. Dieu dit dans le Coran:" *Nous avons honoré les fils d'Adam.* (Sourate 17, verset 70).

وَلَقَدْ كَرَّمْنَا بَنِي آدَمَ"

- g. Coran 82 : « ô Homme ! comment peux-tu t'égarer au sujet de ton Seigneur qui t'a créé, puis modelé, puis harmonieusement constitué, t'a donné la forme qu'il a voulu.

(yâ ayyuhâ al-'insânu mâ gharraka bi rabbika al-karîm alladhî khalaqaka fa sawwâka fa 'addalaka fî ayyi sûratin mâ châ'a rakkabaka)

{ يَا أَيُّهَا الْإِنْسَانُ مَا غَرَّكَ بِرَبِّكَ الْكَرِيمِ } * { الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ } * { فِي أَيِّ صُورَةٍ مَّا شَاءَ رَكَّبَكَ }

- h. lors du Colloque international de la médecine musulmane tenue au Koweït en janvier 1981. Les médecins et les juristes musulmans ont ensemble confirmé et rédigé cette charte du praticien musulman : connu sous le nom : Code islamique de l'éthique médicale. En voici le texte du serment :

Je jure au Nom de Dieu, Le Très Haut :

- De préserver la conscience de Dieu dans l'exercice de ma profession ;
- De protéger la vie humaine dans toutes ses étapes et dans toutes les circonstances en faisant tout mon possible pour la sauver de la mort, de l'affliction et de l'anxiété .
- De préserver la dignité des gens, de protéger leur vie privée et de ne pas divulguer leurs secrets.
- D'être toujours, un instrument et l'expression de la Miséricorde divine, étendant mon soutien médical au proche et à l'éloigné, au vertueux comme au pécheur, à l'ami et à l'ennemi .
- De m'engager à acquérir des connaissances médicales et autres et à les exploiter pour le bien de l'humanité et jamais pour semer le désordre sur terre.
- De respecter mon maître, d'enseigner au plus jeune et d'être le frère des membres de la profession médicale unis dans la piété et dans la charité.
- De vivre ma foi en privé et en public en évitant tout ce qui peut ternir ma personne aux « Yeux de Dieu » (Exalté), de Son Messager (Paix sur lui) et des fidèles.

Que Dieu en soit témoin !»(www.islamset.org/ethics/code/index.html)

Notre étude a mis le doigt sur comment les tests génétiques peuvent révéler d'importantes informations, non seulement sur le patient lui-même, mais aussi sur les membres de sa famille, sur son mode de vie, son choix de reproduction etc...sur leurs impacts psychologique et social.

En outre, les informations génétiques ont un caractère permanent ; ce n'est pas quelque chose dont on se remet facilement.

On voit bien que les supports dont nous disposons pour aborder ces sensibles et importantes questions bioéthiques sont nombreux, divers mais pas spécifiques, aucune législation n'encadre les tests génétiques dans notre pays, pourtant les maladies d'origines génétiques sont fréquentes.

Conclusion et perspectives

VI. Conclusion et perspectives

Notre étude a permis de mettre en évidence :

1. Les anomalies chromosomiques les plus fréquentes rencontrées dans notre pratique de la cytogénétique de 2000 à 2010
2. L'ensemble des dilemmes et problèmes bioéthiques auxquels nous faisons face dans notre pratique.
3. Les supports éthiques dont nous disposons pour les résoudre

Le développement prévisible des tests génétiques justifie pleinement l'encadrement législatif qui devrait se mettre en place dans notre pays.

Prescrire un test génétique, déterminer les caractéristiques génétiques d'une personne ne peut se réduire à un examen biologique courant, il s'agit d'un acte clinique et biologique majeur, réalisé dans l'intérêt du sujet et de ses proches.

Un patient se soumettant à un caryotype prescrit par son médecin traitant devrait préalablement être informé sur les possibilités de sa détection, de sa prévention et de son éventuel traitement lors de l'enquête génétique.

Avant tout, un test génétique doit permettre de recueillir par écrit le consentement de la personne qui s'y soumet.

Le patient, après avoir été, correctement informé sur l'intérêt du test, sur ses limites et ses implications, devrait pouvoir décider d'y recourir ou d'y renoncer.

Il devrait aussi avoir le droit de connaître le résultat ou de l'ignorer.

Ce résultat devrait être rendu au seul intéressé, dans le respect du secret médical, lors d'un entretien individuel et confidentiel prévu à cet effet. Il ne peut être divulgué à une tierce personne, même proche, et ne peut être rendu par courrier ou par téléphone.

Lorsque l'affection revêt un caractère familial, le sujet devrait avoir la possibilité de s'entretenir individuellement avec le médecin prescripteur, accompagné d'un(e) psychologue. En l'absence de traitement, la justification du test, les bénéfices attendus et l'éventualité d'un résultat défavorable doivent être soigneusement pesés et discutés pendant l'enquête génétique. Le sujet porteur d'une anomalie chromosomique devrait bénéficier d'un accompagnement l'aidant à accepter le résultat défavorable et à faire face à sa réalité nouvelle.

L'analyse du caryotype doit être effectuée chez tous les sujets candidats à des techniques de fécondation assistée et, de manière systématique, chez tous les couples qui, au terme d'une année de rapports ciblés, n'ont pas obtenu de grossesse.

En tant que généticiens travaillant dans une structure hospitalière, nous voyons bien que la bioéthique est une réflexion fondamentale portant sur les enjeux éthiques de la pratique clinique de la génétique, ou encore comme une recherche de solutions et de délibération sur des conflits moraux dans le domaine de la maladie et de la santé. Elle concerne autant la décision ponctuelle de l'intervenant (biologiste, médecin, chercheur, gestionnaire) que des politiques (lois, règlements).

Avec l'expérience et les rapports quotidiens aux malades, on se rend vite compte que la bioéthique ne peut avoir qu'une approche multidisciplinaire dans laquelle biologistes, médecins, psychologues, infirmiers doivent collaborer.

A notre connaissance, au moment d'entreprendre notre recherche en 2013, aucun travail, sur les implications éthiques, médicales ou sociales des tests génétiques n'a été fait en Algérie.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

- ABOUSSAIR N, CHERKAOUI S, NATIQ A, HAJJI S, SEFIANI AA.** Aspects cytogénétiques du syndrome de Turner. A propos de 66 cas. *Médecine du Maghreb*.150:17-24.2007.
- ALKHALAF M., AL-SHOUMER K.** Cytogenetic abnormalities and azoospermia factor (AZF) microdeletions in infertile men from Kuwait. *Journal of Molecular and Genetic Medicine*, 4: 232–234. 2010.
- ANDREWS L .B., FULLARTON J.E., HOLTZMANN A., MOTULSKY A, .G.** Assessing Genetic Risk: Implications for Health and Social Policy. *National Academic Press*. P136-138, 1994.
- ANTHONY GRIFFITHS JF, DAVID SUZUKI T, CHRYSTELLE S.** Introduction à l'analyse génétique. Paris: De Boeck Université, p 87. 2002.
- ATLAN A. et BOUSQUET C.,** Questions de vie. Entre le savoir et l'opinion. Paris, Éditions du Seuil, 1994.
- BASHAMBOO A, FERRAZ-DE-SOUZA B, LOURENCO D, LIN L, SEBIRE NJ, MONTJEAN D.,** Human Male Infertility Associated with Mutations in NR5A1 Encoding Steroidogenic Factor 1. *The American Journal of Human Genetics*, 87:p505-512. 2010.
- BEAUCHAMP T. L., CHILDRESS, J. F.** Principles of biomedical ethics. *New York; Toronto: Oxford University Press*, 26, p 601. 2001
- BENJAMIN P.** Genetics: A Conceptual Approach. 2nd Ed. New York: W. H. Freeman, 2005.
- BERG K.,** Ethical problems arising from research progress in medical genetics. *In: Research Ethics* , *New York*, p. 261 à 275. 1983.
- BOJESEN A, GRAVHOLT CH.** Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nature Clinical Practice Urology* , 4:192-204. , 2007.
- BONDY CA.** Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* , 92(1):10-25, 2007.
- BOURROUILLOU G, BUJAN L, CALVAS P, COLOMBIES P, MANSAT A, PONTONNIER F.** Place et apports du caryotype en infertilité masculine. *Progrès en Urologie* ,2:185-191,1992.
- CAULFIELD T.A., JAMES P.L. et ROBERTSON G.B.,** Professional Norms in the Practice of Human Genetics. *Edition spéciale, Health Law Journal*, vol. 3, 2005.

