

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	i
LISTE DES TABLEAUX	vi
LISTE DES GRAPHES	vii
LISTE DES ABREVIATIONS	viii

I. INTRODUCTION	1
-----------------------	---

II. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1

TESTS GENETIQUES EN PEDIATRIE

1. Tests génétiques en pédiatrie	03
1.1. Tests génétiques en post natal	04
1.1.1. Diagnostic génétique en période post natale	05
1.1.1.1. Diagnostic par analyse des gènes (ADN)	05
1.1.1.2. Diagnostic par analyse des chromosomes (cytogénétique).....	06
1.1.1.2.1. Aneuploïdies autosomiques.....	06
1.1.1.2.2. Aneuploïdies des chromosomes sexuels	10
1.1.1.2.3. Aneuploïdies en mosaïque	12
1.1.1.2.4. Anomalies de la structure des chromosomes	12
1.2. Tests génétiques en anténatal	14
1.2.1. Diagnostic prénatal (DPN).....	14
1.2.2. Diagnostic préimplantatoire (DPI).....	17

CHAPITRE 2

DROITS DE L'ENFANT ET TESTS GENETIQUES : LES ENJEUX ÉTHIQUES INTERNATIONAUX

1. Encadrement international des droits de l'enfant: Principales références.....	20
1.1. Déclaration Universelle des Droits de l'Homme (1948)	20
1.2. Déclaration des Droits de l'Enfant (1959)	21
1.3. Convention Internationale des Droits de l'Enfant (CIDE) (1989)	21
1.4. Convention relative aux droits des personnes handicapées (CDAPH) (2006).....	22
2. Encadrement des tests génétiques	24
2.1. Au niveau mondial	24
2.1.1. Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme (1997).....	24
2.1.2. Déclaration internationale sur les données génétiques humaines (2003).....	25
2.2. Au niveau européen.....	26
2.2.1. 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 (1997)	26
2.2.2. Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales (2008).....	27

CHAPITRE 3

ÉTHIQUE, TESTS GÉNÉTIQUES ET SANTÉ DE L'ENFANT: LA SITUATION EN ALGÉRIE

1. Ethique médicale et Bioéthique.....	31
1.1. Ethique médicale.	31
1.2. Bioéthique	35
1.2.1. Projet de création de la chaire de bioéthique auprès de l'UNESCO	35
1.2.2. Organisation des premiers colloques internationaux de bioéthique.....	36
1.2.3. Formation en Bioéthique	37
1.3. Dispositif juridique actuel en matière d'éthique médicale et de bioéthique	37
2. Tests génétiques	40

2.1. Test de paternité	40
2.2. Empreintes génétiques	41
2.3. Plan National Cancer 2015-2019	44
3. Droits fondamentaux de l'enfant : Contexte national	45
4. Santé de l'enfant.....	46
4.1. Santé de l'enfant en période postnatale	48
4.2. Santé de l'enfant en période anténatale	50
4.2.1. Diagnostic prénatal.....	51
4.2.2. Diagnostic préimplantatoire	52
4.3. Enfants en situation d'handicap	54
4.3.1. Mesures destinées aux enfants handicapés.....	54
4.3.1.1. Droit à l'accès aux services intégrés de soins	57
4.3.1.2. Scolarisation des enfants vivant avec un handicap.	58
5. Instruments internationaux ratifiés par l'Algérie	59
5.1. Déclaration Universelle des Droits de l'Homme (1948).....	59
5.2. Convention internationale des Droits de l'Enfant (CIDE) (1992)	59
5.3. Convention relative aux droits des personnes handicapées (CDAPH) (2006).....	60

III. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Objectifs de l'étude	61
----------------------------	----

IV. POPULATION ET MÉTHODES PRATIQUES

1. Données de l'étude.....	62
2. Collecte des données	63
3. Saisie et analyse des données	63
4. Considérations éthiques.....	64
5. Techniques de l'étude : Isolation des chromosomes.....	67
6. Critères d'exclusion.....	73

V. RÉSULTATS

1. Aspects cytogénétiques et sociodémographiques de la population d'étude entre les années 2010 et 2014.	74
1.1. Aspects cytogénétiques	74
1.2. Aspects sociodémographiques	76
1.2.1. Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon le sexe	76
1.2.2. Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon la tranche d'âge	77
1.2.3. Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon le niveau socioéconomique parental	78
1.2.4. Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon le lieu de résidence (wilaya)	79
1.2.5. Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon la tranche d'âge maternel à la conception.....	80
1.2.6. Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon la tranche d'âge paternel à la conception.....	81
1.2.7. Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon la parité	82
2. Description des anomalies chromosomiques chez l'enfant entre les années 2000 et 2014	83
2.1. Anomalies de nombre des chromosomes	85
2.1.1. Anomalies de nombre des autosomes	85
2.1.1.1. Formes cytogénétiques dans les anomalies de nombre des autosomes.....	86
2.1.1.2. Représentation des caryotypes des anomalies de nombre des autosomes	88
2.1.1.3. Cas d'observations types dans les anomalies de nombre des autosomes.....	91
2.1.2. Anomalies de nombre des hétérosomes	93
2.1.2.1. Formes cytogénétiques dans les anomalies de nombre des hétérosomes.....	93
2.1.2.2. Représentation des caryotypes des anomalies de nombre des hétérosomes.	94
2.1.2.3. Cas d'observations types dans les anomalies de nombre des hétérosomes.....	98
2.2. Anomalies de structure des chromosomes	100
2.2.1. Formes cytogénétiques dans les anomalies de structure des chromosomes.....	101
2.2.2. Représentation des caryotypes des anomalies structure des chromosomes	103
2.2.3. Cas d'observations types dans les anomalies de structure des chromosomes.....	110
2. .3. Anomalies de nombre et de structure des chromosomes.....	114

2. 3.1. Caryotype d'un cas de chromosome marqueurs surnuméraire	114
---	-----

VI. DISCUSSION

Discussion	115
------------------	-----

Publication: Z. Boucif-Debab^{a*b}, YS Brachemi Meftah^{a,b}, A. Idder^a, T. Sahraoui^b, H. Messid Bouziane^c, FZ Elkebir^b. Réflexion éthique sur les aspects cytogénétiques et sociodémographiques de la trisomie 21 dans l'ouest algérien. *Éthique & Santé*. Elsevier Masson.15 (4), 225-232. (2018).

VII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion et Perspectives	133
----------------------------------	-----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

ANNEXE 1 : Fiche 1 : Caractéristiques sociodémographiques entre les années 2010 à 2014.

ANNEXE 2 : Fiche 2 : Anomalies chromosomiques chez l'enfant dans le cadre du diagnostic cytogénétique conventionnel post natal entre les années 2000 - 2014.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Caryotype d'un garçon présentant une trisomie 21.(http://www.spirit-science.fr/Index of humain. ADN-images).....	7
Figure 2 : Caryotype d'un garçon présentant la trisomie 18. (http://www.spirit-science.fr/Index of humain. ADN-images).....	8
Figure 3: Caryotype d'un garçon présentant la trisomie 13.(http://www.spirit-science.fr/Index of humain. ADN-images).....	9
Figure 4: Caryotype d'une jeune fille présentant un syndrome de Turner.(http://www.spirit-science.fr/Index of humain. ADN-images)	11
Figure 5: Caryotype d'un garçon présentant un syndrome de Klinefelter. (http://www.spirit-science.fr/Index of humain. ADN-images)	11
Figure 6: Caryotype d'une fille présentant un syndrome du cri du chat : la flèche indique l'absence d'une petite partie du bras court de l'un des chromosomes 5 homologues de la classe B. (http://www.spirit-science.fr/Index of humain. ADN-images).....	13
Figure 7: Extrait de 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 (1997). Génome humaine. (Articles 11, 12, 13 et 14).....	27
Figure 8: Extrait du Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales. Personnes n'ayant pas la capacité de consentir. (Article 10).....	28
Figure 9: Extrait du Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales. Programme de dépistage génétique à des fins médicales. (Article 19)	28
Figure 10: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 35.Création et installation du Conseil National de l'Ethique des Sciences de la Santé « CNESS » (Article 168/1)	32
Figure 11: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 22. Composition, organisation et fonctionnement du Conseil National de l'Ethique des Sciences de la Santé « CNESS » (Articles 1et 2)..	32
Figure 12 : Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 22. Composition du Conseil National de l'Ethique des Sciences de la Santé « CNESS ». (Article 3)	33

Figure 13 : Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 22. Organisation et fonctionnement du Conseil National de l’Ethique des Sciences de la Santé « CNESS ». (Articles 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 et 13).....	34
Figure 14: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Ethique médicale selon le droit algérien (Article 339)	38
Figure 15 : Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Conseil National de l’Ethique des Sciences de la Santé (Article 342)	38
Figure 16: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Bioéthique selon le droit algérien (Article 354).....	39
Figure 17: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 15. Filiation dans le droit algérien (Article 40).....	40
Figure 18: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 37. Dispositions générales relatives à l'utilisation de l'empreinte génétique dans les procédures judiciaires et l'identification des personnes. (Articles 1,2, 3, 4, 5, 6,7)	42
Figure 19: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 8. Mesures de protection maternelle et infantile. (Article 68).....	47
Figure 20: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Protection de la santé de la mère et de l’enfant. (Articles 69,70 et 71)	48
Figure 21: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Protection de la santé des adolescents. (Article 84).....	49
Figure 22: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Protection de la santé de la mère et de l’enfant. (Article 81)	49
Figure 23: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 8. Mesures de protection maternelle et infantile. (Article 69).....	50
Figure 24 : Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Protection de la santé de la mère et de l’enfant. (Article 73)	51
Figure 25: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Protection de la santé de la mère et de l’enfant. (Articles 75 et 76).....	52
Figure 26: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Dispositions relatives à l’assistance médicale à la procréation. (Article 375).....	53
Figure 27: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Dispositions pénales. (Article 436)	53

Figure 28: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Protection des personnes en difficulté. (Article 88).....	54
Figure 29: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Protection des personnes en difficulté. (Article 89).....	55
Figure 30: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 8. Mesures de protection des personnes en difficulté. (Articles 89, 90, 91, 92, 93,94).....	56
Figure 31: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 34. Protection et promotion des personnes handicapées. Dispositions générales. (Article3).....	57
Figure 32: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 44. Modalités d'ouverture de classes spéciales pour enfants handicapés au sein des établissements d'éducation et d'enseignement publics relevant du secteur de l'éducation nationale. (Articles 3et 4).....	58
Figure 33 : Carte des 9 wilayas de la région de l'ouest algérien et leur indicatif	62
Figure 34: Extrait du Code de déontologie médicale algérien. Secret professionnel. (Article 40).....	64
Figure 35: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Droits et obligations des patients. (Article 24)	65
Figure 36: Extrait de la Déclaration d'Helsinki d'Helsinki. Vie privée et confidentialité. (Article 24)	66
Figure 37. Culture cellulaire des lymphocytes sanguins périphériques : A. Ajout du milieu de culture (RPMI 1640). B. Stimulation de la croissance des lymphocytes par la PHA. C. Mise dans l'étuve à température de 37°C.....	67
Figure 38. Blocage des mitoses par la solution de colchicine.....	68
Figure 39. Choc hypotonique des préparations cellulaires par le KCL.....	68
Figure 40. Fixation des préparations cellulaires. A. Préparation de la solution de Carnoy. B. Cellules plongées dans le carnoy	69
Figure 41. Etalement des préparations cellulaires.....	69
Figure 42. Traitement des étalements sur lames par colorant nucléaire. A. Préparation de la solution de coloration « Giemsa ». B. Mise des lames dans la cuve remplie de Giemsa dilué	70
Figure 43. Observation microscopique d'une cellule en mitose avec coloration standard : Objectif (x100)	71
Figure 44. Types de chromosomes humains. (http://atlasgenetics.org/Educ/ Conseil Genet 30054 FS.html).....	72

Figure 45. Analyse des chromosomes. A. Observation au microscope <i>photonique</i> . B. Visualisation des chromosomes sur écran.....	73
Figure 46: Caryotype métaphasique (Banding G) d'un garçon atteint de trisomie 21 libre et homogène : 47, XY, +21	88
Figure 47: Caryotype métaphasique (Banding G) d'une fille présentant une trisomie 18 libre et homogène : 47, XX, +18	89
Figure 48 : Caryotype métaphasique (Banding G) d'un garçon présentant une trisomie 13 libre et homogène : 47, XY, +13	90
Figure 49: Cas n° 1 : Enfant présentant une trisomie 21 libre et homogène. (Photo prise avec l'aimable autorisation des parents).....	91
Figure 50 : Cas n° 2: Enfant atteint de trisomie 13 libre et homogène. A. Photo de face. B. Photo de profil gauche. C. Photo de la main droite. (Photos prises avec l'aimable autorisation des parents)	92
Figure 51 : Caryotype métaphasique (45,X) d'une petite fille turnérienne.	95
Figure 52 : Caryotype métaphasique (47,XXY) d'un petit garçon présentant le syndrome de Klinefelter.....	96
Figure 53 : Caryotype métaphasique (47, XYY) d'un enfant présentant un syndrome de Jacob	97
Figure 54: Cas n° 3 : Fille présentant un syndrome de Turner. (Photos prises avec l'aimable autorisation des parents).....	98
Figure 55 : Cas n° 4 : Enfant présentant le syndrome 49,XXXXY. (Photos prises avec l'aimable autorisation des parents).....	99
Figure 56: Caryotype métaphasique (46,XY,der(D;21)(q10;q10),+21) d'un enfant présentant une trisomie 21 par translocation robertsonienne	103
Figure 57: Caryotype métaphasique (46,XY,der(21;21)(q10;q10),+21) d'un enfant présentant une trisomie 21 par translocation	104
Figure 58: Caryotype métaphasique (46,X,del(Xp)) d'une fille turnérienne.....	105
Figure 59: Caryotype métaphasique (46,X,i(Xq)) d'une fille turnérienne.....	106
Figure 60 : Caryotype métaphasique (46,XY del (5p)) d'un garçon présentant le syndrome du cri du chat.....	107
Figure 61: Caryotype métaphasique (46, XX) d'un enfant de sexe indifférencié présentant une anomalie de développement sexuel (ADS)	108
Figure 62: Caryotype métaphasique (46, XY) d'un enfant de sexe indifférencié présentant une anomalie de développement sexuel (ADS)	109

Figure 63 : Cas n° 5 : Enfant présentant par translocation robertsonienne. A. Photo du visage. B. Photo du profil droit. C. Photo de la main droite. (Photos prises avec l’aimable autorisation des parents).....	110
Figure 64: Arbre généalogique du cas n° 5 avec les caryotypes des membres de la Famille A	111
Figure 65 : Cas n° 6 : Enfant présentant le syndrome du Cri du Chat. A. Photo du visage. B. Photo des mains. (Photos prises avec l’aimable autorisation des parents).....	112
Figure 66: Arbre généalogique du cas n° 6 avec les caryotypes des membres de la Famille B	113
Figure 67: Caryotype métaphasique (47,XX,+mar) d’un enfant présentant un syndrome dysmorphique et un retard mental	113
Figure 68: Extrait de la déclaration internationale sur les données génétiques humaines de 2003. Conseil génétique. (Article 11)	118
Figure 69: Extrait du Code de Déontologie Médicale 1992. Devoirs envers le malade. (Article 43)	118
Figure 70: Extrait de la Déclaration Universelle sur le Génome Humain et les droits de l’homme. Confidentialité des données génétiques. (Article 7)	123
Figure 71: Extrait du Code de Déontologie Médicale 1992. Le secret professionnel. (Articles 36, 37, 38).....	123
Figure 72: Extrait du Code pénal 2015. L’avortement. (Article 304).....	131
Figure 73: Extrait du Code pénal 2015. L’avortement. (Article 308).....	131

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon le sexe entre les années 2010 et 2014.....	76
Tableau II : Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon la tranche d'âge entre les années 2010 et 2014.....	77
Tableau III : Répartition des anomalies chromosomiques selon le niveau socioéconomique parental entre les années 2010 et 2014.....	78
Tableau IV : Répartition des anomalies chromosomiques selon le lieu de résidence (wilaya) entre les années 2010 et 2014.....	79
Tableau V : Répartition des anomalies chromosomiques selon l'âge maternel à la conception entre les années 2010 et 2014.....	80
Tableau VI : Répartition des anomalies chromosomiques selon l'âge paternel à la conception entre les années 2010 et 2014.....	81
Tableau VII : Répartition des anomalies chromosomiques selon la parité entre les années 2010 et 2014.....	82
Tableau VIII : Fréquences des formes cytogénétiques dans les pathologies autosomiques entre les années 2000 et 2014.....	87
Tableau IX : Fréquences des formes cytogénétiques dans les pathologies hétérosomiques entre les années 2000 et 2014	94
Tableau X: Fréquence des formes cytogénétiques des anomalies de structure des chromosomes entre les années 2000 et 2014	102

LISTE DES GRAPHES

Graphe 1: Distribution des enfants selon l'étude cytogénétique entre les années 2010 et 2014	74
Graphe 2: Répartition des anomalies chromosomiques dans la population étudiée entre les années 2010 et 2014	75
Graphe 3: Répartition des pathologies chromosomiques dans la population étudiée entre les années 2010 et 2014	75
Graphe 4: Répartition des patients selon l'âge entre les années 2000 et 2014	83
Graphe 5: Répartition des enfants selon l'étude cytogénétique entre les années 2000 et 2014	84
Graphe 6: Répartition des anomalies chromosomiques dans la population étudiée entre les années 2000 et 2014	84
Graphe 7: Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon le type d'anomalies de nombre entre les années 2000 et 2014	85
Graphe 8: Fréquences des anomalies de nombre des autosomes entre les années 2000 et 2014	86
Graphe 9: Fréquences des anomalies de nombre des hétérosomes entre les années 2000 et 2014	93
Graphe 10: Fréquence des anomalies de structure des chromosomes entre les années 2000 et 2014	100

LISTE DES ABREVIATIONS

C : *Degré Celsius*

ADN : Acide Désoxy Ribonucléique.

ADNlc : ADN libre circulant.

AMM : Association Médicale Mondiale.

ARN : Acide Ribonucléique.

Art : Article.

BRCA1 : Breast cancer 1

BRCA2 : Breast cancer 2

C : *Carbone*

CDAPH : Convention relative aux droits des personnes handicapées.

CIDE : Convention Internationale des Droits de l'Enfant.

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

DAN : Dépistage anténatal.

DPI : Diagnostic préimplantatoire.

DPN : Diagnostic prénatal.

DUP : Disomie uniparentale.

E.H.S : Etablissement Hospitalier Spécialisé.

FISH : Hybridation fluorescente in situ.

FIV : Fécondation *in vitro*.

H : *Hydrogène*

HAS : Haute Autorité de la Santé.

HCG : Hormone choriogonadotrope.

HGC : Human Genetics Commission.

IBM SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

IMG : Interruption médicale de grossesse.

ISCN : International System for human Cytogenetic Nomenclature).

ISCN : International System for human Cytogenetic Nomenclature.

KCl : Chlorure de potassium

L.G.M.O : Laboratoire de recherche en génétique médicale appliquée à l'ophtalmologie.

MFIU : Mort fœtale *in utéro*.

N° : Numéro.

NSC : National Screening Committee.

O : Oxygène

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ONU : Organisation des Nations Unies.

PCR : Polymerase Chain Reaction

PHA : Phytohémagglutinine.

PMA : Procréation médicalement assistée

RPMI : Roswell Park Memorial Institute.

T.13 : Trisomie 13.

T.18 : Trisomie 18.

T.21 : Trisomie 21.

UNESCO : Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture.

UNICEF : United Nations International Children's Emergency Fund.



I. INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Les anomalies chromosomiques sont tout changement dans le nombre ou la structure des chromosomes (**Lejeune *et al.*, 1959**). Elles sont responsables d'une large proportion de maladies génétiques affectant approximativement une naissance vivante sur 150 (**Jorde Lynn *et al.*, 2004**). Elles sont diagnostiquées grâce aux études cytogénétiques qui permettent d'associer un certain nombre d'états pathologiques à une modification du caryotype. Dans l'espèce humaine, les anomalies chromosomiques constituent la principale cause des échecs de fécondation (**Pellestor, 2004**). Elles sont également la première cause connue à la fois d'avortement spontané (50% au cours du premier trimestre de la grossesse, et 20% pendant le deuxième trimestre) et de retard mental (**Jorde Lynn *et al.*, 2004**). Après la naissance, elles sont aussi la première cause connue d'handicap mental et physique (**Hook, 1985**).

Les pathologies chromosomiques chez l'enfant représentent un sujet sensible aussi bien pour les parents que pour les familles et nécessitent une approche attentive de la part des professionnels. Ces affections modifient non seulement le génotype mais également le phénotype et influencent la vie et la qualité de vie de chaque enfant. Les maladies chromosomiques sont très rares parmi les naissances vivantes, ce qui ne leur donne pas la priorité de santé publique dans les pays en développement, cependant ces pathologies existent et peuvent toucher n'importe quelle famille à n'importe quel moment, pour cela une prise en charge précoce et adaptée pourrait améliorer leur qualité de vie.

En Algérie, sur le plan de la recherche, les anomalies chromosomiques sont très peu étudiées (**Daoui *et al.*, 2008 ; Chellat *et al.*, 2008 ; Boucif-Debab, 2011**). L'étude du caryotype en période post natale demeure l'ultime examen permettant de confirmer un diagnostic et de proposer un conseil génétique fiable. Le diagnostic prénatal n'est toujours pas mis en place, notamment pour les prélèvements effectués sur le fœtus ou ses annexes (liquide amniotique, villosités choriales, sang fœtal). C'est dans ce but que nous avons entrepris d'étudier les anomalies chromosomiques chez l'enfant dans la population de l'ouest algérien.

Ce travail de thèse est né de l'expérience acquise par le laboratoire de recherche en génétique médicale appliquée à l'ophtalmologie, spécialisé en cytogénétique conventionnelle post natale de la clinique Hammou Boulélis d'Oran, E.H.S Ophtalmologie d'Oran et le laboratoire de biologie du développement et de la différenciation de l'Université Oran 1 Ahmed Benbella, Algérie.

Cette étude comporte une revue bibliographique et une étude pratique. La revue bibliographique est scindée en trois chapitres, le premier porte sur les tests génétiques en pratique pédiatrique, le deuxième sur les enjeux éthiques internationaux concernant les droits de l'enfant et les tests génétiques et le troisième chapitre est consacré à retracer la réglementation algérienne en matière d'éthique, de bioéthique, de tests génétiques et de santé de l'enfant. La partie pratique comprend les objectifs, la démarche méthodologique, les résultats, la discussion et la conclusion ainsi que les perspectives.

L'intérêt et l'absence de travaux dans ce domaine en Algérie nous ont motivé à entreprendre cette thèse pionnière dans notre pays. Cette thèse vise d'une part, à travers la réflexion éthique, à améliorer la prise en charge précoce et adaptée des enfants atteints et à aider les parents à réduire les risques de récurrence et d'autre part, à offrir une meilleure connaissance des pathologies chromosomiques dans cette population par la création d'une base de données destinée à la communauté nationale et internationale.

II. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1

TESTS GÉNÉTIQUES EN PÉDIATRIE

Les maladies génétiques sont habituellement regroupées en maladies monogéniques d'une part, la mucoviscidose entre autres et maladies chromosomiques de l'autre, comme la trisomie 21. Elles sont décrites comme étant des affections dont la présence d'un ou plusieurs gènes ou chromosomes défectueux entraînent l'apparition d'une pathologie (**Rapport du Secrétariat du conseil exécutif. OMS, 2005**). La richesse de la génétique en pédiatrie résulte des acquisitions des techniques de biologie moléculaire ainsi que des techniques chromosomiques, c'est-à-dire la capacité de visualiser les chromosomes humains. Ces dernières années, le nombre de maladies génétiques en pédiatrie pour lesquelles des tests ont été développés a augmenté et la spécificité des moyens techniques nécessaires pour leur réalisation ne permettent pas à un même laboratoire de génétique d'effectuer tous les types de tests (**Pagon *et al.*, 2001**).