- CHELLI M. et BOUAZIZ M.**, Stratégie de dépistage du handicap congénital diagnostic clinique, échographique et biologique. Le handicap congénital aspects médicaux, psychologiques, juridiques et éthiques, *septième conférence annuelle, Tunis*. p 6-12. Le 4 avril 2003.
- CHERKAOUI I., NATIQ H., SBITI A., HAJJI S., CHERKAOUI S., SEFIANI A.**, Les fausses-couches et anomalies chromosomiques parentales équilibrées. A propos de 5 observations: *Médecine du Maghreb*, n° 163, p 43-48. Janvier/Février 2009.
- COMMISSIONS NATIONALE D'ETHIQUE SUISSE POUR LA MEDECINE HUMAINE.** Attitude à adopter face aux variations du développement sexuel [En ligne]. 2012 [consulté le 2 juin 2013]. Disponible : <http://www.bag.admin.ch/nek> .juin 2013
- DALLONEAU E.** Identification de gènes à effet de dose impliqués dans la pathophysiologie des aneuploïdies associées au chromosome 21. Thèse Doctorat. Université d'Orléans, p188, 2010.
- DE GROUCHY JEAN ET TURLEAU CATHERINE.** Atlas des maladies chromosomiques. Editeur : Paris : Expansion scientifique française, 75, 1977.
- DE MOUZON J.** Epidémiologie de l'infertilité. Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. Paris: Ed. Springer-Verlag, pp123-129. 2011.
- DESSEN P, HURET JL.** Chromosome. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. Sep 2015. URL : http://AtlasGeneticsOncology.org/Indexbychrom/idxa_1.html. Sep 2015.
- DEVIGAN CATHERINE, BABAK KHOSHNOOD, ERWAN CADIO, VERONIQUE VODOVAR, FRANÇOIS GOFFINET .** Le Registre des malformations de Paris : un outil pour la surveillance des malformations et l'évaluation de leur prise en charge, *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* , 28-29. 2008.
- DOHLE GR, JUNGWIRTH A, COLPI G, GIWE RCMAN A, DIEMER T AND HARGREAVE TB.,** Guidelines on Male Infertility. Editions: *European Association of Urology*, p70 .2008.
- DOUET-GUILBER N, BASINKO A, LE BRIS MJ, HERRY A, MOREL F, DE BRAEKELEER M.** Stratégies d'identification des marqueurs chromosomiques surnuméraires en cytogénétique constitutionnelle. *Pathologie Biologie* ,56:362-367. 2008.
- DUPONT JM.** Ultra structure du chromosome. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. URL <http://AtlasGeneticsOncology.org/Educ/StrucChromID30063FS.html>. june 2008.
- ELKEBIR F. Z.** L'état de la bioéthique en Algérie, *Édité dans : Bioética ou bioéticas na evolução das sociedades, Coimbra, Gráfica de Coimbra*, 347-350, 2005.
- FERLIN A., ARREDI B., FORESTA C.,** Genetic causes of male infertility. *Reproductive Toxicology* , 22,133-141. 2006.

- FRIKHA R., N. ABDELMOULA BOUAYED, T. REBAL.** Prévalence des anomalies cytogénétiques parentales au cours de l'avortement spontané récurrent : à propos de 168 couples, *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 27, p223-232. 2012.
- GARVER K.L. et GARVER B.,** The Human Genome Project and Eugenic Concerns. *The American Journal of Human Genetics*, 54, 148-158. 1994.
- GUICHET, A., J.W. COPELAND, M. ERDELYI, D. HLOUSEK, P. ZAVORSZKY, J. HO, S. BROWN, A. PERCIVAL-SMITH, H.M. KRAUSE, AND A. EPHRUSSI.** The nuclear receptor homologue Ftz-F1 and the homeodomain protein Ftz are mutually dependent cofactors. *Nature*, 385: 548–552.1996.
- GUIDERDONI ABD-AL-HAQ.** Dieu, c'est quoi finalement ? *Editions de l'Atelier*, p73, 2004
- GUNBY J, BISSONNETTE F, LIBRACH C, COWAN L.** Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2006 results from the Canadian ART Register. *Fertility and Sterility* .2009.
- HADDAD-CHAMAKH F.** Ethique de la prise en charge de la douleur : de la compassion à la solidarité, Douleurs et soins palliatifs, Tunis, *Edition CNEM*,p35. 2000.
- HASSOLD T, ABRUZZO M, ADKINS K.,** Human aneuploidy: incidence, origin, and etiology. *Environmental and Molecular Mutagenesis*;28:167-75. 1996.
- HOLTZMAN N.A.** Proceed with Caution. Predicting Genetic Risk in the Recombinant DNA era. Baltimore. *Johns Hopkins University Press*, 1989.
- HSU, T. C.** Human and Mammalian .Cytogenetics. An Historical Perspective. *Springer-Verlag, New York*, p5.1979.
- HURET JL.** Chromosome. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. Sep 2012.
URL : http://AtlasGeneticsOncology.org/Indexbychrom/idxa_1.html. Sep 2012.
- INVS,** institut français de veille sanitaire .Estimation nationale du nombre de nouveau-nés porteurs d'une ou plusieurs anomalies, extrapolation des données des registres d'anomalies congénitales sur la période 2011-2012 . *Eurocat et rapports d'activités des registres pour l'INVS pour les données sur les anomalies congénitales ; Insee pour le nombre de naissances vivantes en France en 2011 et 2012*. Publié le 09/04/2014.
- ISCN:** An International System for Human Cytogenetic Nomenclature: ISCN 1985. Report of the Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. *Birth defects original article series*;21:1-117.1985.
- JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE,** paragraphe v du chapitre 3 de la loi algérienne n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, p. 122. 1985.

- KENT-FIRST M.** The critical and expanding role of genetics in assisted reproduction *In: Prenatal Diagnosis*, n°7: p53-51, 2000.
- KNOPPERS B.M. et LABERGE C.M.**, Réflexions éthiques : pour une éthique renouvelée de la prédiction génétique ? *Les Cahiers du CCNE*, n° 10, p. 25-28, 1997.
- KNOPPERS B.M.** Socio-Ethical Issues in Human Genetic, Les Editions Yvon Blais, ,p58, 1998.
- KOURTA DJAMILA .** Maladies génétiques, Les oubliées de la médecine, publié dans journal quotidien *El Watan* le 26 - 06 – 2005.
- LABERGE C.M.et KNOPPERS, B.M.** Réflexion sur les enjeux scientifiques et normatifs des registres /fichiers comme instruments d'épidémiologie génétique, *Cahiers scientifiques n°77*, ACFAS, Bibliothèque nationale du Québec, p. 143-159, 1992.
- LAMORIL J, AMEZIANE N, DEYBACH JC, BOUIZEGARENE P, BOGARD M.** Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 23(6) :331-352. Décembre 2008.
- LAYMAN C, LISSENS W.,** The genetic basis of female and male infertility. *In: Emery and Rimoin Principles and practice of Medical genetics*, 4th ed. Churchill Livingstone, London, Vol.1, p. 947-81. 2002.
- LAYMAN LC.** Familial ovarian failure. *In: Lobo RA (ed) , Perimenopause*, Springer-Verlag, New York, chap. 6, p 46-77. 1997.
- LEJEUNE J, TURPIN R ET GAUTIER M.** Mongolism; a chromosomal disease (trisomy). *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 143, 256–265, 1959.
- LEMONDE A. ET CLEMENT D.** Biologie cellulaire et moléculaire. *Paris: Presses Université Laval*, p 396-398. 1983.
- LESPINASSE J ET NADEAU G.** Apport de la génétique chromosomique moléculaire au diagnostic prénatal et périnatal des anomalies chromosomiques et des maladies géniques. *La Presse Médicale* October , 34(17):1257-1263, 2005.
- LEVY R, SERMONDADE N, HAFHOUF E, DUPONT C, ENZACKEN BB, AKNIN-SEIFER I.** À la recherche d'une étiologie génétique chez les hommes infertiles. *Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie*;12(1):4-11. 2010.
- LIPPMAN-HAND et FRASER F.,** Genetic counseling: provision and perception of information. *American Journal of Genetics* .3, p 113-127. 2001.