1. Tests génétiques en pédiatrie

Les tests génétiques en **pratique pédiatrique** sont des outils **de diagnostic**. Ils concernent non seulement l'enfant né mais aussi l'enfant à naître. **Ils** sont définis comme l'étude des chromosomes, de l'ADN, de l'ARN ou des protéines. Ils permettent la détection d'anomalies susceptibles de provoquer une maladie génétique (**McConkie-Rosell et Spiridigliozzi, 2004**).

1.1. Tests génétiques en post natal

Les **tests génétiques** en période post natale sont effectués chez un nouveau-né, nourrisson, enfant ou adolescent. Ils ne sont pas considérés comme des examens biologiques communs car ils font appel à des technologies de type cytogénétique ou génétique moléculaire (**McConkie-Rosell et Spiridigliozzi, 2004**). En pratique pédiatrique, un test génétique doit toujours être réalisé dans le cadre d'une suspicion clinique et nécessite une indication claire. Les résultats sont interprétés en tenant compte des informations anamnestiques et cliniques ainsi que des résultats des analyses de laboratoire. Ces étapes exigent des connaissances et de l'expérience (**Munnich, 2014**).

Le test génétique apporte des bénéfices à l'enfant et à sa famille. Tout d'abord, il permet d'obtenir une certitude diagnostique qui évite le doute et l'errance des parents et les résultats obtenus permettent de mettre fin à l'errance diagnostique, ils sont alors associés à des examens complémentaires. Cette recherche s'intègre alors dans le bilan d'exploration de la maladie. Le résultat de l'examen génétique, avec sa caution scientifique, est considéré comme plus fiable qu'une impression clinique (**Malzac, 2002**).

Devant la manifestation clinique d'un problème de développement qui n'avait pas été anticipé lors de la grossesse, il est important de pouvoir identifier la ou les altérations génétiques qui en sont à l'origine. Répondre à ce défi représente un « impératif éthique », et une réponse à la revendication légitime des parents dans leur démarche d'accompagnement d'un enfant handicapé (**Seashore et al., 1996**).

Les principes énoncés par les instruments internationaux, affirment que ces **examens génétiques** exigent, dans leurs indications comme dans l'analyse et la divulgation de leurs résultats, des principes relevant du domaine de l'éthique et du juridique, c'est-à-dire une information précise du sujet, la garantie de son libre choix et le recueil de son consentement. Chez l'enfant, puisqu'il dépend totalement de ses parents, les **tests génétiques** ne posent pas de problème éthique particulier et aucun de ces trois pré-requis n'est possible, puisqu'ils sont des tests à visée diagnostique et vont permettre de confirmer un diagnostic que la clinique évoquait (**McConkie-Rosell et Spiridigliozzi, 2004**).

Dans la plupart des cas, le test génétique en période post natale permet d'envisager la possibilité d'une prise en charge adaptée même s'il n'y a pas de traitement. Ainsi par exemple, dans le syndrome de Willi-Prader, les parents et les soignants seront informés du risque d'obésité majeure à partir de l'âge de 3 ans, donc de la nécessité de la prévenir par un régime alimentaire strict. Une fois le diagnostic moléculaire posé avec précision, un conseil génétique peut être proposé aux apparentés, en particulier aux parents **(Malzac, 2002)**.

1.1.1. Diagnostic génétique en période post natale

Le principe d'un examen génétique en période post natale consiste à analyser le matériel génétique (ADN) par des techniques de biologie moléculaire ou (chromosomiques) par des techniques de cytogénétique. En néonatalogie, le généticien a une place croissante dans le domaine de la pédiatrie, en particulier dans les troubles du développement de l'enfant, son souci principal est d'ordre diagnostique. Cette place s'inscrit dans le colloque singulier entre le médecin ou l'équipe soignante, pluridisciplinaire et «son» patient représenté par ses parents **(Munnich, 2014)**.

1.1.1.1. Diagnostic par analyse des gènes (ADN)

Les tests génétiques par analyse des gènes à visée diagnostique dans le cadre d'investigation chez un enfant présentant des signes cliniques évocateurs d'un syndrome génique constituent un élément pertinent des soins médicaux. Le dépistage génétique en vue d'améliorer la surveillance médicale, la prophylaxie ou le traitement d'un enfant (asymptomatique) vulnérable à une pathologie génétique telle une hyperlipidémie familiale peut également constituer le meilleur intérêt de l'enfant. Le principal but du dépistage chez le nouveau-né est de faire bénéficier ce dernier d'un traitement précoce **(Munnich, 2014)**.

1.1.1.2. Diagnostic par analyse des chromosomes (cytogénétique)

L'analyse cytogénétique réalisée à partir d'un examen de caryotype complété si besoin par les analyses d'hybridation fluorescente in situ (FISH) est un examen indispensable lors du diagnostic d'une maladie chromosomique chez l'enfant. Lorsqu'un remaniement de nombre ou de structure chromosomique est présent dès la naissance, il est dit constitutionnel. Il résulte d'un accident survenant soit au cours de la méiose soit au cours de la mitose (**Schaaps et al., 1990**). Les mauvaises ségrégations méiotiques sont habituellement accidentelles, mais elles peuvent être favorisées par d'autres facteurs tels que l'accroissement de l'âge maternel ou encore l'existence de certains remaniements chromosomiques chez l'un des parents (**Hecht et al., 1994 ; Briard et al., 2006**). Elles peuvent impliquer un ou plusieurs chromosomes et chaque modification s'accompagne par des manifestations phénotypiques caractéristiques à chaque pathologie cytogénétique dont la plupart sont reconnues à l'examen clinique (**Hassold et al., 2001**).

Les anomalies de nombre sont les plus fréquentes, elles représentent approximativement 95% de l'ensemble des anomalies chromosomiques (**Aboussair et al., 2012**). Elles sont représentées par les polyploïdies, les aneuploïdies autosomiques, les aneuploïdies des chromosomes sexuels et les mosaïcisme. Les anomalies de structure sont beaucoup moins fréquentes, elles touchent environ 5% de l'ensemble des anomalies chromosomiques (**Yassir et al., 2011**). Elles peuvent impliquer un ou plusieurs chromosomes, être déséquilibrées en provoquant un gain ou une perte de matériel chromosomique ou encore équilibrées c'est-à-dire n'entraînant ni gain ni perte de matériel chromosomique. Les anomalies de structures équilibrées n'entraînent souvent aucune conséquence sérieuse pour la santé (**Stankiewicz et al., 2002**).

1.1.1.2.1. Aneuploïdies autosomiques

Les aneuploïdies des autosomes sont parmi les anomalies chromosomiques les plus importantes sur le plan clinique (**Aboussair et al., 2012**) Elles se traduisent principalement par des monosomies ou des trisomies (**Schaaps et al., 1990**).

Les monosomies autosomiques sont le plus souvent incompatibles avec une survie jusqu'au terme. En revanche, certaines trisomies sont observées avec des fréquences relativement élevées dans les naissances vivantes (**Jorde Lynn et al., 2004**). Le fait que les trisomies produisent des conséquences moins sévères que les monosomies illustre un principe important : l'organisme peut tolérer plus facilement un excès de matériel génétique qu'un déficit de matériel génétique (**Jorde Lynn et al., 2004**). Les principales aneuploïdies autosomiques sont la trisomie 21, qui provoque le syndrome de Down, la trisomie 18 qui provoque le syndrome d'Edwards et la trisomie 13 qui provoque le syndrome de Patau (**Hassold et al., 2001**).

La plus courante dans tous les groupes ethniques confondus est la trisomie 21 (T.21) (**Hedov, 2002; Skotko, 2005; Choi, 2011**). Elle touche un enfant sur 750 à 1000 à la naissance dans le monde (**Hedov, 2002 ; Skotko, 2005**). Elle représente la principale cause génétique de retard mental et elle est à l'origine d'un handicap social important (**Sherman, 2007**). D'un point de vue cytogénétique, elle se traduit par la présence du chromosome 21, un des chromosomes du groupe G en trois exemplaires (**Figure 1**).



Figure 1: Caryotype d'un garçon présentant une trisomie 21. (<http://www.spirit-science.fr/> Index of humain. ADN-images).

Le séquençage du chromosome 21 a trouvé 329 gènes, dix gènes au moins exerceraient une influence sur la structure et la fonction du système nerveux central et pourraient avoir un rôle dans la neuropathogénèse du syndrome de Down (**Roizen et al., 2003**). Environ 95% des cas du syndrome de Down sont provoqués par une non disjonction, et plus rarement, 1 à 2% sont dus à des translocations chromosomiques (**Celeste et Lauras, 2000**).

La comparaison des polymorphismes de microsatellites sur le chromosome 21 avec leurs descendants a montré que le chromosome surnuméraire est apporté par la mère dans 90% à 95% des cas de trisomie 21 (**Delamarre, 1997**). Environ 75% de ces non disjonctions maternelles surviennent au cours de la méiose I, le reste survenant au cours de la méiose II (**Delamarre, 1997**).

La deuxième maladie autosomique la plus fréquente est la trisomie 18 (T.18), sa prévalence à la naissance est estimée entre 1/6000 et 1/8000 mais la prévalence réelle de la maladie est plus élevée du fait du taux élevé de fausses couches (**Cereda et al., 2012**). En effet, les taux de mortalité néonatale et infantile sont également très élevés, 68% des grossesses avec une Trisomie 18 finissent par une mort fœtale *in utero* (MFIU) et parmi les naissances vivantes, environ 50% des nouveau-nés atteints ne vivront pas plus d'une semaine et seulement 5 à 10% dépasseront l'âge de 1 an (**Cereda et al., 2012 ; Kroes, 2014**).

Cette pathologie cytogénétique est provoquée par une aberration chromosomique qui se définit par la présence du chromosome 18 (un des chromosomes du groupe E) en trois exemplaires (**Figure 2**).

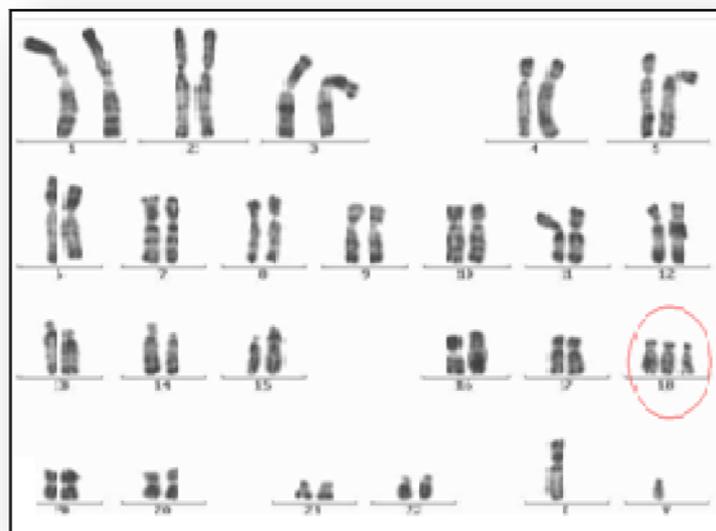


Figure 2 : Caryotype d'un garçon présentant la trisomie 18.
([http://www.spirit-science.fr/ Index of humain. ADN-images](http://www.spirit-science.fr/Index%20de%20l'humain)).

Ce chromosome 18 surnuméraire est long de 76 millions de paires de base, il constitue 3 à 4% du génome humain et porte un nombre total de gènes compris entre 350 et 450. Plus de 95% des nourrissons souffrant du syndrome d'Edwards ont une trisomie 18 complète (**Jorde Lynn et al., 2004**). Comme dans la trisomie 21, il existe un effet significatif de l'âge maternel et les analyses moléculaires indiquent qu'environ 90% des cas de trisomie 18 sont le résultat d'un chromosome surnuméraire apporté par la mère (**Jorde Lynn et al., 2004**).

La trisomie 13, représente la troisième aberration chromosomique observée chez l'enfant. Elle touche environ une naissance sur 10 000 (**Jorde Lynn et al., 2004**). Au moins 95% des conceptions portant une trisomie 13 avortent spontanément au cours de la grossesse. Le taux de survie est très similaire à la trisomie 18, 95% des nourrissons nouveaux nés vivants, décèdent au cours de la première année de la vie (**Jorde Lynn et al., 2004**). L'aberration chromosomique de cette maladie cytogénétique se définit par la présence du chromosome 13 (un des chromosomes du groupe D) en trois exemplaires (**Figure 3**). Ce chromosome 13 surnuméraire est long de 113 millions de paires de base, il constitue 4 à 6% du génome humain (l'ADN nucléaire) et porte un nombre total de gènes compris entre 400 et 750. Environ 80% des patients souffrant du syndrome de Patau présentent une trisomie 13 complète (**Jorde Lynn et al., 2004**).

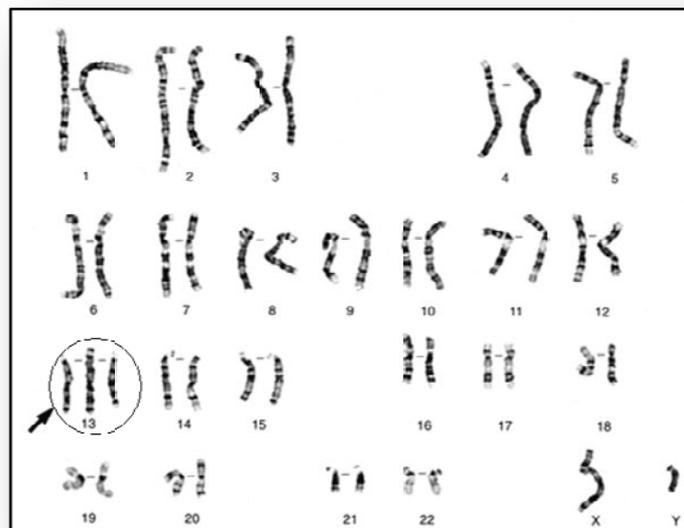


Figure 3: Caryotype d'un garçon présentant la trisomie 13.
([http://www.spirit-science.fr/Index of humain. ADN-images](http://www.spirit-science.fr/Index%20of%20humain.ADN-images)).

1.1.1.2.2. Aneuploïdies des chromosomes sexuels

Chez les nourrissons nés vivants, environ 1 garçon sur 400 et une fille sur 650 présentent une forme quelconque d'aneuploïdie des chromosomes sexuels (**Jorde Lynn et al., 2004**). En raison, principalement, de l'inactivation du chromosome X, les conséquences de ce type d'aneuploïdie sont moins sévères que celles de l'aneuploïdie autosomique. A l'exception d'une absence complète de matériel du chromosome X, toutes les aneuploïdies des chromosomes sexuels sont compatibles avec la vie (**Allison et al., 2002**).

Les principales aneuploïdies des chromosomes sexuels sont, la **monosomie de l'X** qui provoque le syndrome de Turner et le syndrome de Klinefelter :

- Le syndrome de Turner, touche environ 1/2500 naissances féminines vivantes. La totalité des embryons atteints de ce syndrome est éliminée *in utero* et représente 10 à 20% des avortements spontanés précoces (**Abir et al., 2001 ; Højbjerg Gravholt et al., 2006**). Les anomalies chromosomiques observées chez les filles souffrant d'un syndrome de Turner sont assez variables. 50% de ces patientes ont un caryotype 45,X dans leurs lymphocytes périphériques (**Figure 4**). Au moins 30 à 40 % sont des mosaïques, le plus souvent de type 45,X/46,XX et moins fréquent 45,X /46,XY. Environ 10 à 20 % des patientes présentent des anomalies de structure du chromosome X, notamment une délétion d'une partie ou de la totalité du bras court. Cette variété des anomalies chromosomiques contribue à expliquer les différences phénotypiques considérables observées dans ce syndrome (**Højbjerg Gravholt et al., 2006**). Des études moléculaires ont montré qu'environ 60 à 80% des cas de monosomie du chromosome X sont provoquées par l'absence du chromosome sexuel provenant du père, la descendance reçoit un chromosome X exclusivement de la mère (**Jorde Lynn et al., 2004**). On estime que le caryotype 45,X est présent dans 1 à 2% des conceptions, alors que le syndrome de Turner n'est observé que chez une fille née vivante sur 2000 à 3000. Ainsi la grande majorité (plus de 99%) des conceptions à caryotype 45,X avortent en période prénatale (**Jorde Lynn et al., 2004**).

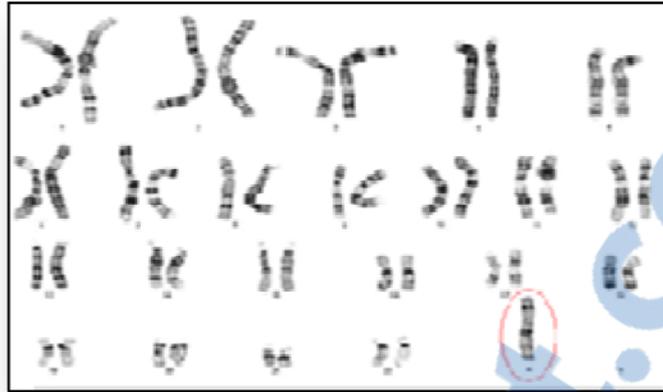


Figure 4: Caryotype d'une jeune fille présentant un syndrome de Turner. (<http://www.spirit-science.fr/ Index of humain. ADN-images>).

- Le syndrome de Klinefelter est associé au caryotype 47,XXY (**Figure 5**). Il appartient aux polygonosomies, anomalies par excès de matériel génétique intéressant les chromosomes sexuels. Il est observé dans approximativement une naissance masculine sur 500 à 1000 (**Bojesen et al., 2003**). Malgré les caractéristiques phénotypiques relativement légères de cette affection, au moins la moitié des conceptions à caryotype 47,XXY avortent spontanément. Un mosaïcisme, observé chez environ 15% des patients. Des individus présentant des caryotypes 48,XXXY et 49,XXXXXY ont également été décrits dans le syndrome de Klinefelter . (**Smyth, 1998; Gasman et al., 2001**).

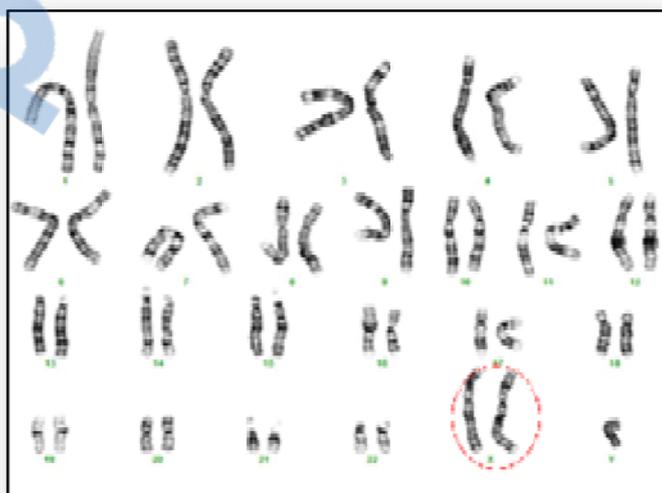


Figure 5: Caryotype d'un garçon présentant un syndrome de Klinefelter. (<http://www.spirit-science.fr/ Index of humain. ADN-images>).

1.1.1.2.3. Aneuploïdies en mosaïque

Les aneuploïdies en mosaïque ou encore appelées « Mixoploïdies » sont des anomalies chromosomiques qui surviennent à la suite d'un accident de ségrégation par non disjonction lors des mitoses post zygotique. Un individu en mosaïque est constitué de deux (ou plus de deux) populations à contenu chromosomique différent, mais provenant du même zygote (**Briard *et al.*, 2006**).

Les trisomies en mosaïque sont viables par opposition aux monosomies qui ne le sont pas. La présence d'un mosaïcisme produit souvent une expression clinique plus bénigne de l'anomalie chromosomique (**Celeste et Lauras, 2000 ; Verloes, 2004**). Dans le syndrome de Down, un mosaïcisme est observé chez approximativement 2 à 4% des naissances vivantes trisomiques 21 (**Mokhtar et Abdel-Fattah, 2001 ; Catovic *et al.*, 2005 ; Wang *et al.*, 2010**). Les aneuploïdies en mosaïque des gonosomes sont viables vu l'inactivation du chromosome X et le faible contenu en gènes du chromosome Y (**Lespinasse *et al.*, 2005**).

1.1.1.2.4. Anomalies de la structure des chromosomes

Comme les anomalies de nombre, les anomalies de structure peuvent aussi bien concerner les autosomes que les chromosomes sexuels. Certaines anomalies sont dites « déséquilibrées » car elles induisent la perte où le gain de matériel chromosomique. C'est le cas des duplications et des délétions (**Jorde Lynn *et al.*, 2004**). Les duplications des copies supplémentaires d'une région chromosomique, entraînent différents nombres de copies de gènes, affectant le phénotype en modifiant le dosage du gène. Pour ce qui est des délétions, les conséquences dépendent de la longueur du fragment chromosomique et des gènes qui sont amputés. La plus fréquente est la monosomie partielle ou **Syndrome du cri du chat (Figure 6)**. Sa fréquence dans le monde est estimée à un cas sur 50.000 naissances viables (**Niebuhr, 1978**). Ce type d'aberration chromosomique est appelée délétion segmentale, elle est de taille variable. Cette délétion survient de novo dans 90% des cas mais peut être héritée d'un remaniement parental équilibré (**Jorde Lynn *et al.*, 2004**).



Figure 6: Caryotype d'une fille présentant un syndrome **du cri du chat** : la flèche indique l'absence d'une petite partie du bras court de l'un des chromosomes 5 homologues de la classe B. ([http://www.spirit-science.fr/ Index of humain. ADN-images](http://www.spirit-science.fr/Index%20of%20humain.ADN-images)).

Avec l'avènement de bandes à haute résolution, il est devenu possible d'identifier au microscope un grand nombre de délétions. Les techniques d'hybridation *in situ* ont permis la détection souvent trop réduite pour être observée au microscope. Les syndromes délétionnels autosomiques constituent le groupe le plus nombreux d'anomalies chromosomiques cliniquement significatives et les principaux sont Prader-Willi et Angelman (délétion chromosomiques 15q 11-13) (Jorde Lynn *et al.*, 2004). En raison du phénomène d'empreinte, la transmission d'une microdélétion du chromosome 15 paternel entraîne le syndrome de Prader-Willi, tandis qu'une microdélétion provenant de la mère entraîne le syndrome d'Angelman. Une disomie uniparentale (DUP), peut être observée pour presque toutes les paires chromosomiques, mais seules certaines disomies sont associées à des manifestations cliniques en révélant une maladie récessive rare (cas d'iso disomie) ou une pathologie liée à l'empreinte parentale (syndromes de Prader-Willi et Angelman) (Shaw *et al.*, 2004).

D'autres structures particulières, bien que rares, appelées anneaux chromosomiques ont toujours été l'objet d'un grand intérêt. Cette structure est le résultat de la suite d'une double délétion (une sur le bras court et une sur le bras long) et de la réunion des extrémités ainsi formées. Puis, le chromosome en anneau évolue au cours des divisions cellulaires, subissant des successions de duplications délétions. Dans les affections constitutionnelles humaines, le chromosome en anneau peut remplacer un des chromosomes du complément diploïde normal ou bien être surnuméraire (Pedoutour *et al.*, 1997).