- MALAN V. ET ROMANA S.** Diagnostic des anomalies chromosomiques par CGH array en pathologie constitutionnelle : la fin du caryotype en première intention. *Archives de*
- MARTEAU T.M.,** The future of genetic counseling: an international perspective. *Nature Genetics*, vol.22, n°2, p 133-137, 1999.
- MORALI A, BENEZECH M.** Syndrome de Klinefelter, érotomanie délirante et harcèlement sexuel: l'influence du traitement hormonal. À propos d'une observation originale. *Annales medio-psychologiques* vol.10, p65, 2010.
- NODDINGS N.,** Caring: A Feminine Approach to Ethics and Moral Education. *Berkeley, Californie , University of California Press*, p185, 2003.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.** Santé génétique : vers un avenir meilleur. *Forum mondial de la Santé*, 15:1-8. 1994
- PARKER L.S.,** Bioethics for Human Geneticists: Models for Reasoning and Methods for Teaching. *The American Journal of Human Genetics*. 54, 137-147.,Pennsylvanie (Etats-Unis d'Amérique), Temple University Press.1994.
- PAUL RICŒUR,** Les trois niveaux de jugement médical , *Esprit*, p. 21, décembre 1996
Pédiatrie, 19(4):437-442. Avril 2012.
- PENCHASZADEH VB.** Reproductive genetic testing from an international perspective: impact on women in underdeveloped countries. *Fetal Diagnosis and Therapy* ,8(suppl.1):202-209, 1993.
- PENCHASZADEH VB.** Reproductive health and genetic testing in the third world. *Clinical Obstetrics and Gynecology*,36:485-495, 1993.
- RIVES N.** Conséquences des anomalies chromosomiques sur la gamétogenèse. *Mt médecine de la reproduction*;8(3):p169-178. , mai-juin 2006
- ROBINSON A, LINDEN MG, BENDER BG.** Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. In: Milunsky A. Genetic disorders and the fetus. 4d Ed. *New York Plenum Press*, P249, 1998.
- ROCHER, G. et MEUNIER, C.,** Comment la génétique et la médecine génique sont perçues, évaluées et jugées par la presse canadienne? Représentations sociales de la génétique et de la médecine génique, *Communiqué, Conseil national de la bioéthique en recherche chez les sujets humains (CNBRH)*, 5 (1): 4-5, 1994.
- SIFFROI JEAN-PIERRE, CHRISTIN-MAITRE SOPHIE.** Aspects moléculaires des anomalies génétiques rencontrées dans l'infertilité humaine : des chromosomes aux gènes. *mt médecine de la reproduction*, vol. 8, n° 5, 2006.

- SCHINZEL A.** Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man, *2th ed, De Gruyter Berlin-New York*, pp 905-16. 2001.
- SCHLOSSER J, NAKIB I, CARRE-PIGEON F ET STAERMAN F.** Infertilité masculine: définition et physiopathologie. *Annales d'Urologie* ;(41):p127-133. 2007.
- SHERWIN S.,** No Longer Patient: Feminist Ethics and Health Care. Éditeur : Temple University Press. P75-76. 1992.
- SILBER SJ, NAGY ZP, LIU J, GODOY H, DEVROEY P AND VAN STEIRTEGHEM AC.** Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. *Human Reproduction*; (9):1705-9. 1994.
- SKINNER M.K. AND FRITZ IB.** Testicular peritubular cells secrete a protein under androgen control that modulates Sertoli cell function. Proceedings of the National Academy of Sciences, 82:114-118, 1985.
- TJIO J.H. AND LEVAN A.** The chromosome number of man. *Hereditas* ;42:1-6. 1956.
- TURLEAU C. ET PRIEUR M.** Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques. Service de cytogénétique Necker Enfants Malades, Novembre 2000.
- VAN ASSCHE E.,** Preimplantation diagnosis for X and Y normality in embryos from three Klinefelter patients. *Human Reproduction*, vol.11 no.8 pp.1650-1653, 1996.
- VEKEMANS M.** la cytogénétique. *Editeur : Médecine sciences publications*. P82, 1998)
- VERMA I.C. ET SINGH B.** Ethics and Medical Genetics in India., éd. *Springer-Verlag*, p. 250 à 270, 1989.
- VIALARD F, MANDON-PÉPIN B, PELLESTOR F, ZIYYAT A, ALBERT M, MOLINA-GOMES D, SELVA J, FELLOUS M.** Anomalies génétiques et infertilité masculine. *International Journal of Andrology*, 19:p 2-16. 1992.
- WERTZ D. C., J. C. FLETCHER ET K. BERG.** Les problèmes éthiques rencontrés en génétique médicale, *Rapport de l'OMS*, p.34, 2001.

Sites et liens internet :

Code islamique de l'éthique médicale ,1981 : www.islamset.org/ethics/code/index.html

La Documentation française : site de ressources sur la bioéthique

<http://www.chu-rouen.fr/ssf/bioethfr.html>

www.chu-rouen.fr/documed/jou.html Médecine

<http://www.droit-medical.net/>

<http://www.ethique.inserm.fr/>

www.pasteur.fr/infosci/biblio/Perio.html Biomédecine

<http://www.genethique.org/>

www.fondationlejeune.org.

www.pasteur.fr/infosci/biblio/Perio.html Biomédecine

[<http://www.ccde.ird.fr/>] (L'Institut, rubrique Déontologie et éthique)

<http://www.espace-ethique.org/>

La Documentation canadienne : site de ressources sur la bioéthique

<http://www.ircm.qc.ca/bioethique/francais/sites.html>

<http://www.usherbrooke.ca/medecine/>

<http://www.irsc.gc.ca/>

<http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/193.html>

<http://www.cihr.gc.ca>

http://www.bibliotheques.uqam.ca/recherche/Thematiques/Et_mort/net_moeth.html

La Documentation allemande : site de ressources sur la bioéthique

<http://www.drze.de>

La Documentation africaine :

<http://www.alp.org.za>

<http://www.sahealthinfo.org/>

<http://www.sahealthinfo.org/ethics/index.htm>

<http://www.africa.upenn.edu/health>

La documentation de l'Association médicale mondiale :

<http://www.wma.net>

Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies

http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/index_fr.htm

La documentation des organismes internationaux :

Unesco : <http://www.unesco.org/ethics>

Pour la bioéthique et la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme :

<http://www.unesco.org/new/fr/social-and-human-sciences/themes/bioethics/bioethics-and-human-rights/>

Programme d'éducation à l'éthique (EEP) : <http://www.unesco.org/shs/fr/ethics/eep>

OMS Organisation Mondiale de la Santé: <http://www.who.int/fr/index.html> et

<http://www.who.int/entity/fr/>

Recueil international de législation sanitaire : <http://www.who.int/idhl>

Ethics and Health : <http://www.who.int/ethics/en>

Ethique, commerce, droits de l'homme et droit de la santé : <http://www.who.int/eth/en>

Health and human Rights : http://www.codexalimentarius.net/web/index_fr.jsp

Commission sur les Droits de Propriété intellectuelle, l'Innovation et la Santé publique (CIPIH) : <http://www.who.int/intellectualproperty/fr>

Droits de l'enfant et de l'adolescent : <http://www.who.int/child-adolescent-health/right.htm>

Centre de documentation sur la génomique : <http://www.who.int/genomics/en>

Annexe 1 : Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme

19 octobre 2005

La Conférence générale,

Consciente de la capacité propre aux êtres humains de réfléchir à leur existence et à leur environnement, de ressentir l'injustice, d'éviter le danger, d'assumer des responsabilités, de rechercher la coopération et de faire montre d'un sens moral qui donne expression à des principes éthiques,

Considérant les progrès rapides des sciences et des technologies, qui influencent de plus en plus l'idée que nous avons de la vie et la vie elle-même, et suscitent donc une forte demande de réponse universelle à leurs enjeux éthiques,

Reconnaissant que les questions éthiques que posent les progrès rapides des sciences et leurs applications technologiques devraient être examinées compte dûment tenu de la dignité de la personne humaine et du respect universel et effectif des droits de l'homme et des libertés fondamentales,

Persuadée qu'il est nécessaire et qu'il est temps que la communauté internationale énonce des principes universels sur la base desquels l'humanité pourra répondre aux dilemmes et controverses de plus en plus nombreux que la science et la technologie suscitent pour l'humanité et l'environnement,

Rappelant la Déclaration universelle des droits de l'homme du 10 décembre 1948, la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme adoptée par la Conférence générale de l'UNESCO le 11 novembre 1997 et la Déclaration internationale sur les données génétiques humaines adoptée par la Conférence générale de l'UNESCO le 16 octobre 2003,

Prenant note du Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels et du Pacte international relatif aux droits civils et politiques adoptés le 16 décembre 1966, de la Convention internationale des Nations Unies sur l'élimination de toutes les formes de discrimination raciale du 21 décembre 1965, de la Convention des Nations Unies sur l'élimination de toutes les formes de discrimination à l'égard des femmes du 18 décembre 1979, de la Convention des Nations Unies relative aux droits de l'enfant du 20 novembre 1989, de la Convention des Nations Unies sur la diversité biologique du 5 juin 1992, des Règles pour l'égalisation des chances des handicapés adoptées par l'Assemblée générale des Nations Unies en 1993, de la Recommandation de l'UNESCO concernant la condition des chercheurs scientifiques du 20 novembre 1974, de la Déclaration de l'UNESCO sur la race et les préjugés raciaux du 27 novembre 1978, de la Déclaration de l'UNESCO sur les responsabilités des générations présentes envers les générations futures du 12 novembre 1997, de la Déclaration universelle de l'UNESCO sur la diversité culturelle du 2 novembre 2001, de la Convention n° 169 de l'OIT concernant les peuples indigènes et tribaux dans les pays indépendants du 27 juin 1989, du Traité international sur les ressources phytogénétiques pour l'alimentation et l'agriculture adopté par la Conférence de la FAO le 3 novembre 2001 et entré en vigueur le 29 juin 2004, de l'Accord relatif aux aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC) annexé à l'Accord de Marrakech instituant l'Organisation mondiale du commerce, entré en vigueur le 1er janvier 1995, de la Déclaration

de Doha sur l'Accord sur les ADPIC et la santé publique du 14 novembre 2001 et des autres instruments internationaux pertinents adoptés par l'Organisation des Nations Unies et les institutions spécialisées du système des Nations Unies, en particulier l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS),

Prenant également note des instruments internationaux et régionaux dans le domaine de la bioéthique, notamment la Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine du Conseil de l'Europe, adoptée en 1997 et entrée en vigueur en 1999, avec ses Protocoles additionnels, ainsi que des législations et réglementations nationales dans le domaine de la bioéthique et des codes de conduite, principes directeurs et autres textes internationaux et régionaux dans le domaine de la bioéthique, tels que la Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale sur les principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, adoptée en 1964 et amendée en 1975, 1983, 1989, 1996 et 2000, et les Principes directeurs internationaux d'éthique de la recherche biomédicale concernant les sujets humains adoptés par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales en 1982 et amendés en 1993 et 2002,

Reconnaissant que la présente Déclaration doit être comprise d'une manière compatible avec le droit interne et international en conformité avec le droit des droits de l'homme,

Rappelant l'Acte constitutif de l'UNESCO adopté le 16 novembre 1945,

Considérant que l'UNESCO a son rôle à jouer dans la mise en évidence de principes universels fondés sur des valeurs éthiques communes afin de guider le développement scientifique et technologique ainsi que les transformations sociales, en vue de recenser les défis qui se font jour dans le domaine de la science et de la technologie en tenant compte de la responsabilité des générations présentes envers les générations futures, et qu'il faudrait traiter les questions de bioéthique, qui ont nécessairement une dimension internationale, dans leur ensemble, en se nourrissant des principes déjà énoncés dans la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme et la Déclaration internationale sur les données génétiques humaines, et en tenant compte non seulement du contexte scientifique actuel mais aussi des perspectives à venir,

Consciente que les êtres humains font partie intégrante de la biosphère et qu'ils ont un rôle important à jouer en se protégeant les uns les autres et en protégeant les autres formes de vie, en particulier les animaux,

Reconnaissant que, fondés sur la liberté de la science et de la recherche, les progrès des sciences et des technologies ont été, et peuvent être, à l'origine de grands bienfaits pour l'humanité, notamment en augmentant l'espérance de vie et en améliorant la qualité de la vie, et soulignant que ces progrès devraient toujours tendre à promouvoir le bien-être des individus, des familles, des groupes ou communautés et de l'humanité dans son ensemble, dans la reconnaissance de la dignité de la personne humaine et dans le respect universel et effectif des droits de l'homme et des libertés fondamentales,

Reconnaissant que la santé ne dépend pas uniquement des progrès de la recherche scientifique et technologique, mais également de facteurs psychosociaux et culturels,

Reconnaissant aussi que les décisions portant sur les questions éthiques que posent la médecine, les sciences de la vie et les technologies qui leur sont associées peuvent avoir un impact sur les individus, les familles, les groupes ou communautés et sur l'humanité tout entière,

Ayant à l'esprit que la diversité culturelle, source d'échanges, d'innovation et de créativité, est nécessaire à l'humanité et, en ce sens, constitue le patrimoine commun de l'humanité, mais soulignant qu'elle ne peut être invoquée aux dépens des droits de l'homme et des libertés fondamentales,

Ayant également à l'esprit que l'identité de la personne a des dimensions biologiques, psychologiques, sociales, culturelles et spirituelles,

Reconnaissant que des comportements scientifiques et technologiques contraires à l'éthique ont eu un impact particulier sur des communautés autochtones et locales,

Convaincue que la sensibilité morale et la réflexion éthique devraient faire partie intégrante du processus de développement scientifique et technologique et que la bioéthique devrait jouer un rôle capital dans les choix qu'il convient de faire, face aux problèmes qu'entraîne ce développement,

Considérant qu'il est souhaitable de développer de nouvelles approches de la responsabilité sociale pour faire en sorte que le progrès scientifique et technologique aille dans le sens de la justice, de l'équité et de l'intérêt de l'humanité,

Reconnaissant qu'un moyen important de prendre la mesure des réalités sociales et de parvenir à l'équité est de prêter attention à la situation des femmes,

Soulignant la nécessité de renforcer la coopération internationale dans le domaine de la bioéthique, en tenant particulièrement compte des besoins spécifiques des pays en développement, des communautés autochtones et des populations vulnérables,

Considérant que tous les êtres humains, sans distinction, devraient bénéficier des mêmes normes éthiques élevées dans le domaine de la médecine et de la recherche en sciences de la vie,

Proclame les principes qui suivent et *adopte* la présente Déclaration.

Dispositions générales

Article premier – Portée

1. La présente Déclaration traite des questions d'éthique posées par la médecine, les sciences de la vie et les technologies qui leur sont associées, appliquées aux êtres humains, en tenant compte de leurs dimensions sociale, juridique et environnementale.

2. La présente Déclaration s'adresse aux États. Elle permet aussi, dans la mesure appropriée et pertinente, de guider les décisions ou pratiques des individus, des groupes, des communautés, des institutions et des sociétés, publiques et privées.

Article 2 – Objectifs

La présente Déclaration a pour objectifs :

- (a) d'offrir un cadre universel de principes et de procédures pour guider les États dans la formulation de leur législation, de leurs politiques ou d'autres instruments en matière de bioéthique ;
- (b) de guider les actions des individus, des groupes, des communautés, des institutions et des sociétés, publiques et privées ;
- (c) de contribuer au respect de la dignité humaine et de protéger les droits de l'homme, en assurant le respect de la vie des êtres humains, et les libertés fondamentales, d'une manière compatible avec le droit international des droits de l'homme ;
- (d) de reconnaître l'importance de la liberté de la recherche scientifique et des bienfaits découlant des progrès des sciences et des technologies, tout en insistant sur la nécessité pour cette recherche et ces progrès de s'inscrire dans le cadre des principes éthiques énoncés dans la présente Déclaration et de respecter la dignité humaine, les droits de l'homme et les libertés fondamentales ;
- (e) d'encourager un dialogue pluridisciplinaire et pluraliste sur les questions de bioéthique entre toutes les parties intéressées et au sein de la société dans son ensemble ;
- (f) de promouvoir un accès équitable aux progrès de la médecine, des sciences et des technologies, ainsi que la plus large circulation possible et un partage rapide des connaissances concernant ces progrès et le partage des bienfaits qui en découlent, en accordant une attention particulière aux besoins des pays en développement ;
- (g) de sauvegarder et défendre les intérêts des générations présentes et futures ;
- (h) de souligner l'importance de la biodiversité et de sa préservation en tant que préoccupation commune à l'humanité.

Principes

À l'intérieur du champ d'application de la présente Déclaration, les principes ci-après doivent être respectés par ceux à qui elle s'adresse, dans les décisions qu'ils prennent ou dans les pratiques qu'ils mettent en œuvre.

Article 3 - Dignité humaine et droits de l'homme

1. La dignité humaine, les droits de l'homme et les libertés fondamentales doivent être pleinement respectés.
2. Les intérêts et le bien-être de l'individu devraient l'emporter sur le seul intérêt de la science ou de la société.

Article 4 - Effets bénéfiques et effets nocifs

Dans l'application et l'avancement des connaissances scientifiques, de la pratique médicale et des technologies qui leur sont associées, les effets bénéfiques directs et indirects pour les patients, les participants à des recherches et les autres individus concernés, devraient être maximisés et tout effet nocif susceptible d'affecter ces individus devrait être réduit au minimum.

Article 5 - Autonomie et responsabilité individuelle

L'autonomie des personnes pour ce qui est de prendre des décisions, tout en assumant la responsabilité et en respectant l'autonomie d'autrui, doit être respectée. Pour les personnes incapables d'exercer leur autonomie, des mesures particulières doivent être prises pour protéger leurs droits et intérêts.

Article 6 – Consentement

1. Toute intervention médicale de caractère préventif, diagnostique ou thérapeutique ne doit être mise en œuvre qu'avec le consentement préalable, libre et éclairé de la personne concernée, fondé sur des informations suffisantes. Le cas échéant, le consentement devrait être exprès et la personne concernée peut le retirer à tout moment et pour toute raison sans qu'il en résulte pour elle aucun désavantage ni préjudice.

2. Des recherches scientifiques ne devraient être menées qu'avec le consentement préalable, libre, exprès et éclairé de la personne concernée. L'information devrait être suffisante, fournie sous une forme compréhensible et indiquer les modalités de retrait du consentement. La personne concernée peut retirer son consentement à tout moment et pour toute raison sans qu'il en résulte pour elle aucun désavantage ni préjudice. Des exceptions à ce principe devraient n'être faites qu'en accord avec les normes éthiques et juridiques adoptées par les États et être compatibles avec les principes et dispositions énoncés dans la présente Déclaration, en particulier à l'article 27, et avec le droit international des droits de l'homme.