Pour ce qui est des translocations, les translocations robertsoniennes avec les translocations réciproques constituent les remaniements chromosomiques les plus communs avec une fréquence de 0.8/1000, elles peuvent survenir de novo ou être transmises (**De Braekeleer et Dao, 1991**). Les translocations robertsoniennes, aussi appelées fusions centriques, résultent de la fusion de deux chromosomes acrocentriques par leur centromère, conduisant à la formation d'un chromosome métacentrique. Elles concernent préférentiellement les chromosomes 13 et 14 ainsi que les chromosomes 14 et 21(**Jorde Lynn et al., 2004**).

Un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras. Il peut être monocentrique ou dicentrique selon le mécanisme de formation. L'isochromosome le plus souvent rencontré est l'isochromosome pour le bras long du chromosome X qui constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner (**Atlas du Diagnostic et du Conseil Génétique, 2012**).

1.2. Tests génétiques en anténatal

Chez le fœtus, les tests prénatals et les analyses diagnostiques sont demandés si l'anomalie recherchée a déjà été identifiée chez un parent ou si une symptomatologie évoquant un trouble génétique a été dépistée au cours du développement fœtal. (**Peltonen, 2001**).

1.2.1. Diagnostic prénatal (DPN)

Le DPN comprend à la fois des tests de dépistage (DAN : dépistage anténatal) et des analyses diagnostiques. Le dépistage est un acte politique et collectif, souvent à l'initiative des pouvoirs publics. Sa vocation première n'est pas de délivrer un diagnostic mais d'indiquer un risque, calculé statistiquement. Le diagnostic est un acte médical et individuel. Si le diagnostic est, certes, une noble composante de l'art médical, le dépistage est loin d'être toujours nécessaire. Pour en justifier la pratique, l'éthique commande qu'il puisse donner lieu à la mise en place d'une réponse thérapeutique et de comportements adaptés (**Arduin, 2009**).

Dès 1968, il est apparu nécessaire d'établir des critères auxquels devrait satisfaire tout dépistage systématique destiné à l'ensemble des nouveau-nés. Ce sont les dix critères de Wilson et Jungner (**Wilson et Jungner, 1968**) qui définissent les conditions de dépistage d'une maladie :

1. Elle doit correspondre à un problème important de santé publique ;
2. Le dépistage doit conduire à un traitement efficace;
3. Etre validée par des tests spécifiques;
4. Etre effectuée à un stade pré symptomatique;
5. Etre réalisable par une méthode fiable comportant peu de faux-positifs et de faux-négatifs;
6. Etre acceptée par la population;
7. La pathologie doit correspondre à une maladie connue et bien comprise;
8. Le dépistage doit comporter un bon rapport coût-bénéfice;
9. Etre accompagnée d'un protocole thérapeutique précis;
10. Etre pérenne.

En 1989, la conférence internationale de consensus de la Sapinière au Québec a repris ces critères en associant la nécessité d'une information suffisante des familles, une confidentialité des résultats individuels, en insistant sur le fait que tout dépistage devait apporter un réel bénéfice pour le nouveau-né lui-même.

En mars 2005, l'Human Genetics Commission (HGC) et le *National Screening Committee* (NSC) britanniques ont repris l'ensemble de ces principes pour la mise en route d'un programme de dépistage des nouveau-nés, en les détaillant et en les regroupant en 20 critères. Bien que le consentement parental explicite ne soit pas nécessaire pour le dépistage des nouveau-nés effectués dans le cadre d'une action de santé publique, les différents programmes mis en place soulignent toutefois la nécessité d'éduquer le public et d'avoir en place un système qui informe les parents sur les conséquences possibles de leur choix de ne pas participer au programme de DPN.

L'exemple emblématique de dépistage est celui de la trisomie 21. Le DAN est entré dans les habitudes avec le triple test (Alpha-fœto-protéine, hormone choriogonadotrope ou hCG, et œstradiol non-conjugué) et la recherche de la clarté nucale pour le calcul du taux de risque (**Malone et al., 2005**).

La trisomie est dépistée chez les couples qui n'ont pas d'antécédent familial particulier et dont la femme enceinte est âgée de 35 ans et plus (**Reddy et Mennuti, 2006**). La meilleure stratégie est recherchée afin d'avoir un taux de faux-positifs le plus faible possible; ces faux-positifs induisent la réalisation de gestes invasifs (amniocentèse) sur un calcul de risque a priori élevé alors que le caryotype fœtal se révélera normal (**Centini et al., 2005**).

En France, **l'arrêté du 23 juin 2009, fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals a été modifié par l'arrêté du 14 décembre 2018. Celui-ci, stipule que** lors de la consultation médicale prévue à l'article R. 2131-2 du code de la santé publique, toute femme enceinte, quel que soit son âge, est informée de la possibilité de recourir à un dépistage combiné permettant d'évaluer le risque de trisomie 21 pour l'enfant à naître. Ce dépistage associe le dosage des marqueurs sériques du premier trimestre, réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, et les mesures échographiques de la clarté nucale. Un nouveau test portant sur l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel (ADNlcT21) est proposé en fonction du niveau de risque évalué par le dépistage réalisé en deuxième intention. Il est fondé sur la recherche d'une surreprésentation éventuelle du nombre de copies du chromosome 21 dans l'ADN libre circulant dans le sang maternel (sans différenciation des fractions fœtales et maternelles) (**Article 1, arrêté du 14 décembre 2018**). L'arrivée du test ADNlcT21 permet de faire un dépistage plus précis avant de recourir éventuellement à une amniocentèse ou choriocentèse, **l'arrêté du 14 décembre 2018 précise que** "Seul un prélèvement invasif permet de poser le diagnostic.", ce diagnostic peut être établi par caryotype fœtal réalisé par amniocentèse ou par choriocentèse.

En 2017, la Haute Autorité de la Santé (HAS), avait publié des recommandations sur la « Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale ». Ce travail confirmait que ces tests représentent une innovation technologique indéniable. La HAS préconisait donc leur introduction dans la procédure de dépistage de la trisomie 21 fœtale. L'arrêté du 14 décembre 2018 permet le remboursement de ces tests à partir du 18 janvier 2019. Ce test ne peut pas se substituer à l'ensemble des tests proposés dans le cadre du dépistage de la T21 fœtale, notamment aux examens échographiques et ne peut pas se substituer aux tests de confirmation diagnostique.

L'extension du DPN a posé des questions à l'ensemble des sociétés : les professionnels (médecins, éthiciens, économistes, juristes), la population générale et ses représentants c'est-à-dire les politiques, la société civile au sens large et le monde religieux (**Botkin, 2003 ; Cunniff et al., 2004; Van den Berg et al., 2005**). Le recours au DPN est très différent d'un pays à l'autre, selon la perception de la maladie par la population et les professionnels, les attitudes vis-à-vis de l'interruption médicale de grossesse (IMG), avec une valeur prédictive significative pour le facteur «pratique religieuse » (**Evers-Kiebooms, 2003**). De plus l'opinion, tant des professionnels que de la population, évolue rapidement avec les années (**Wray et al., 2005**). Actuellement, une politique de dépistage systématique des affections fœtales d'une particulière gravité est menée dans la majorité des États européens à l'exception de l'Autriche, l'Irlande et Malte. L'Irlande est le seul pays européen à interdire explicitement le recours au DPN (**Encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique, 2018**).

1.2.2. Diagnostic préimplantatoire (DPI)

Le DPI est une méthode de DPN qui s'est développée ces dernières années pour les couples présentant un risque d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique. Cela implique la détection de l'anomalie génétique avant que l'embryon ne s'implante, donc à un stade ultra-précoce après la fécondation, généralement en faisant appel aux méthodes de fécondation *in vitro* (FIV), au stade de 6 à 8 cellules, avec prélèvement d'une ou deux cellules, trois jours après la fécondation. L'étude du matériel génétique doit être rapide (par technique d'hybridation *in situ* en fluorescence pour les anomalies chromosomiques, ou PCR pour les pathologies moléculaires) afin de permettre le transfert des embryons sains dans l'utérus dans les plus brefs délais, généralement au matin du quatrième jour (**Testart, 2001; Vekemans et al., 2003**).

Le principal avantage du DPI est qu'il évite une IMG après biopsie du trophoblaste ou amniocentèse. Il va donc concerner les couples à risque de transmettre une maladie génétique, qui ont déjà un enfant atteint, qui connaissent bien les conséquences de la maladie et qui ne souhaitent pas recourir au DPN classique pour raisons d'opposition morale ou religieuse à l'IMG (**Vekemans et al., 2003**) :

Le DPI est différent du DPN classique, il n'a pas pour but d'identifier la présence d'une caractéristique génétique dans un embryon, comme le fait le DPN, il permet de désigner ceux porteurs de caractéristiques nécessaires à leur sélection. Le DPI est donc sélectif, plutôt que prédictif, il établit la connaissance d'un état. Le DPI suscite plus de réticences car des dérives sont possibles (**Testart, 2001 ; Briard *et al.*, 2006**).

Le recours à cette technique pour sélectionner un embryon, ouvre la possibilité d'une sélection des embryons avant leur implantation et donc un enfant donneur de cellules génétiquement compatible avec sa sœur malade a donné naissance au concept de « bébé médicament ou bébé donneur » dans le champ de la médecine prédictive. (**Testart, 2001**).

En Europe, aucun pays n'autorise le recours au DPI pour sélectionner le sexe de l'enfant ou pour toute autre raison non médicale. Les pays autorisant le DPI encadrent strictement sa pratique, la limitant ainsi à certaines situations comme par exemple les maladies génétiques graves pour lesquelles il n'existe pas de traitement (**Encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique, 2018**).

Les pays dont la politique est restrictive sont l'Allemagne et l'Italie. En Allemagne, la loi fédérale de 1990 relative à la protection de l'embryon interdisait de manière implicite le DPI ainsi que la multiplication des embryons *in vitro*. La loi du 7 juillet 2011 autorise aujourd'hui un accès restreint, sous certaines conditions, au DPI. Il est ouvert en cas d'antécédents de maladie héréditaire grave ou en cas de risque important de fausses couches ou d'enfants mort-nés. Chaque demande doit être examinée par une commission d'éthique et les parents peuvent être conseillés par des spécialistes. Le consentement écrit de la femme est requis et le diagnostic ne peut être réalisé que dans des centres autorisés par les autorités compétentes. Il reste prohibé pour toute autre visée. En Italie, la définition du DPI est plus large dans la mesure où elle interdit également la recherche et l'expérimentation sur l'embryon. Le gouvernement italien justifie l'interdiction du DPI en Italie par le souci de protéger la santé de l'enfant et de la femme, la dignité et la liberté de conscience des professions médicales et l'intérêt d'éviter le risque de dérives eugéniques (**Encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique, 2018**).

Les pays dont la politique est libérale sont la Belgique, l'Espagne, la Norvège, les Pays-Bas, la Suisse, Israël et les États-Unis (**Encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique, 2018**):

- La **Belgique** autorise le DPI et la détection d'aneuploïdie préimplantatoire (screening). La décision de mise en œuvre appartient aux praticiens. En revanche, la sélection de l'embryon selon son sexe est explicitement interdite.
- En **Espagne**, Le DPI n'est pas explicitement autorisé mais fait cependant l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie du pays dans le cadre du suivi de la grossesse.
- La **Norvège**, autorise le DPI selon des critères de gravité et d'incurabilité de la maladie.
- Au **Pays-Bas**, le DPI est envisagé comme une méthode alternative au DPN pour des couples qui ont une forte probabilité de transmettre une anomalie génétique grave à leur enfant.
- La **Suisse**, jusqu'à présent considérée comme l'un des pays les plus restrictifs d'Europe, s'est prononcée le 5 juin 2016 en faveur de l'autorisation du diagnostic préimplantatoire, y compris pour le dépistage des aneuploïdies. La loi est entrée en vigueur en septembre 2017.
- En **Israël**, un système d'identification des couples à risques est financé par les pouvoirs publics afin de prévenir la naissance d'enfants atteints de maladies incurables et fatales. Le DPI en vue du choix du sexe de l'enfant à naître est par ailleurs permis aux parents qui ont déjà mis au monde 4 enfants du même sexe.
- Aux **États-Unis**, la sélection du sexe en l'absence d'indication médicale est proposée par 42 % des centres cliniques.

CHAPITRE 2

DROITS DE L'ENFANT ET TESTS GÉNÉTIQUES : LES ENJEUX ÉTHIQUES INTERNATIONAUX

CHAPITRE 2

DROITS DE L'ENFANT ET TESTS GÉNÉTIQUES : LES ENJEUX ÉTHIQUES INTERNATIONAUX

La recherche d'une protection internationale de l'enfant a été l'une des préoccupations prioritaires en matière de droits de l'homme (**Dupuis, 1997**). Les tests génétiques exigent des règles organisant leur pratique ; des instruments internationaux ont été mis en place pour servir de référence aux États n'ayant pas encore légiféré.

1. Encadrement international des droits de l'enfant: Principales références

Au plan international, de nombreux instruments consacrent le principe de protection et de promotion des droits de l'enfant. Parallèlement, différentes organisations existent et travaillent à l'amélioration de la qualité de vie des enfants dans le monde entier, parmi elles :

- L'ONU : Organisation des Nations Unies,
- L'UNICEF : United Nations International Children's Emergency Fund et
- L'OMS : Organisation mondiale de la santé.

1.1. Déclaration Universelle des Droits de l'Homme (1948)

Adoptée le 10 décembre 1948, la **Déclaration Universelle des Droits de l'Homme** garantit la protection de la personne humaine et définit les principes de liberté, de sécurité, d'égalité et de dignité humaine (**Déclaration Universelle des Droits de l'Homme, 1948**). Dans son **article 25 alinéa 2**, la **Déclaration** précise que « la maternité et l'enfance ont droit à une aide et à une assistance spéciales » et décrit la famille comme étant « la cellule naturelle et fondamentale de la société ». Cette **Déclaration Universelle** n'a pas de valeur juridique obligatoire, cependant elle a une valeur morale et fournit un excellent cadre de référence, aussi bien aux États qu'aux organisations internationales. Elle a servi de source d'inspiration à toutes les grandes dispositions internationales.

1.2. Déclaration des Droits de l'Enfant (1959)

Le 20 novembre 1959, l'Assemblée Générale des Nations Unies adopte la Déclaration des Droits de l'Enfant. **C'est le premier grand consensus international sur les principes fondamentaux des Droits des Enfants.** Le préambule met en lumière le besoin de l'enfant à une protection et à des soins particuliers, « notamment d'une protection juridique appropriée, avant comme après la naissance ». Cette déclaration n'a aucune valeur légale, mais c'est une façon symbolique d'inciter les Etats à considérer l'enfant comme une personne à part entière (**Déclaration des Droits de l'Enfant, 1959**).

1.3. Convention Internationale des Droits de l'Enfant (CIDE) (1989)

30 ans après la Déclaration des Droits de l'Enfant, **la Convention internationale des Droits de l'Enfant (CIDE) est adoptée par l'Assemblée Générale des Nations Unies, en date du 20 novembre 1989.** Cette **Convention** *représente le premier texte international juridiquement contraignant* de protection des Droits de l'Enfant. Elle a été adoptée par 194 pays dans le monde et elle comporte 41 articles relatifs aux droits fondamentaux de chaque enfant, son intérêt supérieur constitue le fil rouge de la Convention (**Convention Internationale des Droits de l'Enfant, 1989**)

L'enfant étant défini comme une personne de moins de 18 ans (article 1er). Son intérêt est supérieur (article 3): « Les Etats parties s'engagent à assurer à l'enfant la protection et les soins nécessaires à son bien-être, compte tenu des droits et des devoirs de ses parents, de ses tuteurs ou des autres personnes légalement responsables de lui, et ils prennent à cette fin toutes les mesures législatives et administratives appropriées ». La **CIDE** reconnaît les enfants comme ayant besoin d'une attention particulière en raison de leur âge et de leur vulnérabilité. Dans son Préambule, il est noté que « l'enfant, en raison de son manque de maturité physique et intellectuelle, a besoin d'une protection spéciale et de soins spéciaux, notamment d'une protection juridique appropriée, avant comme après la naissance ». Dans ce présupposé, on retrouve l'idée de vulnérabilité commune aux enfants. Elle stipule également que « chaque enfant a droit à un niveau de vie suffisant et à jouir du meilleur état de santé possible ». L'enfant doit bénéficier du meilleur environnement possible pour son développement, de services de santé efficaces ainsi que d'aides spécifiques s'il est handicapé.

La CIDE ne fait pas de distinction de principe entre les enfants quel que soit leur état mental ou physique, mais elle reconnaît que l'enfant handicapé doit bénéficier de dispositifs spéciaux de formation appropriés à son état. L'article 24 de la **Convention** est consacré à la santé des enfants et des adolescents. Le droit à la santé illustre ainsi parfaitement les principes d'indissociabilité et d'interdépendance des droits reconnus par la CIDE, eux-mêmes interdépendants des besoins fondamentaux des enfants, de leur développement et de leur bien-être. En outre, la Convention rappelle que certains groupes d'enfants ont des «besoins particuliers»; elle retient en particulier les enfants porteurs d'un handicap (article 23).

Le 19 décembre 2011, l'Assemblée générale des Nations Unies adoptait le nouveau Protocole facultatif à la Convention internationale relative aux droits de l'enfant (CIDE). Avec ce nouveau protocole, la communauté internationale a mis « les droits de l'enfant au même rang que les autres droits humains» (**Protocole facultatif à la Convention internationale relative aux droits de l'enfant, 2011**).

1.4. Convention relative aux droits des personnes handicapées (CDAPH) (2006).

La Convention relative aux droits des personnes handicapées et son Protocole facultatif ont été adoptés le 13 décembre 2006 **par la résolution N°A/RES/61/611 de l'Assemblée Générale des Nations Unis (Convention relative aux droits des personnes handicapées, 2006)**.

Elle est **entrée en vigueur le 03 décembre 2008 conformément au paragraphe 1er de l'article 45 de la convention** « La présente Convention entrera en vigueur le trentième jour suivant le dépôt du vingtième instrument de ratification ou d'adhésion ». Son adoption a été l'aboutissement d'une vigoureuse revendication des personnes handicapées qui, à travers le monde, demandaient que leurs droits de l'homme soient respectés, protégés et mis en œuvre dans des conditions d'égalité avec les autres.

Plusieurs dispositions font directement référence aux enfants, la Convention est consacrée spécifiquement aux droits des enfants handicapés. Le législateur international a abordé toutes les problématiques, notamment dans l'article 7 qui introduit les obligations suivantes :

- Garantir aux enfants handicapés la pleine jouissance de tous les droits de l’homme et de toutes les libertés fondamentales, sur la base de l’égalité avec les autres enfants;
- Assurer, dans toutes les décisions qui concernent les enfants handicapés, l’intérêt supérieur de l’enfant est une considération primordiale;
- Garantir à l’enfant handicapé, sur la base de l’égalité avec les autres enfants, le droit d’exprimer librement son opinion sur toute question l’intéressant, les opinions de l’enfant étant dûment prises en considération eu égard à son âge et à son degré de maturité, et d’obtenir pour l’exercice de ce droit une aide adaptée à son handicap et à son âge.

D’autres articles de la Convention mentionnent les droits des enfants en situation de handicap :

- L’article 3 est dévolu à la dignité, à l’autonomie, à la non-discrimination, au respect de la différence, à l’égalité des chances et à l’accessibilité; une mention spéciale est faite sur le principe des capacités évolutives de l’enfant handicapé et son droit à voir préservée son identité.
- L’article 4 prescrit que les Etats Parties consultent les personnes handicapées via les organisations qui les représentent, y compris celles pour les enfants handicapés, lorsqu’ils élaborent et mettent en œuvre des lois et des politiques.
- L’article 16 exige que soient prises des mesures spécifiques pour protéger les enfants handicapés de toutes formes d’exploitation, de violence et de maltraitance.
- L’article 23 introduit une série de mesures visant à protéger et promouvoir le droit à la vie de famille, y compris celles des enfants handicapés.
- L’article 24 consacre le droit à l’éducation et établit que l’éducation doit être inclusive à tous les niveaux et que les enfants handicapés ne soient pas exclus de l’enseignement général dans l’optique de développer le plein épanouissement du potentiel humain.
- L’article 26 traite de l’adaptation et de la réadaptation : services et programmes doivent commencer au stade le plus précoce possible pour faciliter la participation et l’intégration à la communauté.

2. Encadrement des tests génétiques

2.1. Au niveau mondial

L'Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture (UNESCO), a produit deux déclarations sur les tests génétiques, à savoir la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme du 11 novembre 1997 et la Déclaration internationale sur les données génétiques humaines adoptée à l'unanimité et par acclamation par la 32ème Conférence générale de l'UNESCO, le 16 octobre 2003. Ces deux déclarations sont considérées comme les seuls textes internationaux de référence dans le domaine de la bioéthique. Certes, elles n'ont pas de valeur contraignante par nature, cependant, elles ont pour principal atout de faire évoluer l'état de la réflexion sur les questions de bioéthique et de permettre aux États n'ayant pas encore légiféré sur ces questions de s'approprier progressivement un cadre réglementaire.

2.1.1. Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme (1997)

C'est le premier texte international sur «génome humain et les droits de l'homme », il constitue un engagement moral pour les états et la communauté internationale. Son objet consiste à fixer le cadre éthique des activités relatives au génome humain, en énonçant des principes de caractère durable. Son texte se décline autour de l'établissement d'un cadre de bioéthique. Constitué de 25 articles, l'article premier, intitulé « La dignité humaine et le génome humain », signifie que la dignité de l'homme et l'unité de la famille humaine confèrent au génome humain sa valeur et demandent qu'il soit protégé de manière particulière. La deuxième partie de l'article déclare que «Dans un sens symbolique, il est le patrimoine de l'humanité» (**Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme, 1997**).

Les notions rappelées sont :

- **Le consentement libre et informé:** L'article 5a, traite des droits de ceux qui sont soumis à «une recherche, un traitement ou un diagnostic» sur leur propre génome.
- **Le droit de savoir ou de ne pas être informé :** L'article 5 c demande de respecter le droit de chacun de décider d'être informé ou non des résultats d'un examen génétique. Il convient d'observer à cet égard que le droit de l'individu concerné ne peut pas être absolu car il faut

tenir compte des cas où cette information entraîne des conséquences pour la santé d'autres personnes (par exemple, les membres de la famille).

- **L'interdiction de toute discrimination** : L'article 6 stipule « Nul ne doit faire l'objet de discriminations fondées sur ses caractéristiques génétiques, qui auraient pour objet ou pour effet de porter atteinte à ses droits individuels, à ses libertés fondamentales et à la reconnaissance de sa dignité ».
- **La confidentialité des données génétiques** : L'article 7 précise que « La confidentialité des données génétiques associées à une personne identifiable, conservées ou traitées à des fins de recherche ou dans tout autre but, doit être protégée dans les conditions prévues par la loi ».
- **Le développement d'une coopération internationale** : L'article 11 déclare le refus du clonage humain « Des pratiques qui sont contraires à la dignité humaine, telles que le clonage à des fins de reproduction d'êtres humains, ne doivent pas être permises ».

Il n'y a aucune mention de l'embryon et du fœtus. La question est délicate, spécialement au sujet de l'embryon dans les premiers jours, entre 6 à 7 jours de vie. Le fait que les êtres humains non nés et les embryons humains ne soient pas explicitement protégés ouvre la porte, particulièrement dans le domaine des interventions génétiques, aux discriminations et aux violations de la dignité humaine.

2.1.2. Déclaration internationale sur les données génétiques humaines (2003)

Ce texte complète la déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme sur certains points, principalement l'importance du conseil génétique et la conservation des données et des échantillons (**Déclaration internationale sur les données génétiques humaines, 2003**). Pour le conseil génétique, l'article 11 stipule que « Du point de vue éthique, il est impératif que lors de l'analyse d'un test génétique pouvant avoir des incidences importantes sur la santé d'une personne, le conseil génétique doit être proposé d'une manière appropriée. Le conseil génétique devrait être non-directif, culturellement adapté et conforme à l'intérêt supérieur de la personne concernée ». La Déclaration vise également à favoriser l'avancement des sciences de la vie et leurs applications technologiques dans le respect de la dignité humaine, de la protection des droits de l'homme et des libertés fondamentales.

2.2. Au niveau européen

Le conseil de l'Europe a produit deux déclarations sur les tests génétiques dans la même perspective que les deux précédentes déclarations produites par l'UNESCO. Ces deux textes juridiquement contraignants sont 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 (1997), Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine (Convention d'Oviedo) et le Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales en 2008.

La première déclaration a établi les principes fondamentaux relatifs à la pratique de la médecine quotidienne, à la recherche biomédicale, à la génétique, au droit, au respect de la vie privée et au droit à l'information, ainsi que d'autres domaines de la bioéthique tel que la transplantation d'organes et de tissus. La deuxième déclaration, a porté sur la protection relative aux tests génétiques à des fins médicales en affirmant des principes et des interdictions. Elle a complété et développé les principes d'éthique médicale de la Convention d'Oviedo. L'ensemble de ces forment un corpus unique au niveau international en matière des droits des patients.

2.2.1. 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 (1997)

Texte de référence au niveau européen, entré en vigueur en 1999. Il est le premier instrument juridique international contraignant en ce qui concerne la protection de la dignité, des droits et des libertés de l'être humain contre toute application abusive des progrès médicaux. Ce traité part de l'idée que l'intérêt de l'être humain doit prévaloir sur l'intérêt de la science ou de la société. Il énonce une série de principes et d'interdictions concernant plusieurs domaines tels que la génétique, la recherche médicale et le consentement de la personne concernée, le droit au respect de la vie privée et le droit à l'information **(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, 1997).**

Son chapitre IV aborde la génomique humaine. Son article 11 réaffirme le principe de non-discrimination basée sur l'information génétique. L'article 12 impose que les tests prédictifs ne soient utilisés qu'à des fins médicales ou de recherche (avec un conseil génétique approprié). L'article 13 porte sur les interventions sur le génome humain et l'article 14, note l'interdiction de la sélection du sexe de l'enfant sauf en cas de maladie génétique grave liée au sexe (**Figure 7**).

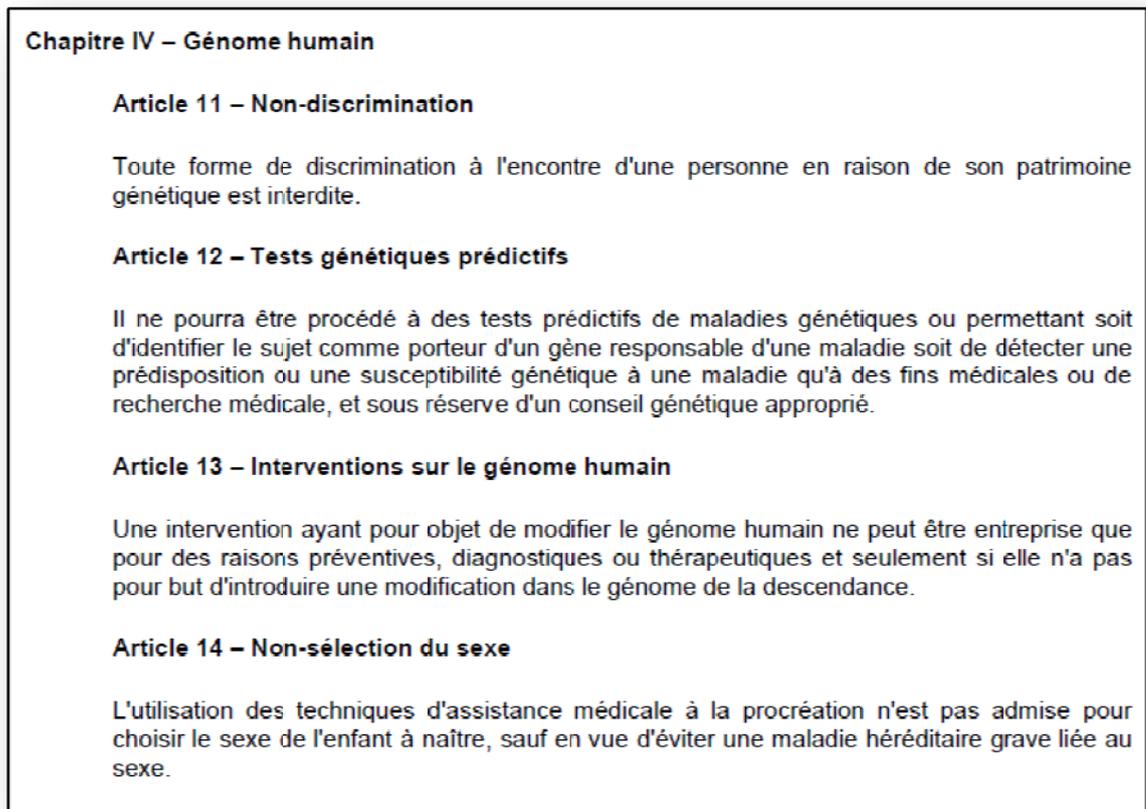


Figure 7: Extrait de la Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine (1997).

Génome humaine. (Articles 11, 12, 13 et 14).

2.2.2. Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales (2008)

Ce texte du 27 novembre 2008 complète les principes établis par 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. Son protocole rappelle les grandes conditions de validité de

réalisation des tests génétiques à visée médicale concernant l'information et le consentement écrit (**Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales, 2008**). Il précise les conditions dans lesquelles des tests peuvent être effectués sur des personnes n'ayant pas la capacité de consentir (**Figure 8**) et aborde la question du dépistage génétique (**Figure 9**).

Chapitre V – Personnes n'ayant pas la capacité de consentir

Article 10 – Protection des personnes n'ayant pas la capacité de consentir

Lorsque, selon la loi, un mineur n'a pas la capacité de consentir, un test génétique sur cette personne doit être différé jusqu'à ce qu'elle ait atteint une telle capacité, à moins qu'un tel report ne soit de nature à nuire à sa santé ou à son équilibre.

Figure 8: Extrait du Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales. Personnes n'ayant pas la capacité de consentir. (Article 10).

Chapitre VIII – Programmes de dépistage génétique à des fins médicales

Article 19

- b la validité scientifique et l'efficacité du programme ont été établies;
- c des mesures préventives ou de traitement appropriées à l'égard de la maladie ou du trouble qui fait l'objet du dépistage sont disponibles pour les personnes concernées;
- d des mesures appropriées sont prévues pour garantir un accès équitable au programme;
- e le programme prévoit des mesures pour informer de manière adéquate la population ou la partie de la population concernée de l'existence, de la finalité du programme de dépistage et des moyens d'y accéder, ainsi que du caractère volontaire de la participation à ce programme.

Figure 9: Extrait du Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales. Programme de dépistage génétique à des fins médicales. (Article 19).

À l'heure actuelle, sur le fondement des deux Conventions européennes des droits de l'homme, très peu de pays en Europe ont adopté une législation spécifique quant aux tests génétiques. Leur réglementation demeure relativement hétérogène. Certains pays, notamment l'Autriche, la Suisse et le Portugal ont adopté des lois couvrant les différents domaines d'application de la génétique (médical, judiciaire, emploi et assurances). Dans d'autres pays, comme la France, on trouve des lois couvrant le champ général de la bioéthique. Les dispositions sur les tests génétiques sont éparpillées dans la plupart du temps et ne définissent pas un cadre juridique complet même si une certaine cohérence apparaît sur certains points tels que le consentement éclairé et le respect de la vie privée (**Encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique, 2018**).

Le Protocole additionnel à la Convention d'Oviedo a l'originalité de faire des propositions pour la mise en œuvre de programmes de dépistage génétique à des fins médicales. Il traite pour la première fois au niveau international des tests génétiques en accès direct, dont l'offre commerciale pourrait s'accroître à l'avenir. Effectivement depuis le 14 avril 2003, une importante étape a été franchie par le Projet génome humain. Il s'agit d'un programme de recherche internationale visant à établir le séquençage complet de l'ADN du génome humain, qui s'est achevé en 2003 (**Corto-Stoeklé *et al.*, 2014**).

Ce progrès scientifique a permis de dépister de nombreuses pathologies génétiques et de développer des kits offrant à tout un chacun la possibilité d'explorer son patrimoine génétique, sans prescription médicale via internet. Les tests génétiques en accès libre sur Internet s'inscrivent dans une évolution culturelle, politique et idéologique des sociétés contemporaines qui place la santé au panthéon des valeurs et s'accompagne d'une nouvelle vision du monde fondée sur la promesse d'une longévité physique et intellectuelle pour qui saurait se conduire selon des principes hygiénistes (**Sfez, 1997**). Ce phénomène de la mise à disposition d'une génomique dite personnalisée fait écho à une autre pratique, déjà bien installée dans de nombreux pays : la promotion des produits pharmaceutiques directement auprès des consommateurs plutôt qu'auprès des professionnels de santé. Aujourd'hui, ce type de marketing est couramment utilisé (**Ducournau *et al.*, 2011**).

Inévitablement, depuis la disponibilité croissante des tests, des offres accessibles sans intermédiaire médical (accès libre) sont apparues dans certains pays notamment la Belgique, le Royaume-Uni, la Grèce et la Slovaquie. Cette situation permet une analyse entière de l'ADN pour 999 euros, sur une application d'un smartphone (**Veritas Genetics, 2018**). Aux États-Unis, des tests génétiques sont également accessibles sans prescription médicale et sont facturés par les laboratoires, comme l'identification des gènes de prédisposition pour le cancer du sein. La loi intervient en aval, 24 États américains auraient interdit la divulgation des résultats de tests génétiques en l'absence d'un médecin. Le test génétique se construit en l'absence de prescription médicale lors de la vente, et d'accompagnement par un professionnel de santé lors de l'accès aux résultats. Ce marché va à l'encontre de certaines législations nationales et génère des controverses. C'est le cas de certains pays, comme la France, l'Allemagne, la Suisse et le Portugal, où le recours aux tests génétiques n'est pas libre, ces analyses génétiques sont proposées dans le cadre des systèmes nationaux de santé, ou ils ne peuvent être effectués qu'après une prescription médicale, dans le cadre d'un suivi médical individualisé où le patient est informé en amont de la nature et de la portée du test et il est accompagné en aval lors de la révélation des résultats (**Encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique, 2018**).

L'apparition de ce nouveau marché suscite de nombreuses inquiétudes. Diverses réactions des professionnels de la médecine et de la génétique s'expriment soit individuellement soit par le biais de leurs associations professionnelles (textes de la Société européenne de génétique humaine), pour demander des réponses appropriées à cette nouvelle offre (**Hunter et al., 2008**). Le débat professionnel se heurte à plusieurs questions : la validité scientifique de tels tests génétiques (**Wallace, 2009**), leur utilité clinique (**Hogarth et al., 2008**), et enfin le caractère direct de cette offre qui ne s'accompagne ni d'une prescription ni d'un accompagnement médical dans l'interprétation des résultats (**Howard et al., 2008 ; Hauser et al., 2009**).

CHAPITRE 3

ÉTHIQUE, TESTS GÉNÉTIQUES ET SANTÉ DE L'ENFANT: LA SITUATION EN ALGÉRIE

CHAPITRE 3

ÉTHIQUE, TESTS GÉNÉTIQUES ET SANTÉ DE L'ENFANT: LA SITUATION EN ALGÉRIE

L'enfant est la richesse de la nation, il représente un enjeu majeur dans la société, c'est une personne à part entière. L'État algérien a consenti beaucoup d'efforts en matière de promotion et de protection de l'enfant.

1. Ethique médicale et Bioéthique

1.1. Ethique médicale

En Algérie, le terme d'« **Ethique médicale** » apparaît pour la première fois dans un texte juridique le 31 juillet 1990 (loi n° 90-17 du 31 juillet 1990), modifiant et complétant la loi n°85-17 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé dans son article 2 du chapitre III du titre IV de la dite loi est désormais intitulée « **Ethique médicale** ».

Conscient de l'importance de l'éthique médicale dans l'approche des problèmes de santé, les pouvoirs publics en Algérie ont créé le conseil National de l'Ethique des Sciences de la Santé « CNESS » en 1990, la loi n° 90-17 du 31 juillet 1990 modifiant et complétant la loi n°85-17 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé (**Figure 10**).

« 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 toutes 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.»

Figure 10: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 35. Création et installation du Conseil National de l'Ethique des Sciences de la Santé « CNESS ». (Article 168/1).

Il a été installé à Alger en date du 13 octobre 1996 par décret exécutif n° 96-122 par le ministre de la santé et de la population (**Figure 11**).

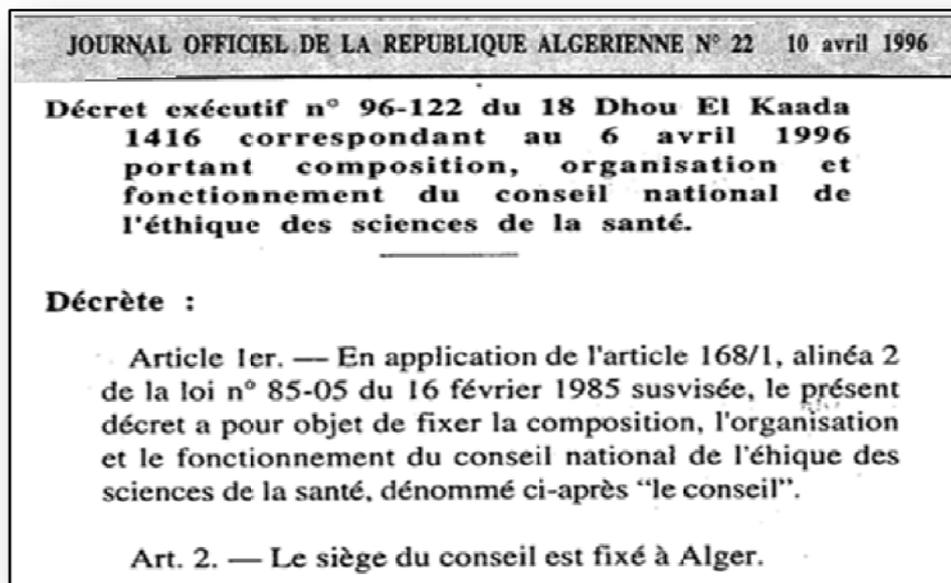


Figure 11: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 22. Composition, organisation et fonctionnement du Conseil National de l'Ethique des Sciences de la Santé « CNESS ». (Articles 1et 2).

Sa composition à été élaborée par décret exécutif n° 96-122 du Journal Officiel n° 22 du 18 Dhou El Kaada 1416, correspondant au 6 avril 1996, au ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière « Art 2. » (**Figure 12**). Le conseil a été composé de 20 membres qui représentent différents ministères: (la Défense, la Justice, la Santé, l'Enseignement supérieur, les affaires religieuses et le Travail). Les professionnels de la santé sont représentés par 12 membres, le haut conseil islamique dispose d'un siège, de même que le conseil de l'Ordre des médecins.

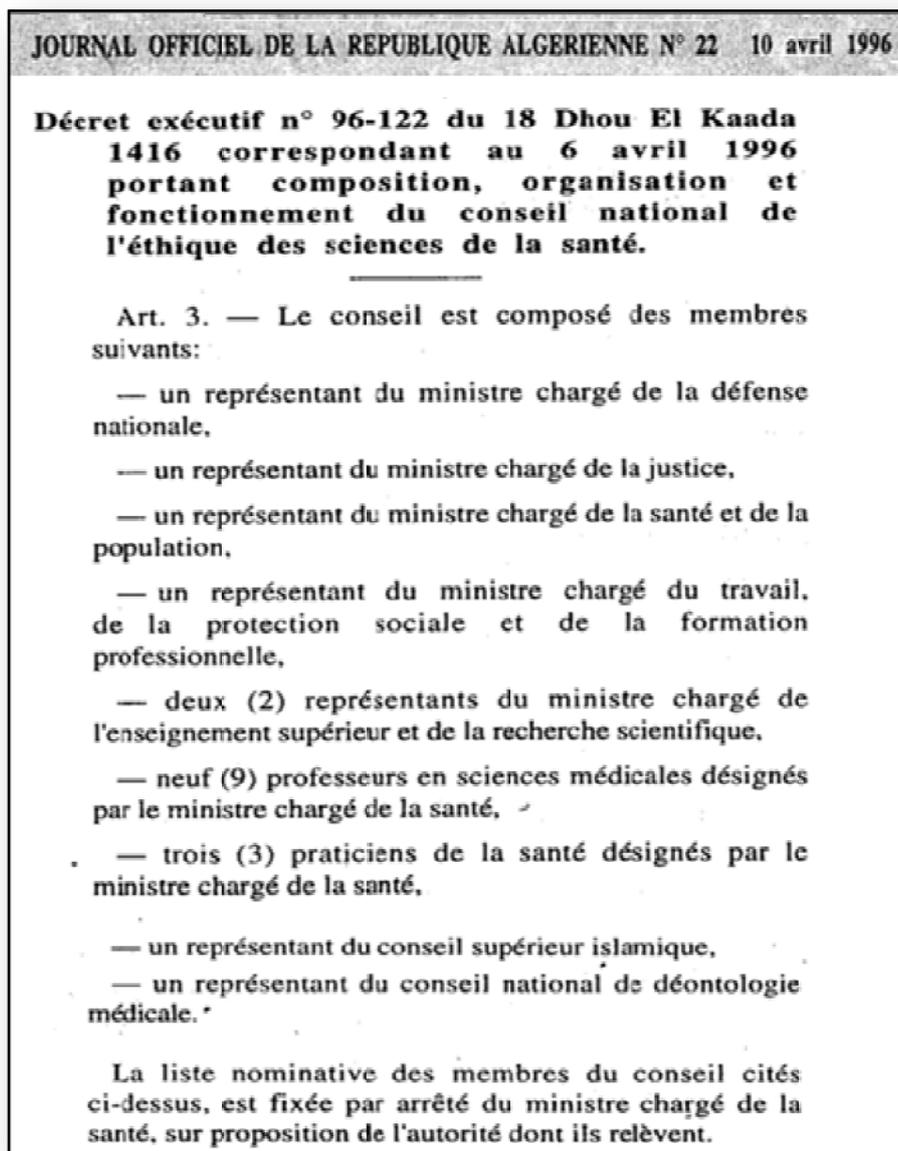


Figure 12 : Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 22. Composition du Conseil National de l'Éthique des Sciences de la Santé « CNESS ». (Article 3).

L'organisation et le fonctionnement du « CNESS » ont été établis par décret exécutif n° 96-122 du Journal Officiel n° 22 du 18 Dhou El Kaada 1416 correspondant au du 6 avril 1996 au ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière « Art 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 et 13. » (Figure 13).

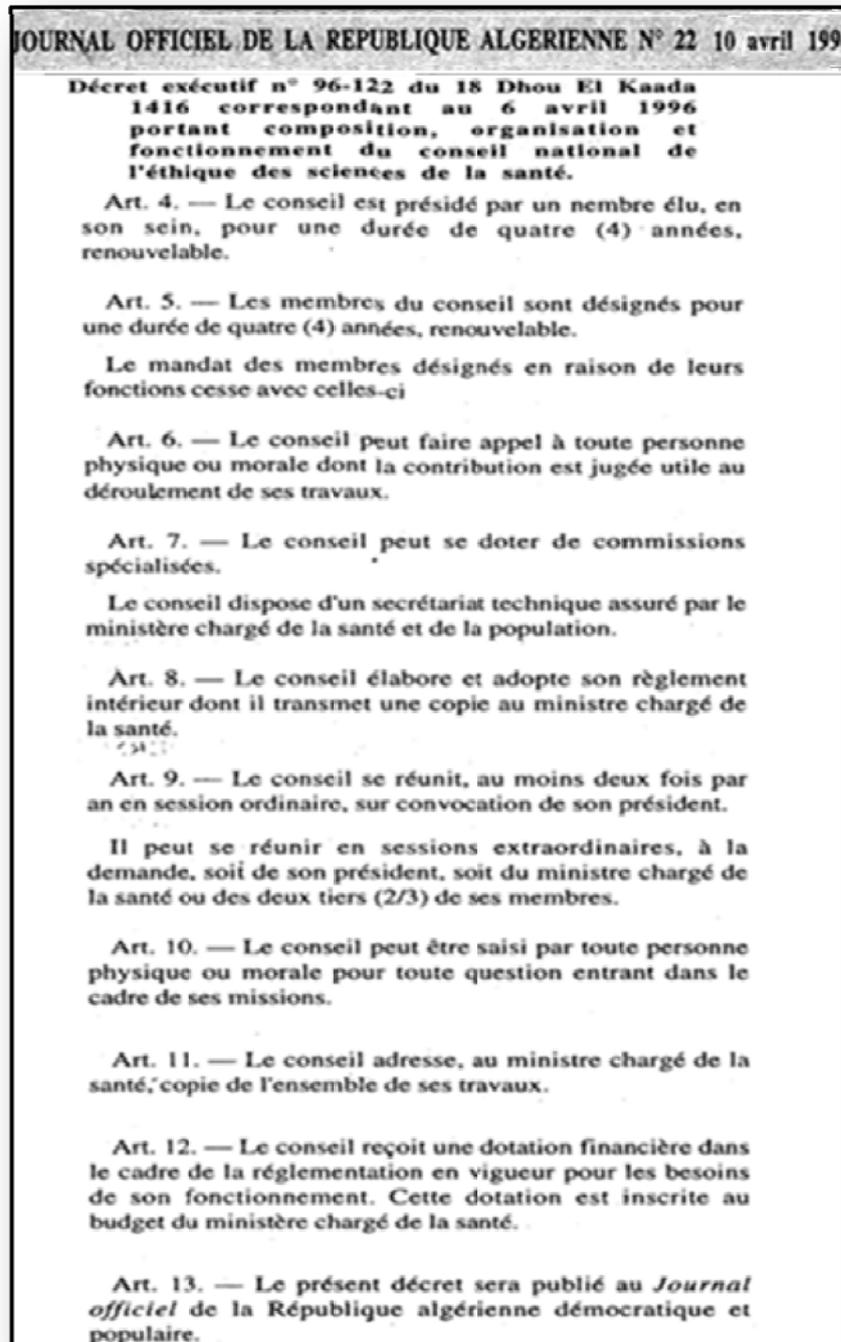


Figure 13 : Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 22. Organisation et fonctionnement du Conseil National de l'Éthique des Sciences de la Santé « CNESS ». (Articles 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 et 13).

Sa première préoccupation a été d'examiner essentiellement les problèmes relatifs aux transplantations d'organes humains, ainsi que toutes les méthodes thérapeutiques requises par le développement de la médecine et de la recherche scientifique dans le respect de la vie et de la dignité. Ses principales recommandations ont consisté à mettre 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. Etre attentif, en ce qui concerne la greffe chez l'enfant au double plan, d'une part, médical, la formation de praticiens qualifiés et d'autre part, la juridique, la protection de l'enfant mineur. 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 et à long terme des suites de l'opération. Favoriser les prélèvements d'organes à partir de cadavres. Encourager la création d'une association de donneurs d'organes, l'établissement d'un registre national de donneurs d'organes, la création d'une Agence Nationale de Développement des transplantations et greffes d'organes (El Kebir, 2005).

Le programme de travail du conseil national de l'éthique des sciences de la santé dans d'autres domaines a été axé sur les aspects éthiques liés 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, et le dernier thème a concerné les victimes du terrorisme (El Kebir, 2005).