3. Dans les cas pertinents de recherches menées sur un groupe de personnes ou une communauté, l'accord des représentants légaux du groupe ou de la communauté concerné peut devoir aussi être sollicité. En aucun cas, l'accord collectif ou le consentement d'un dirigeant de la communauté ou d'une autre autorité ne devrait se substituer au consentement éclairé de l'individu.

Article 7 - Personnes incapables d'exprimer leur consentement

En conformité avec le droit interne, une protection spéciale doit être accordée aux personnes qui sont incapables d'exprimer leur consentement :

(a) l'autorisation d'une recherche ou d'une pratique médicale devrait être obtenue conformément à l'intérêt supérieur de la personne concernée et au droit interne. Cependant, la personne concernée devrait être associée dans toute la mesure du possible au processus de décision conduisant au consentement ainsi qu'à celui conduisant à son retrait ;

(b) une recherche ne devrait être menée qu'au bénéfice direct de la santé de la personne concernée, sous réserve des autorisations et des mesures de protection prescrites par la loi et si

il n'y a pas d'autre option de recherche d'efficacité comparable faisant appel à des participants capables d'exprimer leur consentement. Une recherche ne permettant pas d'escompter un bénéfice direct pour la santé ne devrait être entreprise qu'à titre exceptionnel, avec la plus grande retenue, en veillant à n'exposer la personne qu'à un risque et une contrainte minimums et si cette recherche est effectuée dans l'intérêt de la santé d'autres personnes appartenant à la même catégorie, et sous réserve qu'elle se fasse dans les conditions prévues par la loi et soit compatible avec la protection des droits individuels de la personne concernée. Le refus de ces personnes de participer à la recherche devrait être respecté.

Article 8 - Respect de la vulnérabilité humaine et de l'intégrité personnelle

Dans l'application et l'avancement des connaissances scientifiques, de la pratique médicale et des technologies qui leur sont associées, la vulnérabilité humaine devrait être prise en compte. Les individus et les groupes particulièrement vulnérables devraient être protégés et l'intégrité personnelle des individus concernés devrait être respectée.

Article 9 - Vie privée et confidentialité

La vie privée des personnes concernées et la confidentialité des informations les touchant personnellement devraient être respectées. Dans toute la mesure du possible, ces informations ne devraient pas être utilisées ou diffusées à des fins autres que celles pour lesquelles elles ont été collectées ou pour lesquelles un consentement a été donné, en conformité avec le droit international, et notamment avec le droit international des droits de l'homme.

Article 10 - Égalité, justice et équité

L'égalité fondamentale de tous les êtres humains en dignité et en droit doit être respectée de manière à ce qu'ils soient traités de façon juste et équitable.

Article 11 - Non-discrimination et non-stigmatisation

Aucun individu ou groupe ne devrait être soumis, en violation de la dignité humaine, des droits de l'homme et des libertés fondamentales, à une discrimination ou à une stigmatisation pour quelque motif que ce soit.

Article 12 - Respect de la diversité culturelle et du pluralisme

Il devrait être tenu dûment compte de l'importance de la diversité culturelle et du pluralisme. Toutefois, ces considérations ne doivent pas être invoquées pour porter atteinte à la dignité humaine, aux droits de l'homme et aux libertés fondamentales ou aux principes énoncés dans la présente Déclaration, ni pour en limiter la portée.

Article 13 - Solidarité et coopération

La solidarité entre les êtres humains ainsi que la coopération internationale à cette fin doivent être encouragées.

Article 14 - Responsabilité sociale et santé

1. La promotion de la santé et du développement social au bénéfice de leurs peuples est un

objectif fondamental des gouvernements que partagent tous les secteurs de la société.

2. Compte tenu du fait que la possession du meilleur état de santé qu'il est capable d'atteindre constitue l'un des droits fondamentaux de tout être humain, quelles que soient sa race, sa religion, ses opinions politiques ou sa condition économique ou sociale, le progrès des sciences et des technologies devrait favoriser :

(a) l'accès à des soins de santé de qualité et aux médicaments essentiels, notamment dans l'intérêt de la santé des femmes et des enfants, car la santé est essentielle à la vie même et doit être considérée comme un bien social et humain ;

(b) l'accès à une alimentation et à une eau adéquates ;

(c) l'amélioration des conditions de vie et de l'environnement ;

(d) l'élimination de la marginalisation et de l'exclusion fondées sur quelque motif que ce soit ;

(e) la réduction de la pauvreté et de l'analphabétisme.

Article 15 - Partage des bienfaits

1. Les bienfaits résultant de toute recherche scientifique et de ses applications devraient être partagés avec la société dans son ensemble ainsi qu'au sein de la communauté internationale, en particulier avec les pays en développement. Aux fins de donner effet à ce principe, ces bienfaits peuvent prendre les formes suivantes :

(a) assistance spéciale et durable et expression de reconnaissance aux personnes et groupes ayant participé à la recherche ;

(b) accès à des soins de santé de qualité ;

(c) fourniture de nouveaux produits et moyens thérapeutiques ou diagnostiques, issus de la recherche ;

(d) soutien aux services de santé ;

(e) accès aux connaissances scientifiques et technologiques ;

(f) installations et services destinés à renforcer les capacités de recherche ;

(g) autres formes de bienfaits compatibles avec les principes énoncés dans la présente Déclaration.

2. Les bienfaits ne devraient pas constituer des incitations inappropriées à participer à la recherche.

Article 16 - Protection des générations futures

L'incidence des sciences de la vie sur les générations futures, y compris sur leur constitution

génétique, devrait être dûment prise en considération.

Article 17 - Protection de l'environnement, de la biosphère et de la biodiversité

Il convient de prendre dûment en considération l'interaction entre les êtres humains et les autres formes de vie, de même que l'importance d'un accès approprié aux ressources biologiques et génétiques et d'une utilisation appropriée de ces ressources, le respect des savoirs traditionnels, ainsi que le rôle des êtres humains dans la protection de l'environnement, de la biosphère et de la biodiversité.

Application des principes

Article 18 - Prise de décisions et traitement des questions de bioéthique

1. Le professionnalisme, l'honnêteté, l'intégrité et la transparence dans la prise de décisions devraient être encouragés, en particulier la déclaration de tout conflit d'intérêts et un partage approprié des connaissances. Tout devrait être fait pour utiliser les meilleures connaissances scientifiques et méthodologies disponibles en vue du traitement et de l'examen périodique des questions de bioéthique.
2. Un dialogue devrait être engagé de manière régulière entre les personnes et les professionnels concernés ainsi que la société dans son ensemble.
3. Des possibilités de débat public pluraliste et éclairé, permettant l'expression de toutes les opinions pertinentes, devraient être favorisées.

Article 19 - Comités d'éthique

Des comités d'éthique indépendants, pluridisciplinaires et pluralistes devraient être mis en place, encouragés et soutenus, au niveau approprié, pour :

- (a) évaluer les problèmes éthiques, juridiques, scientifiques et sociaux pertinents relatifs aux projets de recherche concernant des êtres humains ;
- (b) fournir des avis sur les problèmes éthiques qui se posent dans des contextes cliniques ;
- (c) évaluer les progrès scientifiques et technologiques, formuler des recommandations et contribuer à l'élaboration de principes directeurs sur les questions relevant de la présente Déclaration ;
- (d) favoriser le débat, l'éducation ainsi que la sensibilisation et la mobilisation du public en matière de bioéthique.

Article 20 - Évaluation et gestion des risques

Il conviendrait de promouvoir une gestion appropriée et une évaluation adéquate des risques relatifs à la médecine, aux sciences de la vie et aux technologies qui leur sont associées.

Article 21 - Pratiques transnationales

1. Les États, les institutions publiques et privées et les professionnels associés aux activités transnationales devraient s'employer à faire en sorte que toute activité relevant de la présente Déclaration, entreprise, financée ou menée d'une autre façon, en totalité ou en partie, dans différents États, soit compatible avec les principes énoncés dans la présente Déclaration.

2. Lorsqu'une activité de recherche est entreprise ou menée d'une autre façon dans un ou plusieurs États (État(s) hôte(s)) et financée par des ressources provenant d'un autre État, cette activité de recherche devrait faire l'objet d'un examen éthique d'un niveau approprié dans l'État hôte et dans l'État dans lequel la source de financement est située. Cet examen devrait être fondé sur des normes éthiques et juridiques compatibles avec les principes énoncés dans la présente Déclaration.

3. La recherche transnationale en matière de santé devrait répondre aux besoins des pays hôtes et il faudrait reconnaître qu'il importe que la recherche contribue à soulager les problèmes de santé urgents dans le monde.

4. Lors de la négociation d'un accord de recherche, les conditions de la collaboration et l'accord sur les bienfaits de la recherche devraient être établis avec une participation égale des parties à la négociation.

5. Les États devraient prendre des mesures appropriées, aux niveaux tant national qu'international, pour combattre le bioterrorisme et le trafic illicite d'organes, de tissus, d'échantillons et de ressources et matériels génétiques.