1.2. Bioéthique

1.2.1. Projet de création de la chaire de bioéthique auprès de l'UNESCO

Devant l'insuffisance des connaissances en bioéthique et les difficultés d'accès aux sources documentaires et informatives, une initiative a été prise pour présenter un projet de création d'une chaire de bioéthique de l'UNESCO en Algérie (El kebir, 2005).

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 et d'être un interlocuteur pour débattre et réfléchir sur les questions bioéthiques. L'espoir est de constituer au niveau international, un réseau d'échanges, d'informations et d'expériences avec les autres pays, cette démarche peut servir au niveau national, à tous les acteurs qui, de près ou de loin, ont une implication avec le monde de la santé et des sciences de la vie. Sur le plan politique et en partenariat avec les institutions concernées par l'élaboration des politiques législatives en santé publique. La création d'une chaire de bioéthique à l'université d'Oran est également la marque d'intérêt et d'attachement aux valeurs que défend l'organisation. C'est aussi une réponse favorable à l'invitation lancée par l'institution mondiale de s'associer aux débats bioéthiques (**El kebir, 2005**). Hélas ce projet n'a pas abouti.

L'Algérie a été représentée par le Professeur Elkebir Fatima Zohra auprès du comité intergouvernemental de Bioéthique de l'UNESCO de 2001 à 2003.

1.2.2. Organisation des premiers colloques internationaux de bioéthique

Le premier colloque international de bioéthique en Algérie a été organisé par le professeur El Kebir Fatima Zohra à l'université d'Oran Es-Sénia, 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 réflexion et de recherches qui marque l'engagement en faveur de la promotion de la bioéthique en Algérie. Cinq sessions ont été inscrites au programme:

- Éthique et médecine des catastrophes,
- Actualité de la bioéthique,
- Droit de la santé,
- Déontologie et éthique et
- Bioéthique et société.

Les actes du colloque ont été publiés en livre intitulé « BIOETHIQUE : Médecine des catastrophes Actualités, Droit et Société » (**El kebir, 2000**).

Suite aux recommandations de ce colloque, un enseignement d'éthique a été introduit dans le cursus de première année de médecine depuis la rentrée universitaire 2001-2002.

Le deuxième colloque international de bioéthique a été également organisé par le professeur El Kebir Fatima Zohra à l'université d'Oran Es-Sénia, du 20 au 22 novembre 2004, soit 4 ans après le premier.

1.2.3. Formation en Bioéthique

En 2012, une formation de post-graduation de Bioéthique a été instaurée par le professeur El Kebir Fatima Zohra à l'université d'Oran 1 Ahmed BENBELLA par arrêté d'habilitation n°: 186 du 24/06/2012. La première soutenance de thèse de magister dont l'intitulée « Ethique de la recherche et des essais cliniques : Cas des procréations médicalement assistées » (**Boucif Debab, 2014**), a eu lieu en 2014. Cette thèse a été publiée en livre par les éditions universitaires européennes (**Boucif Debab et El kebir, 2015**).

1.3. Dispositif juridique actuel en matière d'éthique médicale et de bioéthique

En 2018, le dispositif juridique national en matière d'éthique médicale et de bioéthique s'est enrichi à travers la promulgation de la nouvelle loi sur la santé, publiée sur le journal officiel n°49 du 29 juillet 2018 relative à la santé. Le titre VII de la nouvelle loi sanitaire est intitulé « ETHIQUE, DEONTOLOGIE ET BIOETHIQUE MEDICALE », totalement consacré au domaine de l'éthique biomédicale, il est composé de quatre chapitres et 60 articles répartis comme suite:

- **Chapitre 1^{er}**, intitulé « **Dispositions générales**», il a comporté 4 articles (de 339 à 342). Dans ce chapitre, le législateur algérien a commencé par définir l'éthique médicale (article 339), (**Figure 14**), puis il évoqua les valeurs éthiques qui doivent guider les professionnels de la santé notamment les principes du respect de la dignité de la personne, de l'honneur, de l'équité et des règles de déontologie (article 340) ensuite par interdire l'exercice illégal de la profession de santé (article 341), et en définitive il a évoqué la création du conseil National de l'Ethique des Sciences de la Santé « CNESS » auprès du ministère de la santé (article 342) (**Figure 15**).

TITRE VII
ETHIQUE, DEONTOLOGIE ET BIOETHIQUE
MEDICALE

Chapitre 1er

Dispositions générales

Art. 339. — L'éthique médicale, au sens de la présente loi, désigne les règles de bonne conduite auxquelles sont soumis les professionnels de santé dans l'exercice de leurs professions. Elle implique les règles de déontologie, d'éthique scientifique et de bioéthique.

Figure 14: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Ethique médicale selon le droit algérien. (Article 339).

TITRE VII
ETHIQUE, DEONTOLOGIE ET BIOETHIQUE
MEDICALE

Chapitre 1er

Dispositions générales

Art. 342. — Il est créé, auprès du ministre chargé de la santé, un conseil national de l'éthique des sciences de la santé.

La composition, les missions, l'organisation et le fonctionnement du conseil, sont fixés par voie réglementaire.

Figure 15 : Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Conseil National de l'Ethique des Sciences de la Santé. (Article 342).

- **Chapitre 2**, intitulé « **Aspects éthiques liés aux patients** », a compris 2 articles (343 et 344), consacrés aux aspects éthiques liés aux patients, particulièrement, le consentement libre et éclairé.

- **Chapitre 3**, intitulé « **Déontologie dans le domaine de la santé** », il a concerné 9 articles (de 345 à 353) portant sur l'ensemble des principes et règles qui régissent les professions de santé et les rapports de professionnels de santé entre eux et avec les malades.

- **Chapitre 4**, intitulé « **Bioéthique** ». Constitué de 46 articles (de 354 à 399), ce dernier est considéré comme étant une nouveauté introduite par cette nouvelle loi. Le premier (article 354), a porté sur la détermination des quatre domaines de la bioéthique (**Figure 16**). Les dispositions relatives à chaque domaine ont été élaborées en section :

-**Section 1** a concerné les prélèvements et à la transplantation d'organes, de tissus et de cellules humains, celle-ci a compris 13 articles (de 355 à 367).

-**Section 2** a concerné les aspects éthiques liés aux droits des donneurs de sang et a compris 2 articles à savoir l'article 368 et 369.

-**Section 3** a concerné l'assistance médicale à la procréation, elle a compris 7 articles (de 370 à 376).

-**Section 4** a concerné la recherche biomédicale, elle a compris 23 articles (de 377 à 399).

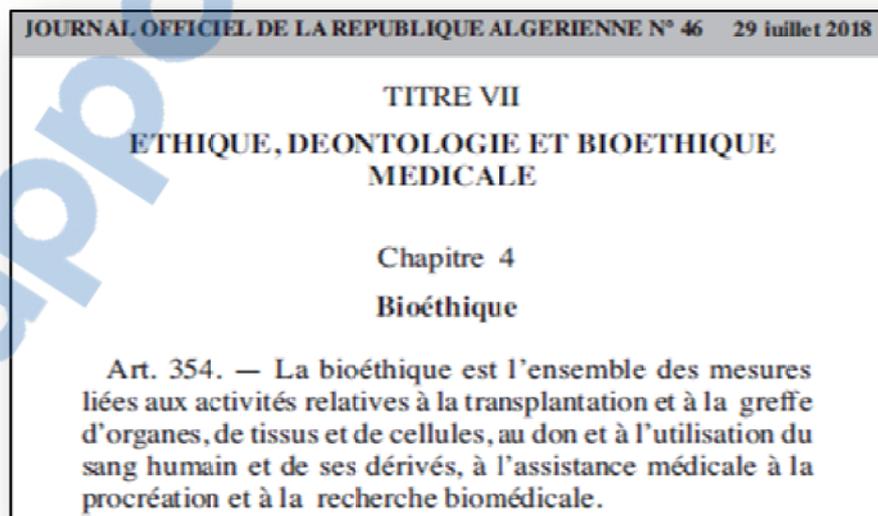


Figure 16: Extrait du journal officiel de la République algérienne N° 46. Bioéthique selon le droit algérien. (Article 354).

2. Tests génétiques

Les tests génétiques englobent deux grandes catégories d'application : d'une part, le test prédictif, le dépistage des porteurs de gènes délétères et le test diagnostique, et d'autre part, les empreintes génétiques. En Algérie, la réglementation actuelle en matière de tests génétiques porte principalement sur les tests de filiation et les empreintes génétiques.

2.1. Test de paternité

Le droit algérien envisage la filiation comme un des effets du mariage dans les mêmes termes que la loi islamique. Selon l'article 40 de l'ordonnance du 27 février 2005 modifiant et complétant la loi du 9 juin 1984, le code algérien permet au juge de recourir aux moyens de preuves scientifiques en matière de filiation (Figure 17).

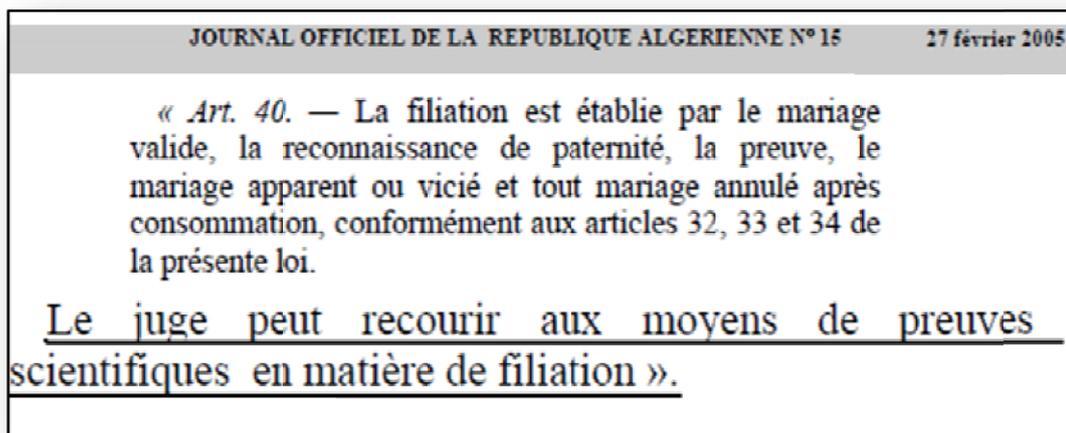


Figure 17: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 15. Filiation dans le droit algérien. (Article 40).

En Algérie, la loi consiste à confirmer la paternité d'un enfant à travers les tests ADN. La sécurité du lien parental dans l'intérêt primordial de l'enfant, l'équilibre et la paix des familles, justifient que la preuve biologique ne puisse être rapportée que sous le contrôle du juge. Toute procédure faite en dehors du cadre judiciaire est passible de forte amende et puni d'emprisonnement.

En raison du caractère sensible de l'information génétique, deux laboratoires d'analyses ont pour mission d'accompagner la justice à élucider la paternité d'un enfant à savoir le laboratoire national de police scientifique sis à Châteauneuf (El-Biar) et le laboratoire national d'études criminologiques relevant de la Gendarmerie nationale sis à Chéraga.

2.2. Empreintes génétiques

Les empreintes génétiques ont un pouvoir d'information très important. Elles sont reconnues comme une évolution majeure de l'histoire de l'enquête judiciaire. L'exploitation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) constitue l'un des outils les plus fiables en matière d'identification. En Algérie, un cadre législatif a été établi à travers la loi n°16-02 du 19 juin 2016 complétant l'ordonnance n°66-156 du 8 juin 1966 portant code pénal et de la loi n°16-03 du 19 juin 2016, relative à l'utilisation de l'empreinte génétique dans les procédures judiciaires et l'identification des individus dans le respect de leur vie privée et de leurs données personnelles.

Le premier chapitre la présente loi est intitulé « **DISPOSITIONS GENERALES** », il comporte deux articles, le premier régit l'utilisation de l'ADN dans les procédures judiciaires et l'identification des personnes disparues ou non identifiées et le deuxième définit l'empreinte génétique, l'ADN, les parties codantes de l'ADN, les parties non codantes de l'ADN, l'analyse génétique, les prélèvements biologiques et le rapprochement (**Figure 18**).

Loi n° 16-03 du 14 Ramadhan 1437 correspondant au 19 juin 2016 relative à l'utilisation de l'empreinte génétique dans les procédures judiciaires et l'identification des personnes.

CHAPITRE I DISPOSITIONS GENERALES

Article 1er. — La présente loi a pour objet de fixer les règles d'utilisation de l'empreinte génétique dans les procédures judiciaires et l'identification des personnes disparues ou non identifiées.

Art. 2. — Au sens de la présente loi, on entend par :

1- **Empreinte génétique** : la succession dans la partie non codante de l'ADN ;

2- **ADN (Acide désoxyribonucléique)** : enchaînement de nucléotides, dont chacune est composée d'une base azotée Adénine (A), Guanine (G), Cytosine (C) et Thymine (T), d'un sucre (désoxyribose) et d'un groupement phosphate ;

3- **Parties codantes de l'ADN** : les séquences de l'ADN portant l'information génétique pour la synthèse d'une protéine ;

4- **Parties non codantes de l'ADN** : les séquences de l'ADN qui ne sont pas traduites en protéines ;

5- **Analyse génétique** : l'ensemble des étapes effectuées sur les prélèvements biologiques en vue d'obtenir une empreinte génétique ;

6- **Prélèvements biologiques** : tissus ou liquides biologiques permettant d'obtenir une empreinte génétique ;

7- **Rapprochement** : la comparaison de deux empreintes génétiques.

Figure 18: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 37. Dispositions générales relatives à l'utilisation de l'empreinte génétique dans les procédures judiciaires et l'identification des personnes. (Articles 1,2, 3, 4, 5, 6,7).

Le deuxième chapitre est intitulé « **CONDITIONS ET MODALITES D'UTILISATION DE L'EMPREINTE GENETIQUE** », celui-ci comporte 6 articles allant de l'article 3 à l'article 8.

L'article 3, insiste sur le respect de la dignité, de la vie privée de la personne et de la protection de ses données personnelles qui doivent être garanties durant les différentes étapes de prélèvement biologique et d'utilisation de l'empreinte génétique.

L'article 4 stipule que les procureurs de la République, les juges d'instruction et les juges de sièges sont habilités à ordonner des prélèvements biologiques et de les analyser génétiquement conformément aux dispositions du code de procédure pénale et de la présente loi. Dans les mêmes dispositions, les officiers de la police judiciaire, agissant dans le cadre de leurs investigations peuvent, après autorisation préalable de l'autorité judiciaire compétente, demander des prélèvements biologiques pour analyse génétique.

L'article 5 dispose, de son côté, qu'il peut être procédé aux prélèvements biologiques aux fins d'obtenir une empreinte génétique sur les personnes suspectées d'avoir commis des crimes ou délits contre la sûreté de l'Etat, les personnes, aux bonnes mœurs, aux biens, à l'ordre public ou des infractions prévues par la loi relative à la lutte contre les stupéfiants ou par la loi relative à la lutte contre le blanchiment de capitaux et au financement du terrorisme, ainsi tout autre crime ou délit lorsque la juridiction compétente le juge nécessaire. Il dispose également que le prélèvement biologique sur un enfant ne peut être effectué qu'en présence de l'un de ses parents, de son tuteur, de la personne à laquelle la garde a été confiée ou de la personne qui les représentent légalement. A défaut, en la présence du représentant du parquet général compétent. Il prévoit également la détermination des conditions relatives à l'enregistrement des données génétiques dans la base de données, instituée, auprès du service central de l'empreinte génétique, ainsi que les conditions de leur exploitation, conservation et effacement, les conditions de la tenue des fichiers relatifs aux catégories des personnes et des preuves pénales et la détermination des prérogatives du magistrat chargé de service central de l'empreinte génétique. Le dernier article stipule que les analyses génétiques ne peuvent être effectuées que par des laboratoires et des experts agréés.

Le troisième chapitre est intitulé « **SERVICE CENTRAL DES EMPREINTES GENETIQUES** », son Article 9 précise qu'il est créé, au ministère de la justice, un service central des empreintes génétiques dirigé par un magistrat, assisté d'une cellule technique.

Le quatrième chapitre est intitulé « **DISPOSITIONS PENALES** », dans ce volet le projet de loi propose l'incrimination de la divulgation des données enregistrées dans la base centrale des données. Son texte présente l'incrimination de l'utilisation des échantillons biologiques ou empreintes génétiques à des fins non prévues par le projet de loi et le refus d'obtempérer aux réquisitions de se soumettre à des prélèvements pour obtenir l'empreinte génétique. Selon le projet de loi, les services spécialisés de la Sûreté et de la Gendarmerie nationale continuent à conserver les échantillons biologiques sur lesquels des analyses génétiques ont été effectuées, jusqu'à leur destruction. Il prévoit également le transfert des empreintes génétiques conservées auprès des services suscités vers la base centrale de l'empreinte génétique, prévue par la présente loi, dans un délai maximum d'une année, à partir de son institution. Le ministère de la Justice a insisté sur l'interdiction au recours à l'empreinte génétique sans nécessité ou l'usage des échantillons recueillis ou stockés à des fins illégales.

2.3. Plan National Cancer 2015-2019

Parmi les axes stratégiques du projet national de tests moléculaires, l'amélioration de la prévention, et du dépistage de certains cancers, la redynamisation du traitement et le renforcement des capacités de financement de la prise en charge des cancers. Ce projet s'intègre dans le domaine d'une prise en charge des maladies cancéreuses, prenant en compte les caractéristiques intrinsèques des tumeurs mais aussi les caractéristiques individuelles des patients dans le but de s'orienter vers une médecine personnalisée. Ainsi, il est devenu indispensable d'établir le statut mutationnel de chaque patient afin d'orienter le clinicien vers une médecine personnalisée selon la signature moléculaire.

Il s'agit donc de mettre à leur disposition des tests moléculaires afin d'établir le statut mutationnel de chaque patient. Seuls ceux possédant des mutations de ces gènes dits oncogènes, seront éligibles à un traitement par des thérapies ciblées, dite médecine personnalisée. Ceci va permettre d'éviter aux patients non éligibles, les effets secondaires des drogues et également, de réduire le coût d'achat des produits anti cancers exorbitant. En outre, il est nécessaire d'explorer le statut mutationnel des gènes héréditaires constitutionnels tels que les gènes BRCA1 et BRCA2 dans la population algérienne où le taux de consanguinité est très élevé. Ceci aura un impact de prévention étant donné que les personnes ayant des mutations de ces deux gènes pourront décider d'établir des mastectomies ou ovariectomies de prophylaxie afin de prévenir le cancer. Un « Comité National chargé du Suivi de la Lutte contre le Cancer » a été créé par arrêté Ministériel N°64 du 24 mars 2014. Selon son article 2, le comité a pour missions l'élaboration du Plan National de lutte contre le Cancer pour la période 2015-2019.

3. Droits fondamentaux de l'enfant : Contexte national

Dans le vocabulaire juridique, l'enfant est assimilé au mineur, le caractérisant alors par sa jeunesse, c'est un être humain dont la majorité n'est pas atteinte, sachant que celle-ci est fixée en vertu de la législation qui lui est applicable, il est donc le petit homme, celui qui n'a pas encore acquis toutes les qualités nécessaires pour assumer les devoirs et responsabilités de la vie sociale et juridique (**Hauser, 1996**).

En Algérie, la majorité civile est fixée dans le Code Civil, conformément à l'article 40, à 19 ans révolus. L'intérêt et la protection de l'enfant constituent les principes fondamentaux de l'ensemble des textes législatifs, réglementaires et administratifs promulgués en faveur de l'enfant. L'article 25 du code civil, stipule que l'enfant conçu jouit des droits déterminés par la loi. Dans le corpus législatif, l'enfant dispose du droit à l'égalité et à la non-discrimination, à l'intérêt supérieur, au droit à la vie et à la survie, au droit à un nom, à une nationalité et à la préservation de l'identité, à une meilleure protection familiale, à une meilleure santé possible, à l'éducation et à la protection.

Dans ses articles 259 et 304, le code pénal garantit à l'enfant le droit à la vie à tous les stades de son développement. Il considère l'infanticide comme meurtre ou assassinat d'un enfant nouveau né, de même qu'il proscrie l'avortement sauf dans les cas de prescription médicale. Au terme de la loi portant constitution en son article 53, l'enseignement fondamental est obligatoire. Sa gratuité obéit aux conditions fixées par la loi.

4. Santé de l'enfant

L'Algérie, depuis son indépendance en 1962, à travers un engagement soutenu à la politique de santé publique, a fait des réalisations considérables dans l'amélioration de la situation de la santé dans le pays. Les taux de mortalité maternelle et infantile ont baissé, des campagnes de vaccination réussies ont été introduites et l'espérance de vie de la plupart des segments de la population a considérablement augmenté (**Rapporteur spécial nations unies des droits de l'homme, 2016**).

Dans la législation algérienne, l'article 54 de la constitution, reconnaît à tous les citoyens le droit à la protection de la santé. Les mesures médicales relatives à la protection maternelle et infantile ont été établies par la loi n°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé. Cette loi dite « 85-05 », a succédé à l'ordonnance 1976 portant code de santé publique. Dans son article 68, les mesures de protection maternelle et infantile doivent être garanties à tous les stades du développement de l'enfant (**Figure 19**).

Loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé,

TITRE II

SANTE PUBLIQUE ET EPIDEMIOLOGIE

Chapitre V

Mesures de protection maternelle et infantile

Art. 68. — La protection maternelle et infantile est l'ensemble des mesures médicales, sociales, administratives, ayant pour but, notamment :

- de protéger la santé de la mère en lui assurant les meilleures conditions médicales et sociales aussi bien avant, pendant, qu'après la grossesse ;**
- de réaliser les meilleures conditions de santé et de développement psycho-moteur de l'enfant.**

Figure 19: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 8. Mesures de protection maternelle et infantile. (Article 68).

En 2018, la loi n°18-11 du 02 juillet 2018 relative à la santé, est venue en remplacement de l'unique loi sanitaire de la République Algérienne qui date de 1985. Dans ses articles 69,70 et 71, il est précisé la protection de la santé de la mère et de l'enfant (**Figure 20**).

TITRE II PROTECTION ET PREVENTION EN SANTE

Chapitre 3 Programmes spécifiques de santé

Section 1 *Protection de la santé de la mère et de l'enfant*

Art. 69. — La protection de la santé de la mère et de l'enfant est assurée par l'ensemble des mesures médicales, psychologiques, sociales, éducatives et administratives ayant pour but, notamment :

- de protéger la santé de la mère, avant, pendant et après la grossesse ;
- d'assurer les conditions de santé et de développement de l'enfant.

Art. 70. — Les programmes de lutte contre la mortalité maternelle et infantile, constituent une priorité de santé publique. Ils sont mis en œuvre par les structures et les établissements de santé.

Art. 71. — La planification familiale constitue une priorité de santé publique. Elle participe à la préservation de la santé de la mère et de l'enfant.

Elle est élaborée et mise en œuvre par les structures et établissements de santé à travers l'ensemble des mesures et dispositifs sanitaires, sociaux, éducatifs, de communication et de sensibilisation.

Figure 20: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Protection de la santé de la mère et de l'enfant. (Articles 69, 70 et 71).

4.1. Santé de l'enfant en période postnatale

En Algérie, la protection et la promotion de la santé des adolescents et des jeunes constituent une priorité de l'état (**Figure 21**). Les structures et établissements d'accueil de la petite enfance sont tenus au respect des normes de santé, hygiène et sécurité (**Figure 22**).

TITRE II PROTECTION ET PREVENTION EN SANTE

Chapitre 3 Programmes spécifiques de santé

Section 2

Protection de la santé des adolescents

Art. 84. — La protection et la promotion de la santé des adolescents et des jeunes, constituent une priorité de l'Etat.

Le ministre chargé de la santé élabore et met en œuvre, en collaboration avec les services concernés, des programmes spécifiques et adaptés aux besoins de santé des adolescents et des jeunes.

Figure 21: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Protection de la santé des adolescents. (Article 84).

TITRE II PROTECTION ET PREVENTION EN SANTE

Chapitre 3 Programmes spécifiques de santé

Section 1 *Protection de la santé de la mère et de l'enfant*

Art. 81. — Les structures et établissements d'accueil de la petite enfance, sont tenus au respect des normes de santé, d'hygiène et de sécurité, conformément à la législation et à la réglementation en vigueur.

Figure 22: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Protection de la santé de la mère et de l'enfant. (Article 81).

4.2. Santé de l'enfant en période anténatale

Ces dernières années en Algérie, le suivi des femmes par les consultations prénatales s'est sensiblement amélioré. Selon le Rapport National sur le Développement Humain (2013-2015), les proportions des femmes ayant eu au moins une consultation prénatale en milieu qualifié est de 81% en 2002 et de 89,4% en 2006, par ailleurs une diminution des proportions de femmes de 15 à 49 ans qui n'ont reçu aucune consultation prénatale a été observée avec 19,3% en 2002 et 9,7% en 2006. Ces consultations se faisaient essentiellement auprès du privé (**Rapport National sur le Développement Humain (2013-2015), 2016**).

En Algérie, les mesures de protection maternelle et infantile ont été commandées dans l'article 69 de la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé (**Figure 23**).

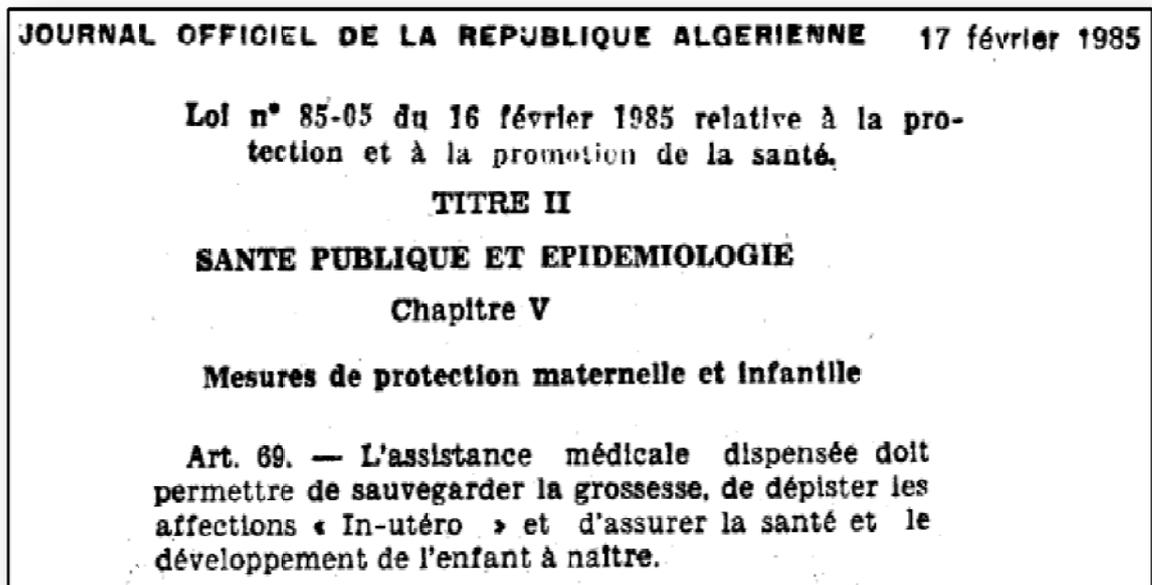


Figure 23: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 8. Mesures de protection maternelle et infantile. (Article 69).

Actuellement, la loi relative à la santé n°18-11 du 02 juillet 2018, fixe la procédure de prise en charge de la femme enceinte pendant la période de grossesse à travers son article 73 (**Figure 24**).

TITRE II
PROTECTION ET PREVENTION EN SANTE

Chapitre 3

Programmes spécifiques de santé

Section 1

Protection de la santé de la mère et de l'enfant

Art. 73. — Les professionnels de santé doivent déclarer la femme enceinte. Elle est inscrite dès le troisième trimestre de grossesse, selon son choix, auprès d'une maternité publique ou privée.

L'Etat met en place les moyens appropriés pour assurer le suivi périodique et obligatoire de la grossesse.

Les modalités d'application du présent article sont fixées par voie réglementaire.

Figure 24 : Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Protection de la santé de la mère et de l'enfant. (Article 73).

4.2.1. Diagnostic prénatal

Suivant l'article 75 de la nouvelle loi du 02 juillet 2018 relative à la santé, les programmes de dépistage et diagnostic néonataux sont élaborés par le ministère de la santé. L'article 76, précise que le diagnostic prénatal peut être pratiqué sur indication médicale, dans des structures habilitées ou agréées à cet effet (**Figure 25**).

TITRE II PROTECTION ET PREVENTION EN SANTE

Chapitre 3 Programmes spécifiques de santé

Section 1 Protection de la santé de la mère et de l'enfant

Art. 75. — Les programmes de dépistage et de diagnostic néonataux sont élaborés par le ministère chargé de la santé et mis en œuvre par les établissements de santé.

La liste des maladies à dépister est fixée par voie réglementaire.

Art. 76. — Le diagnostic prénatal peut être pratiqué sur indication médicale en vue de détecter, in-utéro, chez l'embryon ou le fœtus, une affection d'une particulière gravité.

Le diagnostic prénatal est assuré dans des structures habilitées ou agréées à cet effet.

Les conditions d'agrément de ces structures sont fixées par voie réglementaire.

Figure 25: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Protection de la santé de la mère et de l'enfant. (Articles 75 et 76).

4.2.2. Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire n'est devenu possible qu'après l'introduction clinique de la fécondation *in vitro* (FIV) en 1978 au Royaume-Uni, pour les couples stériles et le développement de techniques assez sensibles pour permettre d'analyser les chromosomes ou les gènes au niveau d'une seule cellule. Avec les progrès de la procréation médicalement assistée (PMA), on peut désormais choisir le sexe de son bébé. L'article 375 de la loi du 02 juillet 2018 relative à la santé interdit la sélection du sexe de l'enfant (**Figure 26**). Les dispositions pénales relatives à ce procédé ont été précisées dans l'article 436, du titre VIII intitulé « DISPOSITIONS PENALES » de la même loi (**Figure 27**).

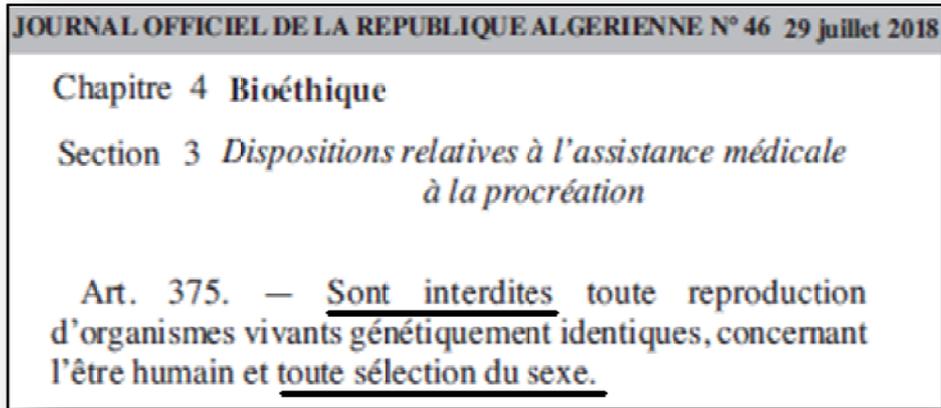


Figure 26: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Dispositions relatives à l'assistance médicale à la procréation. (Article 375).

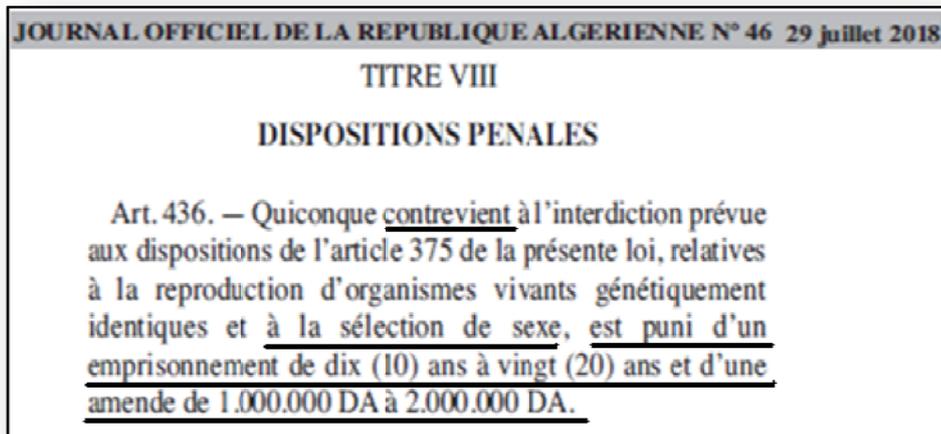


Figure 27: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Dispositions pénales. (Article 436).

Rappelons que le législateur algérien a reconnu la procréation médicalement assistée comme technique médicale moderne de conception, **par ordonnance n° 05-02 du 18 Moharram 1426 correspondant au 27 février 2005 modifiant et complétant la loi n° 84-11 du 9 juin 1984 portant code de la famille**. Selon son article 11, ce procédé doit être destiné exclusivement à répondre à la demande d'un couple vivant et marié légalement, sans avoir recours au don de **spermatozoïdes, d'ovule ou de procédé de mère porteuse**. Le chapitre 4, Section 3 de la loi n°18-11 du 02 juillet 2018 relative à la santé consacre à la procréation médicalement assistée 7 articles (de l'article 370 à 376). Cette initiative vise à améliorer le cadre légale de ces pratiques en algérie.

4.3. Enfants en situation d'handicap

Selon le rapport national sur le développement humain réalisé en coopération avec le programme des nations unies pour la période allant de 2013 à 2015, les personnes présentant un handicap en Algérie ont traduit une prévalence de 1,4%. Chez les enfants de moins de 4 ans, la prévalence était de 1% (**Rapport National sur le Développement Humain (2013-2015), 2016**).

4.3.1. Mesures destinées aux enfants handicapés

Au sens de la loi n°18-11 du 02 juillet 2018, l'article 88 précise que les personnes handicapées dont les enfants sont considérés comme étant des personnes en difficulté (**Figure 28**), l'article 89 stipule que les personnes handicapées ont droit à une protection sanitaire spécifique à la charge de l'état (**Figure 29**). L'accès à la santé pour les personnes en situation de handicap a tenu compte de leurs besoins spécifiques dans le respect des droits fondamentaux des personnes, la dignité, l'équité, la solidarité et l'éthique.

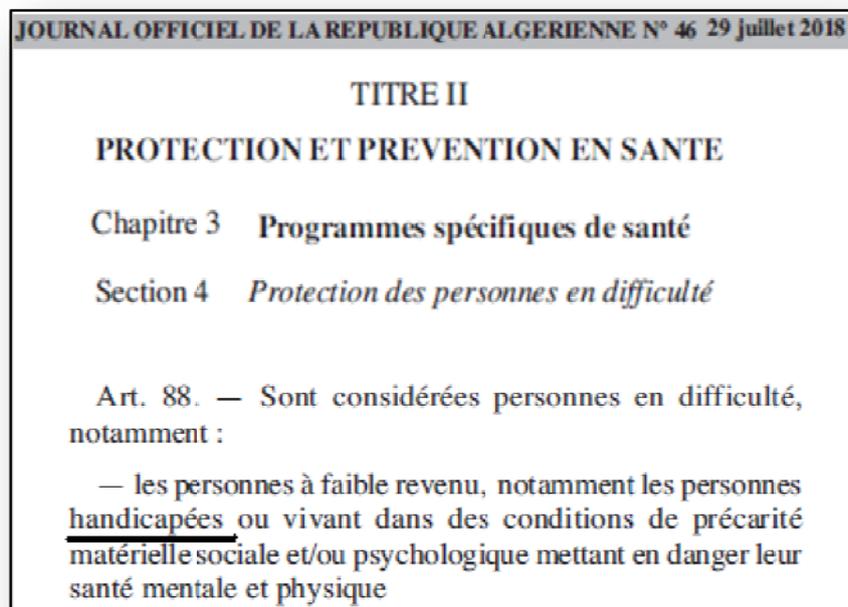


Figure 28: Extrait du journal officiel de la République algérienne N° 46. Protection des personnes en difficulté. (Article 88).

TITRE II

PROTECTION ET PREVENTION EN SANTE

Chapitre 3 Programmes spécifiques de santé

Section 4 *Protection des personnes en difficulté*

Art. 89. — Les personnes en difficulté ont droit à une protection sanitaire spécifique à la charge de l'Etat.

Figure 29: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46. Protection des personnes en difficulté. (Article 89).

Des mesures de protection relatives aux personnes en difficulté ont été annoncées depuis 1985 dans la loi n°85-05 du 16 février relative à la protection et la promotion de la santé, les articles 89, 90, 91, 92, 93,94 de la présente loi sont montrés dans la figure 19 (**Figure 30**).

Chapitre IX

Mesures de protection
des personnes en difficulté

Art. 89. - Est considéré comme personne en difficulté, tout enfant, adolescent, adulte ou personne âgée atteint:

- soit d'une déficience psychologique ou anatomique;
- soit d'une incapacité d'accomplir une activité dans les limites considérées comme normales pour un être humain;
- soit d'un handicap qui limite ou interdit une vie sociale normale.

Art. 90. - Les personnes en difficulté ont droit à la protection sanitaire et sociale, conformément à la législation en vigueur.

Art. 91. - Les actions en faveur des personnes en difficulté doivent être marquées par le respect de la personne humaine et ménager leur dignité et leur sensibilité particulière.

Art. 92. - Les personnes en difficulté bénéficient de soins appropriés, de la rééducation et de l'appareillage.

Art. 93. - Les mesures appropriées pour la prévention de l'incapacité, de la rééducation, la réadaptation et l'insertion dans la vie sociale des personnes atteintes de déficience, d'incapacité ou d'un handicap, sont fixées par voie réglementaire.

Art. 94. - Le personnel médical et les autres personnes nécessaires à la prise en charge des personnes en difficultés exercent leurs activités dans les établissements correspondants selon, des dispositions fixées par voie réglementaire.

Figure 30: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 8. Mesures de protection des personnes en difficulté. (Articles 89, 90, 91, 92, 93,94).

4.3.1.1. Droit à l'accès aux services intégrés de soins

L'Algérie a véritablement développé une politique d'intégration en faveur des enfants handicapés. La loi du 8 mai 2002 relative à la protection et à la promotion des personnes en situation de handicap stipule que la prévention et le dépistage précoce pour une prise en charge, un enseignement visant l'inclusion scolaire en milieu spécialisé ou ordinaire, des appareillages, des soins et des rééducations sont mis en œuvre pour une autonomie grandissante avec l'âge (**Figure 31**). L'article 14 de la présente loi précise que les enfants handicapés doivent bénéficier d'une prise en charge précoce.

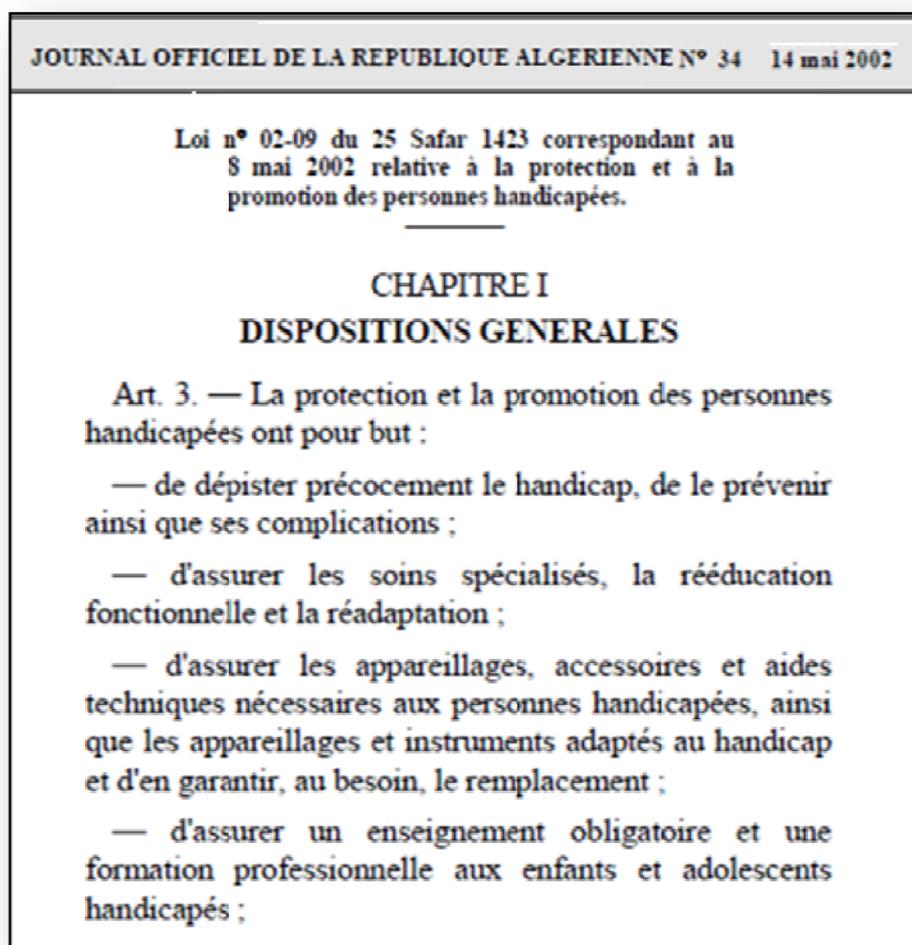


Figure 31: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 34. Protection et promotion des personnes handicapées. Dispositions générales. (Article3).

4.3.1.2. Scolarisation des enfants vivant avec un handicap

La scolarité des enfants ayant des besoins spécifiques, dont ceux vivant avec un handicap, est prise en charge par des institutions relevant, selon les cas, des secteurs de l'éducation nationale, de la santé, de la solidarité nationale et de la protection sociale. Selon le rapport du Plan National d'Action pour les enfants de 2008 à 2015, le nombre d'enfants vivant avec un handicap inscrits dans les écoles ordinaires est passé progressivement de 302 en 2002 à 1033 en 2007 (**Plan National d'Action pour les enfants de 2008 à 2015, 2016**).

Réussir la scolarisation des jeunes vivant avec un handicap, c'est augmenter de manière considérable leurs chances d'insertion professionnelle et sociale. L'arrêté interministériel du 13 mars 2014 énonce les modalités d'ouverture de classes spéciales pour enfants en situation de handicap (**Figure 32**).

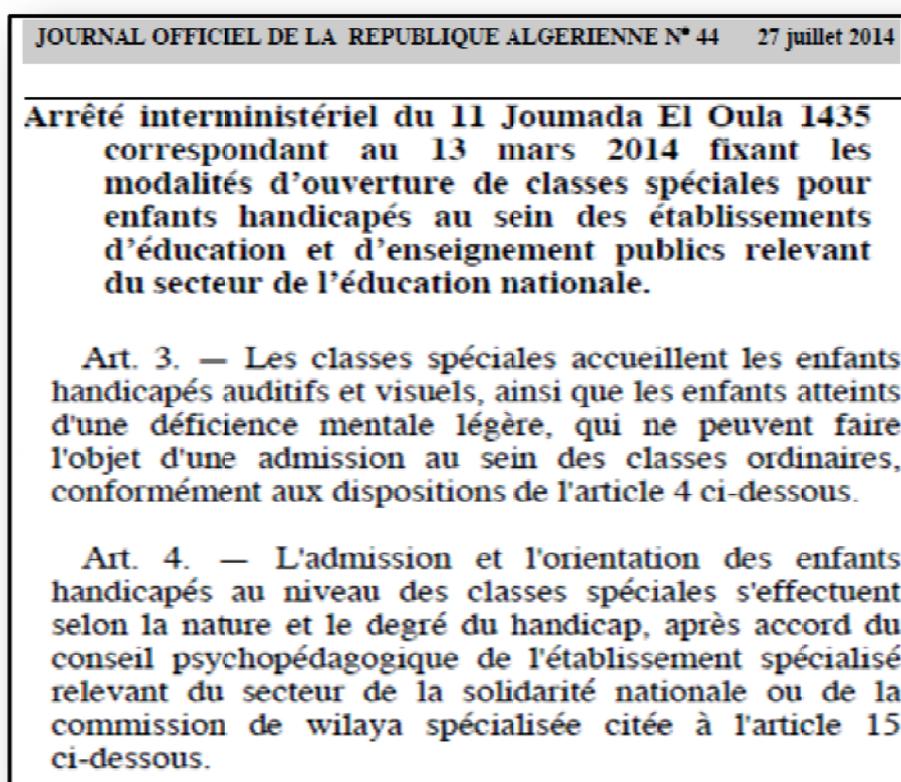


Figure 32 : Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 44. Modalités d'ouverture de classes spéciales pour enfants handicapés au sein des établissements d'éducation et d'enseignement publics relevant du secteur de l'éducation nationale. (Articles 3et 4).

5. Instruments internationaux ratifiés par l'Algérie

L'Algérie a signé et ratifié pratiquement tous les traités internationaux en matière de droits de l'homme et est actuellement membre du Conseil des droits de l'homme de l'ONU (**Etat des principaux instruments internationaux et régionaux relatifs aux droits de l'Homme ratifiés par l'Algérie, 2014**).

En ratifiant les traités et accords internationaux, l'Algérie a proclamé son engagement à garantir les droits de tous les enfants à la dignité humaine et au respect en leur assurant une protection totale régie par des lois et des règlements adaptés et par des programmes soutenus conçus selon le principe de l'intérêt supérieur de l'enfant.

5.1. Déclaration Universelle des Droits de l'Homme (1948)

L'Algérie a ratifié la Déclaration **Universelle des Droits de l'Homme** en 1963 par application de l'article 11 de la constitution de 1963, « La République donne son adhésion à la Déclaration universelle des droits de l'Homme. Convaincue de la nécessité de la coopération internationale, elle donnera son adhésion à toute organisation internationale répondant aux aspirations du peuple algérien » (Journal officiel N° 64 du 10 septembre 1963). En effet les droits de l'enfant découlent des Droits de l'Homme.

5.2. Convention internationale des Droits de l'Enfant (CIDE) (1992)

L'Algérie a ratifié la Convention internationale des droits de l'enfant le 19 décembre 1992 par décret présidentiel n° 92-461 (Journal officiel N° 91 du 23 décembre 1992). La Convention internationale des droits de l'enfant complète la Déclaration universelle des droits de l'homme. En tant que texte consensuel, elle a une vocation universelle et prend en compte la diversité culturelle à travers le monde.

5.3. Convention relative aux droits des personnes handicapées (CDAPH) (2006)

L'Algérie a ratifié la CDAPH, par décret présidentiel n° 09-188 du 12 mai 2009 portant ratification de la convention relative aux droits des personnes handicapées (Journal officiel N° 33 du 31 mai 2009). En ratifiant cette convention, l'Algérie s'est engagée à garantir la promotion et la protection des droits des personnes handicapées par notamment l'inclusion, l'accessibilité et la protection contre toute discrimination.

III. OBJECTIFS DE L'ETUDE

III. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Notre étude a un double objectif, elle a porté sur 2 volets, l'un, éthique et l'autre cytogénétique.