Promotion de la Déclaration

Article 22 - Rôle des États

1. Les États devraient prendre toutes les mesures appropriées - législatives, administratives ou autres - pour donner effet aux principes énoncés dans la présente Déclaration, en conformité avec le droit international des droits de l'homme. Ces mesures devraient être soutenues par une action dans les domaines de l'éducation, de la formation et de l'information du public.

2. Les États devraient encourager la mise en place de comités d'éthique indépendants, pluridisciplinaires et pluralistes, comme stipulé à l'article 19.

Article 23 - Éducation, formation et information en matière de bioéthique

1. Afin de promouvoir les principes énoncés dans la présente Déclaration et d'assurer une meilleure compréhension des enjeux éthiques liés aux progrès des sciences et des technologies, en particulier chez les jeunes, les États devraient s'efforcer de favoriser l'éducation et la formation en matière de bioéthique à tous les niveaux, et d'encourager les programmes d'information et de diffusion des connaissances concernant la bioéthique.

2. Les États devraient encourager les organisations intergouvernementales internationales et régionales ainsi que les organisations non gouvernementales internationales, régionales et nationales à participer à cette démarche.

Article 24 - Coopération internationale

1. Les États devraient favoriser la diffusion internationale de l'information scientifique et encourager la libre circulation et le partage des connaissances scientifiques et technologiques.
2. Dans le cadre de la coopération internationale, les États devraient promouvoir la coopération culturelle et scientifique et conclure des accords bilatéraux et multilatéraux qui permettent aux pays en développement de renforcer leur capacité de participer à la création et à l'échange des connaissances scientifiques, des savoir-faire correspondants et de leurs bienfaits.
3. Les États devraient respecter et promouvoir la solidarité entre eux ainsi qu'avec et entre les individus, les familles, les groupes et communautés, en particulier avec ceux que leur maladie ou handicap, ou d'autres facteurs personnels, sociaux ou environnementaux, rendent vulnérables et ceux dont les ressources sont les plus limitées.

Article 25 - Activités de suivi de l'UNESCO

1. L'UNESCO promeut et diffuse les principes énoncés dans la présente Déclaration. Pour ce faire, elle devrait demander l'aide et l'assistance du Comité intergouvernemental de bioéthique (CIGB) et du Comité international de bioéthique (CIB).
2. L'UNESCO réaffirme sa volonté de traiter des questions de bioéthique et de promouvoir la coopération entre le CIGB et le CIB.

Dispositions finales

Article 26 - Interdépendance et complémentarité des principes

La présente Déclaration doit être comprise comme un tout et les principes doivent être compris comme complémentaires et interdépendants. Chaque principe doit être considéré dans le contexte des autres, dans la mesure qui est appropriée et pertinente selon les circonstances.

Article 27 - Limites à l'application des principes

Si l'application des principes énoncés dans la présente Déclaration doit être limitée, ce devrait être par la loi, y compris les textes législatifs qui concernent la sécurité publique, l'enquête, la détection et les poursuites en cas de délit pénal, la protection de la santé publique ou la protection des droits et libertés d'autrui. Toute loi de ce type doit être compatible avec le droit international des droits de l'homme.

Article 28 - Exclusion des actes contraires aux droits de l'homme, aux libertés fondamentales et à la dignité humaine

Aucune disposition de la présente Déclaration ne peut être interprétée comme susceptible d'être invoquée de quelque façon par un État, un groupe ou un individu pour se livrer à une activité ou accomplir un acte à des fins contraires aux droits de l'homme, aux libertés fondamentales et à la dignité humaine

Annexe2 : CODE DE DEONTOLOGIE MEDICALE ALGERIEN

TITRE I

REGLES DE DEONTOLOGIE MEDICALE

Chapitre 2

Règles de déontologie des médecins et des chirurgiens dentistes

Paragraphe 1

Devoirs généraux

Article 6 : Le médecin et le chirurgien dentiste sont au service de l'individu et de la santé publique. Ils exercent leur mission dans le respect de la vie et de la personne humaine.

Article 7 : La vocation du médecin et du chirurgien dentiste consiste à défendre la santé physique et mentale de l'homme et à soulager la souffrance dans le respect de la vie et de la dignité de la personne humaine sans discrimination de sexe, d'âge, de race, de religion, de nationalité, de condition sociale, d'idéologie politique ou toute autre raison, en tant de paix comme en temps de guerre.

Paragraphe 2

LE SECRET PROFESSIONNEL

Article 36 : Le secret professionnel, institué dans l'intérêt du malade et de la collectivité, s'impose à tout médecin et chirurgien dentiste sauf lorsque la loi en dispose autrement.

Article 37 : Le secret professionnel couvre tout ce que le médecin, chirurgien dentiste a vu, entendu, compris ou lui a été confié dans l'exercice de sa profession.

Article 38 : Le médecin, le chirurgien dentiste veillera à faire respecter par les auxiliaires, les impératifs du secret professionnel.

Article 39 : Le médecin, le chirurgien dentiste doit veiller à la protection contre toute indiscretion des fiches cliniques et documents qu'il détient concernant ses malades.

Article 40 : Quand le médecin, le chirurgien dentiste se sert de ses dossiers médicaux pour des publications scientifiques, il doit veiller à ce que l'identification du malade ne soit pas possible.

Paragraphe 3

DEVOIRS ENVERS LE MALADE

Article 43 : Le médecin, le chirurgien dentiste doit d'efforcer d'éclairer son malade par une information intelligible et loyale sur les raisons de tout acte médical.

Article 45 : Dès lors, qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin, le chirurgien dentiste s'engage à assurer à ses malades, des soins consciencieux, dévoués, conformes aux données récentes de la science et de faire appel, s'il y a lieu, à l'aide de confrères compétents et qualifiés.

Article 46 : Le médecin, le chirurgien dentiste ne doit jamais se départir d'une attitude correcte et attentive. Il doit respecter la dignité du malade.

Article 53 : Le médecin, le chirurgien dentiste doit être le défenseur de l'enfant malade lorsqu'il estime que l'intérêt de la santé de celui-ci est mal compris ou mal perçu par l'entourage.

Annexe3 : Islamic Code of Medical Ethics

First International Conference on Islamic Medicine held in Kuwait at the onset of the Fifteenth Hijri Century (6-10 Rabie A wal 1401: 12-16 January 1981).

Doctor - Patient relationship

For the sake of the patient the Doctor was and not the other way round. Health is the goal and medical care is the means the "patient" is master and the "Doctor" is at his service. As the Prophet says "The strongest should follow the pace of the weakest for he is the one to be considered in deciding the pace of travel. Rules, schedules, time-tables and services should be so manipulated as to revolve around the patient and comply with his welfare and comfort as the top and overriding priority other considerations coming next.

That top-priority status is conferred on the patient because and as long as he is a patient no matter who he is or what he is, a patient is in the sanctuary of his illness and not of his social eminence, authority or personal relations. The way a Doctor deals with his various patients is a perfect portrayal of his personal integrity.

The sphere of a Doctor's charity, nicety, tolerance and patience should be large enough to encompass the patient's relatives, friends and those who care for or worry about him but without of course compromising the dictates of "Professional Secrecy" Health is a basic human necessity and is not a matter of luxury. It follows that the Medical Profession is unique in that the client is not denied the service even if he cannot afford the fee. Medical legislature should ensure medical help to all needy of it, by issuing and executing the necessary laws and regulations.

In Private Practice the Doctor's fees are his lawful right and his earnings are legitimate. and his conscience is his censor, aware that God's eye is ever watching.

If medical necessity or emergency, however, puts a needy person under his care, it should be the Doctor's duty to be considerate and kind, and avoid his fees if any being a further burden atop of the ailment. For as you give the poor it is God you are giving and alms giving is not only due on material possessions but on knowledge and skills too. The Medical Profession is fundamentally the vocation to help Man under stress and not to exploit his need.

Fully entitled to make a decent living and earn a clean income a Doctor shall always honour the high standards of his profession and hold it in the highest regard, never prescribing to activities of propaganda, receiving a commission or cutting earnings or similar misdoings.

Professionnel secrecy

Keeping other persons' secrets is decreed on all the Faithful ... the more so if these were Doctors, for people willfully disclose their secrets and feelings to their doctors, confident of the time old heritage of Professional Secrecy, that the medical profession embraced since the dawn of history. The Prophet (peace be upon Him) described the three signs of the hypocrite

as: *"He lies when he speaks, he breaks his promise and he betrays when confided in"*. The Doctor shall put the seal of confidentiality on all information acquired by him through sight, hearing or deduction. Islamic spirit also requires that the items of the Law should stress the right of the patient to protect his secrets that he confides to his Doctor. A breach thereof would be detrimental to the practice of medicine beside precluding several categories of patients from seeking medical help.

Responsibility and Liability

The Practice of Medicine is lawful only to persons suitably educated, trained and qualified, fulfilling the criteria spelt out in the Law. A clear guidance is the Prophet's tradition: *"Who-so-ever treats people without knowledge of medicine, becomes liable"*.

With the availability of medical specialization, problem cases shall be referred to the relevant specialist. *"Each one is better suited to cope with what he was meant for"*.

In managing a medical case the Doctor shall do what he can to the best of his ability. If he does, without negligence, taking the measures and precautions expected from his equals then he is not to blame or punish even if the results were not satisfactory.

The Doctor is the patient's agent on his body. The acceptance by the patient of a Doctor to treat him is considered an acceptance of any line of treatment the Doctor prescribes.

If treatment entails surgical interference the initial acceptance referred to should be documented in writing, for the sake of protecting the Doctor against possible eventualities. If the patient declines or refuses the Doctor's prescribed plan of treatment, this refusal should also be documented by writing, witnesses, or patient's signature as the situation warrants or permits.

When fear is the obstacle preventing the patient from consent, the Doctor may help his patient with a medicine such as a tranquilliser to free his patient from fear but without abolishing or suppressing his consciousness, so that the patient is able to make his choice in calmness and tranquillity. By far the best method to achieve this is the poise of the Doctor himself and his personality, kindness, patience and the proper use of the spoken word.

In situations where urgent and immediate surgical or other interference is necessary to save life, the Doctor should go ahead according to the Islamic rule 'necessities override prohibitions'. His position shall be safe and secure whatever the result achieved, on condition that he has followed established medical methodology in a correct way. The "bad" inherent in not saving the patient outweighs the presumptive 'good' in leaving him to his self-destructive decision. The Islamic rule proclaims that "warding off" the 'bad' takes priority over bringing about the 'good'.

The Prophetic guidance is *"Help your brother when he is right and when he is wrong"*. When concurring with helping a brother if right but surprised at helping him when wrong, the Prophet answered his companions: *"Forbid him from being wrong. for this is the help he is in need of"*.

"In conclusion, the basic religious criteria protecting the Medical Practitioner / are 1) Recognized certification 2) Acceptance of the Doctor by his patient 3) Good faith on part of

the Doctor and sole aim of curing his patient 4) Absence of unacceptable fault as defined by medical by laws.

THE DOCTOR AND MODERN BIOMEDICAL ADVANCES

There is no censorship in Islam on scientific research, be it academic to reveal the signs of God in His creation, or applied aiming at the solution of a particular problem.

Freedom of scientific research shall not entail the subjugation of Man, telling him, harming him or subjecting him to definite or probable harm, with holding his therapeutic needs, defrauding him or exploiting his material need.

Freedom of scientific research shall not entail cruelty to animals, or their torture. Suitable protocols should be laid upon for the uncruel handling of experimental animals during experimentation.

The methodology of scientific research and the applications resultant thereof , shall not entail the commission of sin prohibited by Islam such as fornication, confounding of genealogy, deformity or tampering with the essence of the human personality, its freedom and eligibility to bear responsibility.

The Medical Profession has the right- and owes the duty of effective participation in the formulation and issuing of religious verdict concerning the lawfulness or otherwise of the unprecedented outcomes of current and future advances in biological science. The verdict should be reached in togetherness between Muslim specialists in jurisprudence and Muslim specialists in biosciences. Single-sided opinions have always suffered from lack of comprehension of technical or legal aspects.

The guiding rule in unprecedented matters falling under no extant text or law, is the Islamic dictum : "Wherever welfare is found, there exists the statute of God".

The individual patient is the collective responsibility of society, that has to ensure his health needs by any means inflicting no harm on others. This comprises the donation of body fluids or organs such as blood transfusion to the bleeding or a kidney transplant to the patient with bilateral irreparable renal damage. This is another 'Fardh Kifaya', a duty that donors fulfil on behalf of society. Apart from the technical procedure, the onus of public education falls on the medical Profession, which should also draw the procedural, organizational and technical regulations and the policy of priorities.

Organ donation shall never be the outcome of compulsion, family embarrassment, social or other pressure, or exploitation of financial need.

Donation shall not entail the exposure of the donor to harm.

The Medical Profession bears the greatest portion of responsibility for laying down the laws, rules and regulations organizing organ donation during life or after death by a statement in the donor's will or the consent of his family; as well as the establishment of tissue and organ banks for tissues amenable to storage. Cooperation with similar banks abroad is to be established on the basis of reciprocal aid.

"Umar ibnul -Khat tab, second Caliph, decreed that if a man living in a locality died of hunger being unable of self-sustenance, then the community should pay his moneyransom (fidiah) as if they had killed him. The similitude to people dying because of lack of blood transfusion or adonated kidney is very close.

Two traditions of the Prophet seem to be quite relevant in this respect. The one is: 'The faithful in their mutual love and compassion are like the body if one member complains of an ailment all other members will rally in response. The other tradition says, "The faithful to one another are like the blocks in a whole building they fortify one another".

God described the Faithful in the Qoran saying: "They give priority over themselves even though they are needy". This is even a step further than donating a kidney, for the donor can dispense with one kidney and live normally with the other as routinely ascertained medically prior to donation.

If the living are able to donate, then the dead are even more so: and no harm will afflict the cadaver if heart, kidneys, eyes or arteries are taken to be put to good use in a living person. This is indeed a charity and directly fulfils God's words: ' And who-so-ever saves a human life it is as though he has saved all mankind'. A word of caution, however, is necessary, Donation should be voluntary by free will or the dictatorships will confiscate people's organs thus violating two basic Islamic rights: the right of freedom and the right of ownership.

In the society of the Faithful donation should be in generous supply and should be the fruit of faith and love of God and His subjects. Other societies should not beat us to this noble goal".

Annexe4 : LA LOI SANITAIRE ALGERIENNE

LOI N° 85-05 DU 16 /02/85 - RELATIVE À LA PROTECTION ET A LA PROMOTION DE LA SANTE. LOI N° 90-17 DU 31 JUILLET 1990 MODIFIANT ET COMPLETANT LA LOI N° 85- 05 DU 16 FEVRIER 1985 RELATIVE A LA PROTECTION ET A LA PROMOTION DE LA SANTE, (N° JORA : 035 DU 15-08-1990).

loi n° 90-17 du 31 juillet 1990 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, (N° JORA : 035 du 15-08-1990)

Article 1er. - Les articles 164 et 165 de la loi n° 85-05 du 16 février 1985 susvisée sont modifiés comme suit:

Article. 164. « Le prélèvement de tissus et d'organes sur les personnes décédées aux fins de transplantation, ne peut se faire qu'après constatation médicale et légale du décès par la commission médicale visée à l'article 167 de la présente loi et selon des critères scientifiques définis par le ministre chargé de la santé publique.

Dans ce cas le prélèvement peut être effectué si, de son vivant, le défunt a exprimé son consentement. Si de son vivant, le défunt n'a pas exprimé sa volonté, le prélèvement ne peut être effectué qu'après l'accord de l'un des membres de sa famille, dans l'ordre de priorité suivant: père, mère, conjoint, enfant, frère ou sœur, ou le tuteur légal, si le défunt est sans famille.

Toutefois, le prélèvement de cornées, de reins peut être effectué sans l'accord visé à l'alinéa précédent, s'il n'est pas possible de prendre contact, à temps, avec la famille ou le représentant légal du défunt et que tout délai entrainerait la détérioration de l'organe à prélever, ou si l'urgence de l'état de santé du receveur de l'organe l'exige; cette urgence étant constatée par la commission médicale prévue à l'article 167 de la présente loi. »

Art. 165. « Il est interdit de procéder au prélèvement de tissus ou d'organes en vue d'une transplantation, si la personne de son vivant a exprimé par écrit une volonté contraire, ou si le prélèvement entrave l'autopsie médico-légale. Il est interdit de révéler l'identité du donneur au receveur et celle du receveur à la famille du donneur. Le médecin ayant constaté et certifié la mort du donneur ne doit pas faire partie de l'équipe qui effectue la transplantation. »

Article 2. - Le chapitre III du titre IV de la dite loi est, désormais, intitulé: "Ethique médicale." Il est ajouté à la fin de ce chapitre les articles suivants:

Art. 168/1. « Il est créé un conseil national de l'éthique des sciences de la santé, chargé d'orienter et d'émettre des avis et des recommandations sur le prélèvement de tissus ou d'organes et leur transplantation, l'expérimentation, ainsi que sur toute les méthodes thérapeutiques requises par le développement technique médical et la recherche scientifique, tout en veillant au respect de la vie de la personne humaine et à la protection de son intégrité corporelle et de sa dignité, et en tenant compte de l'opportunité de l'acte médical à pratiquer

ou de la valeur scientifique du projet d'essai ou d'expérimentation. La composition, l'organisation et le fonctionnement de ce conseil sont fixés par décret. »

Art. 168/2. « L'expérimentation sur l'être humain, dans le cadre de la recherche scientifique, doit impérativement respecter les principes moraux et scientifiques qui régissent l'exercice médical. Elle est subordonnée au consentement libre et éclairé du sujet ou, à défaut, de son représentant légal. Ce consentement est nécessaire à tout moment. »