- L'objectif du volet éthique a permis d'établir une réflexion sur les aspects cytogénétiques et sociodémographiques des pathologies chromosomiques. Cette réflexion a été menée à la frontière de l'éthique et du droit.
- L'objectif du volet cytogénétique a été de décrire les anomalies chromosomiques chez l'enfant issu de la population de l'ouest algérien dans le cadre du diagnostic cytogénétique conventionnel post natal.

IV. POPULATION ET MÉTHODES PRATIQUES

IV. POPULATION ET MÉTHODES PRATIQUES

1. Données de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, exhaustive et monocentrique d'une série de cas. Elle a été réalisée au laboratoire de recherche en génétique médicale appliquée à l'ophtalmologie « LGMO », ce laboratoire rattaché à la clinique *Hammou Bouléllis*, EHS ophtalmologique d'Oran, est spécialisé en cytogénétique conventionnelle post natale. Entré en fonction en 1975, il est considéré comme étant le premier en Algérie à offrir l'instrumentation et le personnel nécessaire pour effectuer un caryotype et interpréter fidèlement le résultat final.

Étaient inclus dans notre étude tous les enfants âgés de moins de 16 ans et issus de la région de l'ouest algérien. Ce territoire concerne 9 wilayas à savoir, Tlemcen, Tiaret, Saïda, Sidi bel abbés, Mostaganem, Mascara, Oran, Ain Témouchent et Relizane (**Figure 33**).

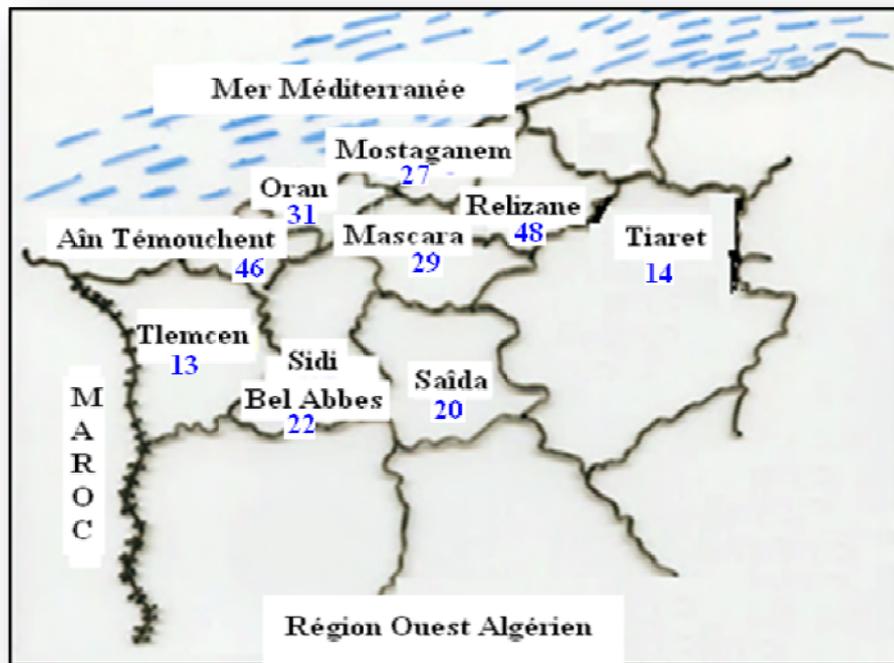


Figure 33 : Carte des 9 wilayas de la région de l'ouest algérien et leur indicatif.

Notre étude a porté sur deux périodes :

- La période s'étalant de janvier 2010 à décembre 2014 a concerné l'étude des caractéristiques sociodémographiques.
- La période allant de janvier 2000 à décembre 2014 a porté sur la description des anomalies chromosomiques chez l'enfant dans le cadre du diagnostic cytogénétique conventionnel post natal.

2. Collecte des données

Pour répondre aux objectifs fixés par l'étude, les données informatives ont été collectées manuellement sur deux fiches d'exploitation:

- 1) La première (**ANNEXE 1**), elle a concerné la période s'étalant de janvier 2010 à décembre 2014, les données ont été colligées à partir du dossier du malade, elles ont intéressé la configuration chromosomique, le sexe, l'âge des enfants au moment du diagnostic génétique, la situation socioéconomique parentale (basée sur la profession), le lieu de résidence, l'âge des parents au moment de la conception de leur enfant porteur d'anomalies chromosomiques et la parité.
- 2) La deuxième (**ANNEXE 2**), elle a concerné la période s'étalant de janvier 2000 à décembre 2014, les données ont été colligées à partir du registre d'admission du laboratoire, elles ont intéressé le numéro du dossier, l'âge du patient et le résultat du caryotype, le type d'anomalie chromosomique et la pathologie engendrée.

3. Saisie et analyse des données

Les données recueillies ont été saisies et analysées sur un micro-ordinateur à l'aide d'un logiciel de traitement statistique « EPI INFO 6 ».

L'ensemble des représentations graphiques a été réalisé à l'aide du logiciel « Excel ».

4. Considérations éthiques

Toutes les photos des enfants présentées dans notre thèse ont été prises avec l'aimable autorisation des parents. Les procédures concernant la confidentialité des dossiers répertoriés aux archives du service ont été respectées fidèlement. Chaque dossier répertorié a été assujéti à une identification numérique dans le but de conserver la confidentialité.

En Algérie, l'usage des dossiers médicaux a été établi dans la loi 90-17 modifiant et complétant la loi 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé par Décret exécutif N° 276 du 06/07/1992 pour des publications scientifiques. Dans son article 40, Paragraphe 2 intitulé « LE SECRET PROFESSIONNEL du CODE DE DEONTOLOGIE MEDICALE » (**Figure 34**). L'obligation déontologique veille à ce que l'identification du malade ne soit pas possible.

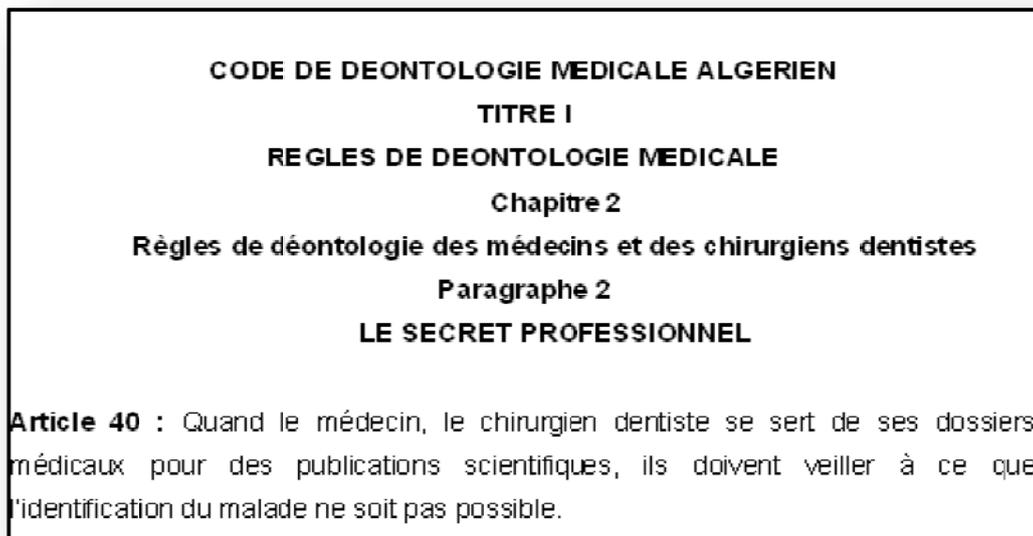


Figure 34: Extrait du Code de déontologie médicale algérien.
Secret professionnel. (Article 40).

Selon les règles en vigueur en Algérie, la loi n°18-11 du 02 juillet 2018 relative à la santé du Titre I intitulé « Dispositions et principes fondamentaux », Chapitre 3 intitulé « Droits et obligations des patients », l'article 24 précise que toute personne a droit au respect de sa vie privée et au secret des informations médicales sauf les cas prévus expressément par la loi (**Figure 35**).

TITRE I

DISPOSITIONS ET PRINCIPES FONDAMENTAUX

Chapitre 3

Droits et obligations des patients

Art. 24. — Toute personne a droit au respect de sa vie privée ainsi qu'au secret des informations médicales la concernant, exception faite des cas prévus expressément par la loi.

Le secret médical couvre l'ensemble des informations parvenues à la connaissance des professionnels de santé.

Figure 35: Extrait du journal officiel de la république algérienne N° 46.

Droits et obligations des patients. (Article 24).

Ces modalités sont en conformité avec le contexte international : la Déclaration d'Helsinki de L'AMM. Adoptée par la 64^{ème} Assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale en Octobre 2013 au Fortaleza, Brésil, son article 24, Section , Vie privée et confidentialité, Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains (**Figure 36**), stipule que toutes les précautions doivent être prises pour protéger la vie privée et la confidentialité des informations personnelles concernant les personnes impliquées dans la recherche.

Déclaration d'Helsinki de L'AMM - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains

Adoptée par la 18^e Assemblée générale de l'AMM, Helsinki, Finlande, Juin 1964 et amendée par les :

29^e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Japon, Octobre 1975

35^e Assemblée générale de l'AMM, Venise, Italie, Octobre 1983

41^e Assemblée générale de l'AMM, Hong Kong, Septembre 1989

48^e Assemblée générale de l'AMM, Somerset West, Afrique du Sud, Octobre 1996

52^e Assemblée générale de l'AMM, Edimbourg, Ecosse, Octobre 2000

53^e Assemblée générale de l'AMM, Washington DC, Etats Unis, Octobre 2002 (ajout d'une note de clarification)

55^e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Japon, Octobre 2004 (ajout d'une note de clarification)

59^e Assemblée générale de l'AMM, Séoul, République de Corée, Octobre 2008

64^e Assemblée générale de l'AMM, Fortaleza, Brésil, Octobre 2013

Vie privée et confidentialité

Article 24. « Toutes les précautions doivent être prises pour protéger la vie privée et la confidentialité des informations personnelles concernant les personnes impliquées dans la recherche ».

Figure 36: Extrait de la Déclaration d'Helsinki d'Helsinki.

Vie privée et confidentialité. (Article 24).

5. Techniques de l'étude : Isolation des chromosomes

Pour tous nos patients un même protocole a été mis en œuvre, les chromosomes ont été isolés et analysés à partir d'un prélèvement sanguin :

Les lymphocytes périphériques ont d'abord été introduits dans un milieu de culture stérile (RPMI 1640) (**Figure 37 A**), additionné d'une lectine à fort pouvoir mitogène (phytohémagglutinine ou PHA) et de deux d'antibiotiques la Pénicilline et la Streptomycine en raison de prévention de la contamination bactérienne par l'efficacité de leur action combinée contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif (**Figure 37 B**). Ensuite nos préparations cellulaires ont été portées à l'étuve et cultivées pendant une durée de 70 heures à température de 37°C (**Figure 37 C**).

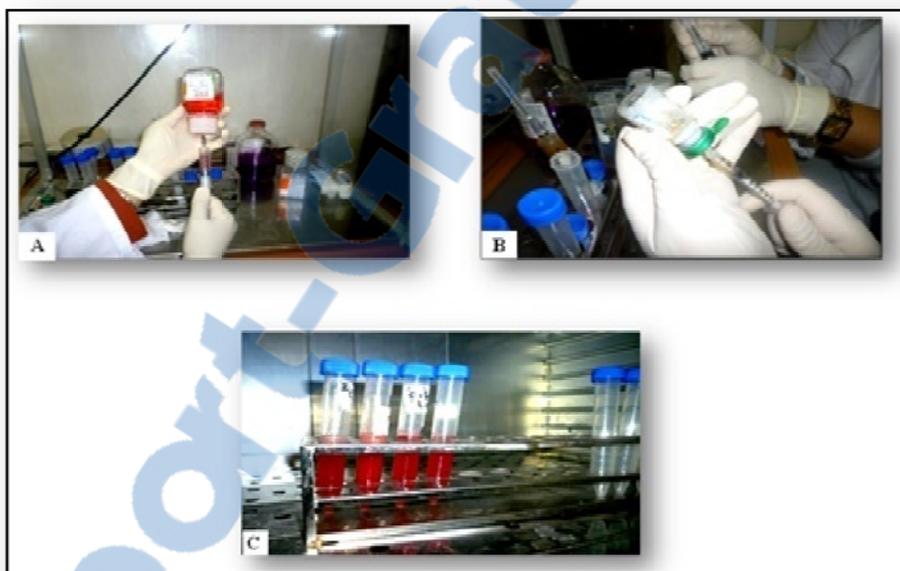


Figure 37. Culture cellulaire des lymphocytes sanguins périphériques :

- A. Ajout du milieu de culture (RPMI 1640).
- B. Stimulation de la croissance des lymphocytes par la PHA.
- C. Mise dans l'étuve à température de 37°C.

Après 70 heures d'incubation, une solution de colchicine à 40 mg a été rajoutée dans nos préparations cellulaires (**Figure 38**). La colchicine va agir pendant 2 heures à 37°C, en empêchant les cellules de passer au stade suivant de la mitose (anaphase), ainsi les chromosomes sont condensés au maximum et la division cellulaire est bloquée en phase de la métaphase.



Figure 38. Blocage des mitoses par la solution de colchicine.

Ultérieurement, les préparations cellulaires ont été traitées par une solution hypotonique de faible concentration en sel (chlorure de potassium : KCl à 0.075M) (**Figure 39**), celle-ci va permettre le gonflement des cellules, la rupture du noyau et l'individualisation des chromosomes.



Figure 39. Choc hypotonique des préparations cellulaires par le KCL.

Nos préparations ont été ensuite additionnées de la solution de Carnoy, un fixateur constitué d'un mélange de 3 volumes (V) de Méthanol (CH_3OH) pur à 100 % et 1 volume (V) d'acide acétique ($\text{CH}_3\text{-COOH}$) pur à 100 % (**Figure 40 A et B**).



Figure 40. Fixation des préparations cellulaires.

A. Préparation de la solution de Carnoy.

B. Cellules plongées dans le carnoy.

Après 3 centrifugations successives avec élimination du surnageant, les préparations obtenues ont été étalées à l'aide de pipette Pasteur sur des lames en verre (**Figure 41**).



Figure 41. Etalement des préparations cellulaires.

L'action de laisser tomber la suspension cellulaire sur la surface de la lame implique l'éclatement des membranes cellulaires déjà fragilisées et la libération des chromosomes. La réussite de l'étalement dépend de la propreté des lames, des conditions d'hygrométrie et de la température du laboratoire. Les lames ainsi obtenues vont subir un traitement à la trypsine à 0,25 %, pour une dénaturation des protéines chromosomiques, puis une coloration au Giemsa dilué au 1/10 avec de l'eau distillée (**Figure 42**).

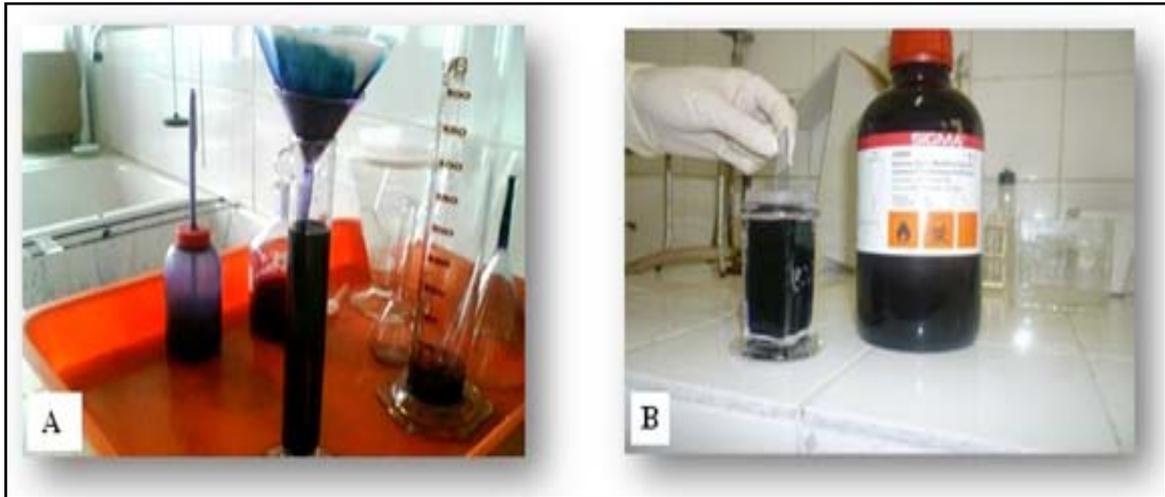


Figure 42. Traitement des étalements sur lames par colorant nucléaire.
A. Préparation de la solution de coloration « Giemsa ».
B. Mise des lames dans la cuve remplie de Giemsa dilué.

Les lames sont prêtes à être lues au microscope optique. On utilise dans un premier temps le grossissement (x10) pour localiser les bonnes mitoses, puis l'objectif (x100) à immersion (**Figure 43**). Un minimum de 20 métaphases a été analysé pour chaque patient. Pour les cas de mosaïcisme, un minimum de 50 métaphases a été étudié. Les formules chromosomiques ont été rédigées selon la nomenclature internationale de 2013. An International System for human Cytogenetic Nomenclature 2013 (ISCN) (**Gowan-Jordan, 2013**).



Figure 43. Observation microscopique d'une cellule en mitose avec coloration standard : Objectif (x100).

Les chromosomes sont ensuite classés selon la classification de Denver, du plus grand au plus petit selon leur taille et la position de leur centromère, c'est-à-dire de 1 à 22 pour les autosomes, les gonosomes (les chromosomes X et Y) appartiennent à cette classification également et gardent leur dénomination telle quelle (**Rajaraman et Chokkalingam , 2014**).

Conventionnellement, selon la longueur relative des bras (**Figure 44**), les chromosomes humains sont classés en 7 groupes :

Groupe A : les grands métacentriques du chromosome 1 jusqu'au chromosome 3.

Groupe B : les grands submetacentriques du chromosome 4 jusqu'au chromosome 5.

Groupe C : les grands moyens submetacentriques du chromosome 6 jusqu'au chromosome 12 et le chromosome X.

Groupe D : les grands moyens acrocentriques du chromosome 13 jusqu'au chromosome 15.

Groupe E : les petits submétacentriques du chromosome 16 jusqu'au chromosome 18.

Groupe F : les petits métacentriques, chromosomes 19 et 20.

Groupe G : les petits acrocentriques, chromosomes 21, 22 et chromosomes Y.

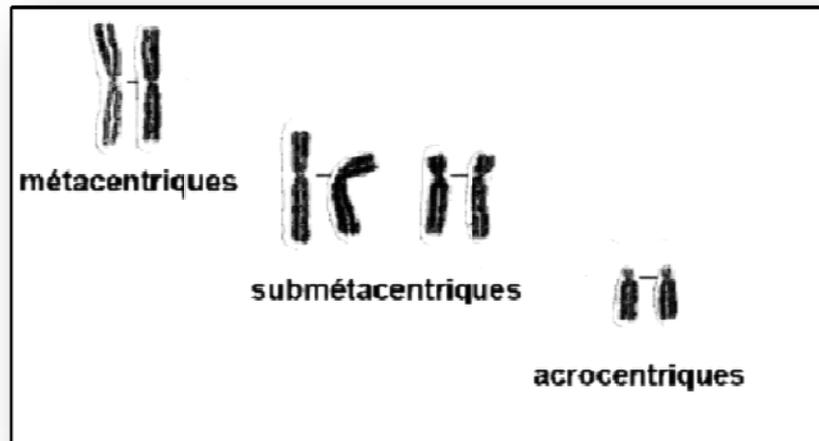


Figure 44. Types de chromosomes humains.

(<http://atlasgenetics.org/Educ/ConseilGenet30054FS.html>)

Jusqu'à l'an 2002, l'observation des mitoses a été effectuée sur un microscope photonique de marque « Nikon », les métaphases étaient dessinées au crayon par le généticien biologiste procédant à la lecture microscopique et l'analyse des chromosomes.

En 2003, le « LGMO » a acquis un microscope muni d'un système de *traitement d'image* (logiciel. MOTIC Images plus 2.0) relié à un ordinateur (**Figure 45**).

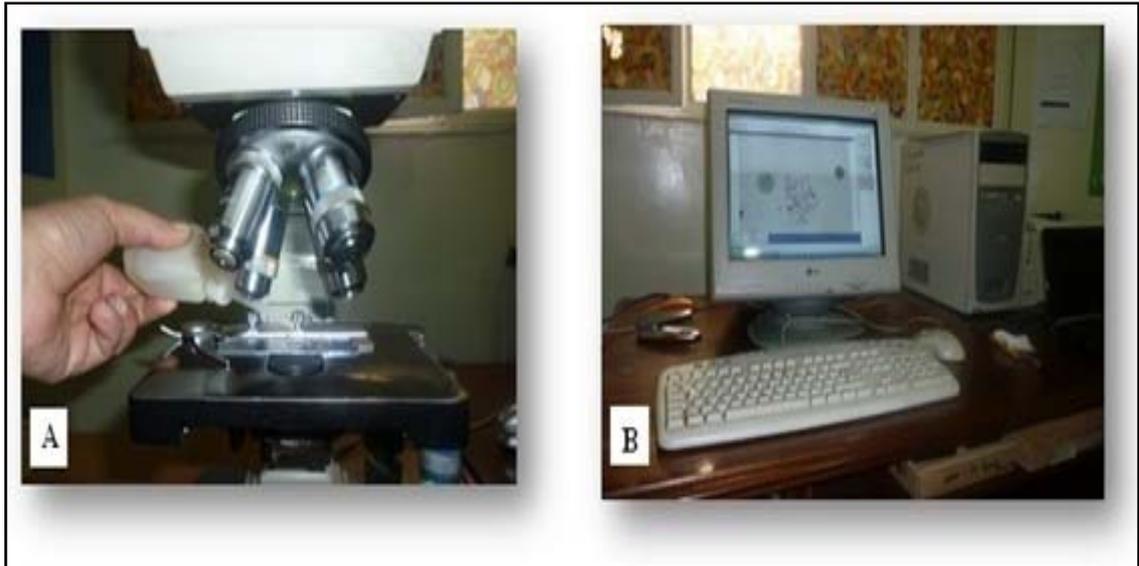


Figure 45. Analyse des chromosomes.
A. Observation au microscope *photonique*.
B. Visualisation des chromosomes sur écran.

6. Critères d'exclusion

Dans cette étude, nous avons exclu tous les dossiers de patients âgés de plus de 16 ans et non issus de l'ouest algérien.