Art. 168/3. « Les essais sans finalité thérapeutique sont soumis à l'avis préalable du conseil national de l'éthique des sciences de la santé, défini à l'article 168/1 ci-dessus. »

Art. 168/4. « Le consentement du sujet et l'avis du conseil national de l'éthique des sciences de la Santé ne dégagent pas le promoteur de l'essai de sa responsabilité civile. » 31

Article 3. - L'article 199 de la dite loi est modifié comme suit:

Art. 199. « Pour être autorisé à exercer, tout médecin, chirurgien dentiste ou pharmacien remplissant les conditions prévues aux articles 197 et 198 ci-dessus, doit s'inscrire auprès du conseil régional de l'ordre territorialement compétent, prévu par la présente loi et prononcer, devant ses pairs, membres de ce conseil, un serment fixé par voie réglementaire. »

Article 4. - L'article 206 de la présente loi est remplacé par les articles suivants:

Art. 206/1. « Le respect de la dignité du malade et la protection de sa personnalité sont garantis par le secret professionnel auquel est tenu l'ensemble des médecins, chirurgiens-dentistes et pharmaciens. »

Art. 206/2. « Sauf dérogation légale, l'obligation du secret professionnel est générale et absolue en l'absence d'autorisation du malade qui est libre, à son tour, de révéler tout ce qui concerne sa santé. Le secret couvre également la protection des dossiers médicaux, sauf en cas de mandat judiciaire de perquisition. »

Art. 206/3. « Les praticiens doivent dénoncer les sévices sur enfants mineurs et personnes privées de liberté dont ils ont eu connaissance à l'occasion de l'exercice de leur profession. »

Art. 206/4. « Le médecin, le chirurgien-dentiste ou le pharmacien, requis ou expert auprès de la justice, n'est pas lié par le secret professionnel à l'égard du juge pour ce qui concerne l'objet précis de sa mission. Dans son apport, ou lors de sa déposition à l'audience, il ne peut révéler que les constatations strictement relatives aux questions posées et doit taire tout ce qu'il a pu apprendre à l'occasion de sa mission, sous peine de se rendre coupable de violation du secret professionnel. »

Art. 206/5. « Le médecin, le chirurgien-dentiste ou le pharmacien requis pour témoigner devant la justice, ne doit pas révéler les faits concernés par le secret professionnel, sauf si le malade l'y autorise. » .

Annexe5 : Technique de caryotype sur sang totale

Matériel :

Incubateur pour culture cellulaire (étuve) 37°C

Hotte à flux laminaire vertical

Centrifugeuse à grande vitesse

Bain marie thermostat à 100°C

Réfrigérateurs à 4°C

Un congélateur à -20°C

Agitateur magnétique

Balance électrique

Vortex

Microscope optique

Ordinateur

Réactifs :

Réactifs de milieu de culture | : RPMI 1640

Streptomycine et Pénicilline (antibiotiques)

PHA A Phytohémagglutinine

Héparine de lithium

Colchicine à 10mg/l

KCl (Chlorure de potassium) à 0.075M

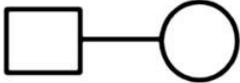
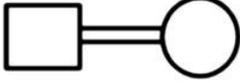
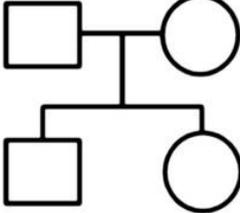
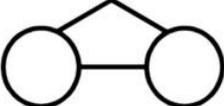
Ethanol (CH₃CH₂OH) à 100%

Acide acétique (CH₃-COOH) à 99-100% -

Eau distillée

Solution de Giemsa

Annexe 6 : interprétations des symboles des arbres généalogiques

Sexe masculin		Mariage, union	
Sexe féminin		Mariage consanguin	
Sexe non spécifié		Parents et enfants	
Sujets décédés	 	Jumeaux dizygotes	
Sujet de sexe masculin exprimant le caractère étudié		Jumeaux monozygotes	
Sujet de sexe féminin exprimant le caractère étudié			
Propositus de sexe masculin			
Propositus de sexe féminin			
Hétérozygote pour un caractère autosomal récessif			
Caractère récessif lié au sexe			

Résumé

L'information génétique est une donnée biologique associée à l'identité humaine et à l'unicité individuelle c'est la raison pour laquelle la génétique constitue un thème central de recherche et de réflexions en bioéthique.

Dans l'imaginaire collectif, la génétique humaine suscite une réaction ambivalente, un mélange d'espoirs et de craintes, ces inquiétudes en bioéthique sont souvent liées aux droits individuels et à la protection des valeurs fondamentales des sociétés.

Le développement de la génétique humaine et de la cytogénétique dans notre pays, la forte demande de caryotype de la part des praticiens, nous ont incités à entreprendre une recherche sur les implications éthiques de la cytogénétique dans notre pratique.

Comment informer le patient de la nature et des implications des tests génétiques ? Quelle est la valeur du consentement recueilli pour ces tests ? Comment se passe la communication des résultats au patient ?

Jusqu'où assurer la confidentialité d'un résultat génétique lorsque la famille entre en compte et peut bénéficier de ce résultat ? Nous avons abordé l'analyse des rapports entre la génétique, la médecine et l'éthique en portant une attention particulière aux savoirs de la génétique qui sont essentiellement des savoirs sur le risque et son impact .

Une première étape de la recherche a été consacrée à l'identification de l'ensemble des aberrations chromosomique dans notre population. (Revue de dossier 2000-2010).

La deuxième partie est relative aux problèmes éthiques auxquels nous nous sommes confrontés tout au long de notre pratique quotidienne de la cytogénétique.

Notre étude a consisté à une approche interrogative, reposant sur une conception de la bioéthique, un effort de problématisation analytique plutôt qu'une recherche de solution ou comme analyse critique.

Mots clés : bioéthique, caryotype, aberrations chromosomiques, information , conseil génétique

Summary

Genetic information is biological data associated with human identity and individual uniqueness, that's why genetics is a central theme of research in bioethics reflections

In the collective imagination, human genetics arouses an ambivalent reaction, a mixture of hopes and fears, these bioethical concerns are often related to individual rights and the protection of the fundamental values of societies.

The development of human genetics and cytogenetics in our country, the high demand for karyotyping from practitioners, encouraged to undertake research on the ethical implications of cytogenetics in our practice.

How to inform the patient of the nature and implications of genetic testing? What is the value of the consent obtained for these tests? How is the communication of results to the patient?

How far ensure the confidentiality of genetic result when family comes into account and can benefit from this?

We discussed the analysis of the relationship between genetics, medicine and ethics with particular attention to knowledge of genetics which are essentially knowledge on the risk and impact.

A first phase of the research was devoted to the identification of chromosomal aberrations in our population (2000-2010 File Review).

The second part is concerning the ethical problems we face throughout our daily practice of cytogenetics. Our study consisted of an interrogative approach based on a concept of bioethics, an analytical problematization effort rather than a search solution or as critical analysis.

Keywords: bioethics, karyotype, chromosomal aberrations, information, genetic consulting

Résumé

L'information génétique est une donnée biologique associée à l'identité humaine et à l'unicité individuelle c'est la raison pour laquelle la génétique constitue un thème central de recherche et de réflexions en bioéthique. Dans l'imaginaire collectif, la génétique humaine suscite une réaction ambivalente, un mélange d'espoirs et de craintes, ces inquiétudes en bioéthique sont souvent liées aux droits individuels et à la protection des valeurs fondamentales des sociétés. Le développement de la génétique humaine et de la cytogénétique dans notre pays, la forte demande de caryotype de la part des praticiens, nous ont incités à entreprendre une recherche sur les implications éthiques de la cytogénétique dans notre pratique. Comment informer le patient de la nature et des implications des tests génétiques ? Quelle est la valeur du consentement recueilli pour ces tests ? Comment se passe la communication des résultats au patient ? Jusqu'où assurer la confidentialité d'un résultat génétique lorsque la famille entre en compte et peut bénéficier de ce résultat ? Nous avons abordé l'analyse des rapports entre la génétique, la médecine et l'éthique en portant une attention particulière aux savoirs de la génétique qui sont essentiellement des savoirs sur le risque et son impact. Une première étape de la recherche a été consacrée à l'identification de l'ensemble des aberrations chromosomiques dans notre population. (Revue de dossier 2000-2010). La deuxième partie est relative aux problèmes éthiques auxquels nous nous sommes confrontés tout au long de notre pratique quotidienne de la cytogénétique. Notre étude a consisté à une approche interrogative, reposant sur une conception de la bioéthique, un effort de problématisation analytique plutôt qu'une recherche de solution ou comme analyse critique.

Mots clés :

Bioéthique; Caryotype; Aberrations Chromosomiques; Information; Conseil; Génétique; Autonomie; Vulnérabilité; Dignité Du Malade; Bienfaisance.