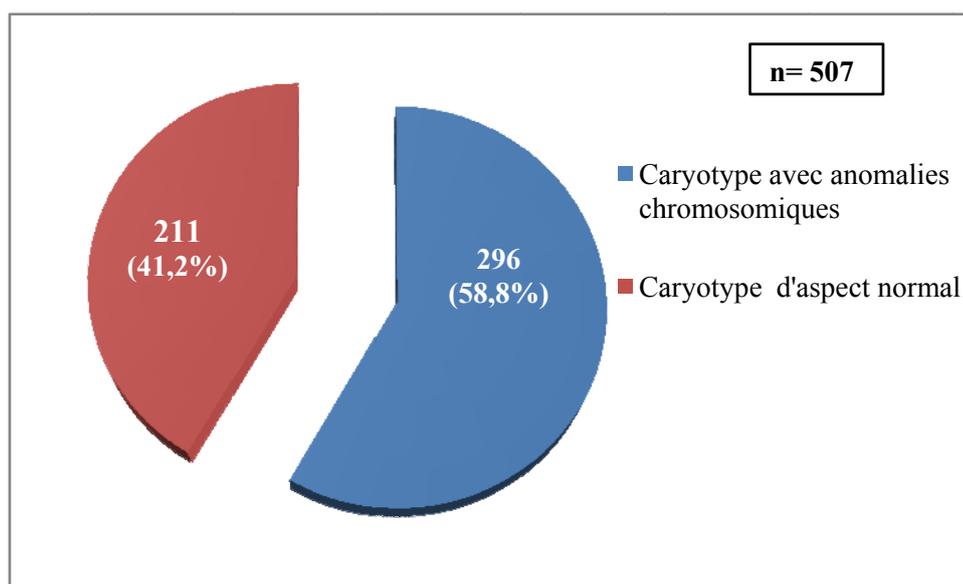
V. RÉSULTATS

V. RÉSULTATS

1. Aspects cytogénétiques et sociodémographiques de la population d'étude entre les années 2010 et 2014.

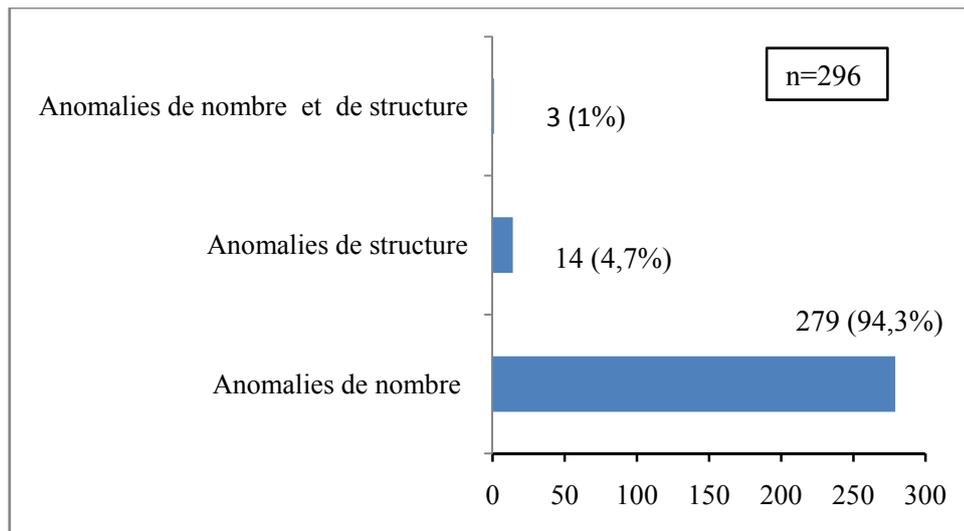
1.1. Aspects cytogénétiques

Pour cette d'étude, nous avons passé en revue un total de 507 dossiers d'enfants. L'examen cytogénétique établi chez ces patients a révélé 296 (58,40%) cas porteurs d'anomalies chromosomiques et 211 (41,60%) cas présentant un caryotype d'aspect normal (**Graphe 1**).



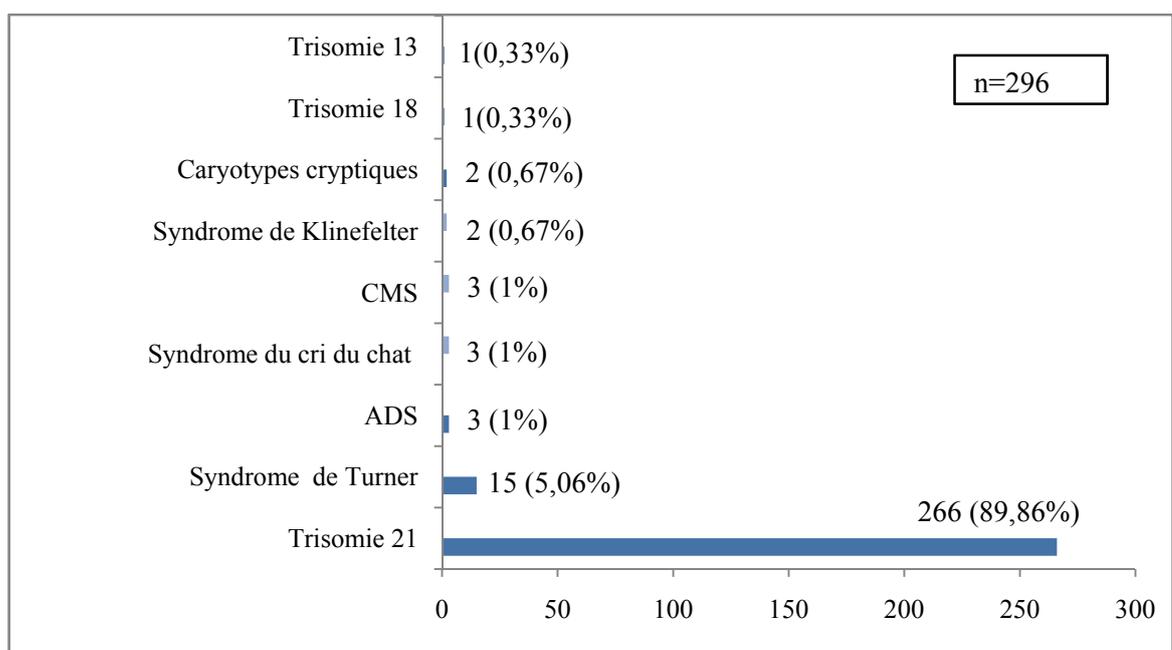
Grphe 1 : Distribution des enfants selon l'étude cytogénétique entre les années 2010 et 2014.

Parmi les 296 enfants ayant présenté un caryotype avec des anomalies chromosomiques, 279 (94,3%) avaient une anomalie de nombre des chromosomes, 14 (4,7%) avaient une anomalie de structure et 3 (1%) cas présentaient un double remaniement de nombre et de structure chromosomique à la fois (**Grphe 2**).



Graphe 2 : Répartition des anomalies chromosomiques dans la population étudiée entre les années 2010 et 2014.

La trisomie 21 a été majoritairement retrouvée avec 266 cas. Le syndrome de Turner a concerné 15 cas. 3 cas d'anomalies de développement sexuel (ADS), 3 cas de syndrome de cri de chat et 3 cas de chromosome marqueur surnuméraire (CMS) ont été notés. Le syndrome de Klinefelter et les cas de caryotypes cryptiques ont été moins représentés avec deux cas chacun et enfin la trisomie 18 ainsi que la trisomie 13 n'ont été décelées que chez deux nourrissons (**Graphe 3**).



Graphe 3 : Répartition des pathologies chromosomiques dans la population étudiée entre les années 2010 et 2014.

1.2. Aspects sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques des enfants atteints de pathologies chromosomiques ont intéressé le sexe, l'âge au moment du diagnostic génétique, la situation socioéconomique parentale, le lieu de résidence, l'âge parental à la conception et la parité.

1.2.1. Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon le sexe

Parmi les 296 patients, 160 (54%) étaient de sexe masculin, 133 (45%) de sexe féminin et 3 (1%) de sexe indifférencié. La répartition du sexe selon les pathologies chromosomiques est présentée dans le tableau I.

Tableau I : Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon le sexe entre les années 2010 et 2014.

Pathologies chromosomiques	Effectifs		Sexes		
			Masculin	Féminin	Indifférencié
Trisomie 21	n	266	154	112	-
	(%)	(89,86)	(52)	(37,8)	-
Trisomie 18	n	1	-	1	-
	(%)	(0,33)	-	(0,33)	-
Trisomie 13	n	1	1	-	-
	(%)	(0,33)	(0,33)	-	-
Syndrome du cri du chat	n	3	2	1	-
	(%)	(1)	(0,67)	(0,33)	-
Syndrome de Turner	n	15	-	15	-
	(%)	(5,06)	-	(5,06)	-
Syndrome de Klinefelter	n	2	2	-	-
	(%)	(0,67)	(0,67)	-	-
ADS	n	3	-	-	3
	(%)	(1)	-	-	(1)
CMS	n	3	-	3	-
	(%)	(1)	-	(1)	-
Caryotypes cryptiques	n	2	1	1	-
	(%)	(0,67)	(0,33)	(0,33)	-
Total	n	296	160	133	3
	(%)	(100)	(54)	(45)	(1)

n : Effectifs ; **% :** Pourcentages ; **ADS :** Anomalies de Développement Sexuel ; **CMS :** Chromosome Marqueur Surnuméraire.

1.2.2. Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon la tranche d'âge

Les résultats obtenus en fonction de la tranche d'âge ont montré que la grande majorité des enfants (47%) ont bénéficié d'un diagnostic cytogénétique dans la tranche d'âge de 1 à 3 ans, alors que chez les nourrissons âgés de moins d'un an, ce diagnostic n'a été établi que dans 22%. Par ailleurs 23,6 % des patients ont été diagnostiqués dans la tranche d'âge de 3 à 6 ans, ce qui correspond à l'âge préscolaire et scolaire. Pour le syndrome de Turner, la majorité des cas (13), le diagnostic a été effectué pendant la tranche d'âge de 7 à 16 ans (**Tableau II**).

Tableau II : Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon la tranche d'âge entre les années 2010 et 2014.

Pathologies chromosomiques	Effectifs		Tranches d'âge			
			< 1an	1-3 ans	4-6 ans	7-16 ans
Trisomie 21	n	266	60	133	66	7
	(%)	(89,86)	(20,30)	(45)	(22,3)	(2,36)
Trisomie 18	n	1	1	-	-	-
	(%)	(0,33)	(0,33)	-	-	-
Trisomie 13	n	1	1	-	-	-
	(%)	(0,33)	(0,33)	-	-	-
Syndrome du cri du chat	n	3	1	-	1	1
	(%)	(1)	(0,33)	-	(0,33)	(0,33)
Syndrome de Turner	n	15	-	2	-	13
	(%)	(5,06)	-	(0,67)	-	(4,40)
Syndrome de Klinefelter	n	2	-	-	1	1
	(%)	(0,67)	-	-	(0,33)	(0,33)
ADS	n	3	1	2	-	-
	(%)	(1)	(0,33)	(0,67)	-	-
CMS	n	3	1	-	2	-
	(%)	(1)	(0,33)	-	(0,67)	-
Caryotypes cryptiques	n	2	-	2	-	-
	(%)	(0,67)	-	(0,67)	-	-
Total	n	296	65	139	70	22
	(%)	(100)	(22)	(47)	(23,6)	(7,4)

n : Effectifs ; %: Pourcentages ; ADS : Anomalies de Développement Sexuel ; CMS : Chromosome Marqueur Surnuméraire.

1.2.3. Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon le niveau socioéconomique parental

160 cas, soit 54 % étaient issus d'un niveau socioéconomique parental moyen. Les conditions sociales et économiques défavorables des parents ont été retrouvées chez 99 (33,5%) (Tableau III).

Tableau III : Répartition des anomalies chromosomiques selon le niveau socioéconomique parental entre les années 2010 et 2014.

Pathologies chromosomiques	Effectifs		Niveau socioéconomique parental		
			Faible	Moyen	Elevé
Trisomie 21	n	266	86	143	37
	(%)	(89,86)	(29)	(48,3)	(12,5)
Trisomie 18	n	1	-	1	-
	(%)	(0,33)		(0,33)	
Trisomie 13	n	1	-	1	-
	(%)	(0,33)		(0,33)	
Syndrome du cri du chat	n	3	-	3	-
	(%)	(1)	-	(1)	-
Syndrome de Turner	n	15	10	5	-
	(%)	(5,06)	(3,37)	(1,7)	-
Syndrome de Klinefelter	n	2	-	2	-
	(%)	(0,67)	-	(0,67)	-
ADS	n	3	1	2	-
	(%)	(1)	(0,33)	(0,67)	-
CMS	n	3	1	2	-
	(%)	(1)	(0,33)	(0,67)	-
Caryotypes cryptiques	n	2	1	1	-
	(%)	(0,67)	(0,33)	(0,33)	-
Total	n	296	99	160	37
	(%)	(100)	(33,50)	(54)	(12,50)

n : Effectifs ; %: Pourcentages ; ADS : Anomalies de Développement Sexuel ; CMS : Chromosome Marqueur Surnuméraire.

1.2.4. Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon le lieu de résidence (wilaya)

Les enfants atteints de pathologies chromosomiques ont été répertoriés dans les 9 wilayas. 150 enfants, soit 50,70% résidaient dans la wilaya d'Oran, les autres cas provenaient des autres wilayas de la région ouest (**Tableau IV**).

Tableau IV : Répartition des anomalies chromosomiques selon le lieu de résidence (wilaya) entre les années 2010 et 2014.

Pathologies chromosomiques	Effectifs		Répartition des anomalies chromosomique en fonction de chaque willaya								
			13	14	20	22	27	29	31	46	48
Trisomie 21	n	266	25	4	12	10	31	27	140	10	7
	(%)	89,86	8,44	1,35	4,05	3,37	10,47	9,1	47,29	3,37	2,36
Trisomie 18	n	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-
	(%)	0,33	-	-	-	-	-	-	0,33	-	-
Trisomie 13	n	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-
	(%)	0,33	-	-	-	-	-	-	0,33	-	-
Syndrome du cri du chat	n	3	-	-	-	1	-	-	1	1	-
	(%)	1	-	-	-	0,33	-	-	0,33	0,33	-
Syndrome de Turner	n	15	2	1	2	-	2	3	4	-	1
	(%)	5,06	0,67	0,33	0,67	-	0,67	1	1,35	-	0,33
Syndrome de Klinefelter	n	2	-	-	-	-	-	-	1	1	-
	(%)	0,67	-	-	-	-	-	-	0,33	0,33	-
ADS	n	3	1	-	1	-	1	-	-	-	-
	(%)	1	0,33	-	0,33	-	0,33	-	-	-	-
CMS	n	3	1	-	-	-	-	1	1	-	-
	(%)	1	0,33	-	-	-	-	0,33	0,33	-	-
Caryotypes cryptiques	n	2	1	-	-	-	-	-	1	-	-
	(%)	0,67	0,33	-	-	-	-	-	0,33	-	-
Total	n	296	30	5	15	11	34	31	150	12	8
	(%)	100	10	1,70	5	3,70	11,50	10,50	50,7	4,05	2,70

n : Effectifs ; **%** : Pourcentages; **ADS** : Anomalies de Développement Sexuel ; **CMS** : Chromosome Marqueur Surnuméraire. **13**: Tlemcen ; **20** : Saida ; **22**: Sidi Bel Abbes ; **27**: Mostaganem ; **29**: Mascara ; **31**: Oran ; **46**: Ain Témouchent ; **48**: Relizane ;

1.2.5. Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon la tranche d'âge maternel à la conception

La tranche d'âge maternelle comprise entre 36 et 45 ans était majoritaire avec 183 cas (62%) et 42 cas soit une fréquence de 14%, étaient de mères âgées de moins de 30 ans (Tableau V).

Tableau V : Répartition des anomalies chromosomiques selon l'âge maternel à la conception entre les années 2010 et 2014.

Pathologies chromosomiques	Effectifs		Tranches d'âge maternel à la conception			
			< 30	30-35 ans	36-45 ans	> 45 ans
Trisomie 21	n	266	34	62	170	-
	(%)	(89,86)	(11,50)	(20,94)	(57,43)	-
Trisomie 18	n	1	1	-	-	-
	(%)	(0,33)	(0,33)	-	-	-
Trisomie 13	n	1	-	1	-	-
	(%)	(0,33)	-	(0,33)	-	-
Syndrome du cri du chat	n	3	1	2	-	-
	(%)	(1)	(0,33)	(0,67)	-	-
Syndrome de Turner	n	15	2	2	9	2
	(%)	(5,06)	(0,67)	(0,67)	(3,04)	(0,67)
Syndrome de Klinefelter	n	2	1	1	-	-
	(%)	(0,67)	(0,33)	(0,33)	-	-
ADS	n	3	2	-	1	-
	(%)	(1)	(0,67)	-	(0,33)	-
CMS	n	3	-	1	2	-
	(%)	(1)	-	(0,33)	(0,67)	-
Caryotypes cryptiques	n	2	1	-	1	-
	(%)	(0,67)	(0,33)	-	(0,33)	-
Total	n	296	42	69	183	2
	(%)	(100)	(14)	(23,4)	(62)	(0,6)

n : Effectifs ; **%** : Pourcentages ; **ADS** : Anomalies de Développement Sexuel ; **CMS** : Chromosome Marqueur Surnuméraire.

1.2.6. Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon la tranche d'âge paternel à la conception

Dans la majorité des cas (160), l'âge paternel à la conception était compris entre 36 et 45ans, alors que chez les pères âgés de moins de 30 ans on ne retrouve que 18 cas. Par ailleurs 83 pères (28%) ont conçu des enfants à un âge supérieur à 45 ans (**Tableau VI**).

Tableau VI: Répartition des anomalies chromosomiques selon l'âge paternel à la conception entre les années 2010 et 2014.

Pathologies chromosomiques	Effectifs		Tranches d'âge paternel à la conception			
			< 30 ans	30-35 ans	36-45 ans	> 45 ans
Trisomie 21	n	266	17	29	143	77
	(%)	(89,86)	(5,74)	(9,80)	(48,30)	(26)
Trisomie 18	n	1	-	1	-	-
	(%)	(0,33)	-	(0,33)	-	-
Trisomie 13	n	1	-	1	-	-
	(%)	(0,33)	-	(0,33)	-	-
Syndrome du cri du chat	n	3	-	1	2	-
	(%)	(1)	-	(0,33)	(0,67)	-
Syndrome de Turner	n	15	-	-	9	6
	(%)	(5,06)	-	-	(3,04)	(2,02)
Syndrome de Klinefelter	n	2	-	-	2	-
	(%)	(0,67)	-	-	(0,67)	-
ADS	n	3	1	2	-	-
	(%)	(1)	(0,33)	(0,67)	-	-
CMS	n	3	-	1	2	-
	(%)	(1)	-	(0,33)	(0,67)	-
Caryotypes cryptiques	n	2	-	-	2	-
	(%)	(0,67)	-	-	(0,67)	-
Total	n	296	18	35	160	83
	(%)	(100)	(6)	(11,82)	(54)	(28)

n : Effectifs, **%**: Pourcentages; **ADS** : Anomalies de Développement Sexuel ; **CMS** : Chromosome Marqueur Surnuméraire.

1.2.7. Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon la parité

Dans notre série, la plupart des mères 252 (85%) étaient des multipares avec deux enfants et plus (Tableau VII).

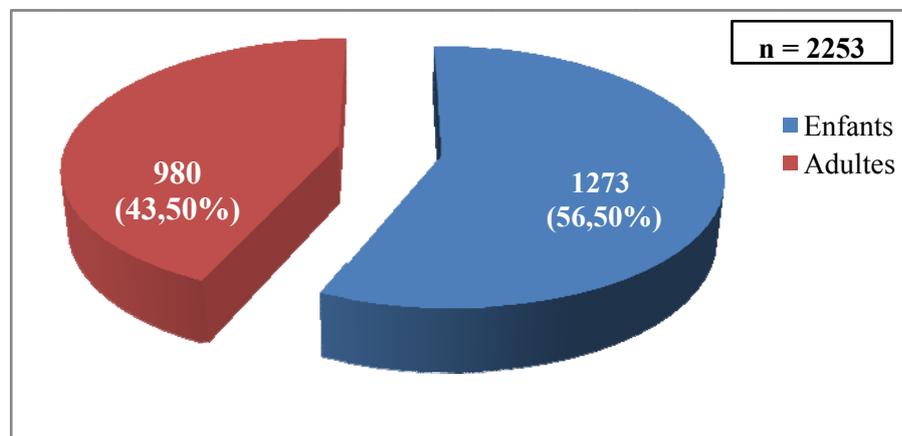
Tableau VII: Répartition des anomalies chromosomiques selon la parité entre les années 2010 et 2014.

Pathologies chromosomiques	Effectifs		Parités				
			Primipares	Multipares			
				2 enfants	3 enfants	4 enfants	>5 enfants
Trisomie 21	n	266	36	56	58	58	58
	(%)	(89,86)	(12)	(19)	(19,60)	(19,60)	(19,60)
Trisomie 18	n	1	1	-	-	-	-
	(%)	(0,33)	(0,33)	-	-	-	-
Trisomie 13	n	1	-	1	-	-	-
	(%)	(0,33)	-	(0,33)	-	-	-
Syndrome du cri du chat	n	3	1	2	-	-	-
	(%)	(1)	(0,33)	(0,67)	-	-	-
Syndrome de Turner	n	15	2	1	3	3	6
	(%)	(5,06)	(0,67)	(0,33)	(1)	(1)	(2,02)
Syndrome de Klinefelter	n	2	1	1	-	-	-
	(%)	(0,67)	(0,33)	(0,33)	-	-	-
ADS	n	3	1	-	1	1	-
	(%)	(1)	(0,33)	-	(0,33)	(0,33)	-
CMS	n	3	1	1	1	-	-
	(%)	(1)	(0,33)	(0,33)	(0,33)	-	-
Caryotypes cryptiques	n	2	1	-	1	-	-
	(%)	(0,67)	(0,33)	-	(0,33)	-	-
Total	n	296	44	62	64	62	64
	(%)	(100)	(15)	(20,94)	(21,62)	(20,94)	(21,62)

n : Effectifs ; %: Pourcentages ; ADS : Anomalies de Développement Sexuel ; CMS : Chromosome Marqueur Surnuméraire.

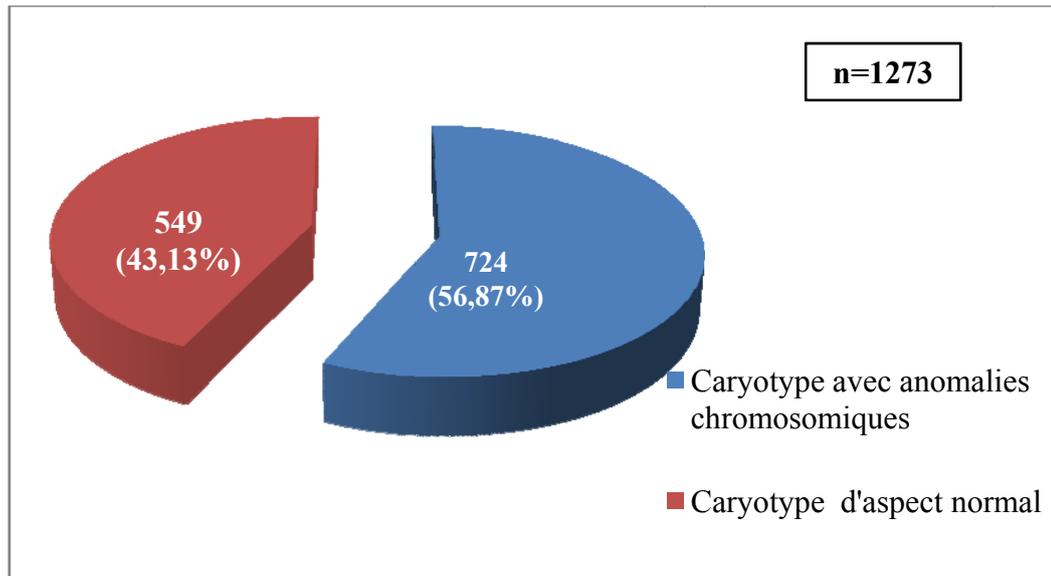
2. Description des anomalies chromosomiques chez l'enfant entre les années 2000 et 2014

Nous avons passé en revue les données du registre du laboratoire de recherche en génétique médicale appliquée à l'ophtalmologie et spécialisée en cytogénétique conventionnelle post natale pendant la période s'étalant de janvier 2000 jusqu'à décembre 2014. Un total de 2253 patients ayant effectué un caryotype a été répertorié. Parmi eux, 1273 (56,50%) étaient des enfants issus de la région de l'ouest algérien et âgés de moins de 16 ans et 980 (43,50) étaient des adultes (**Graphe 4**).



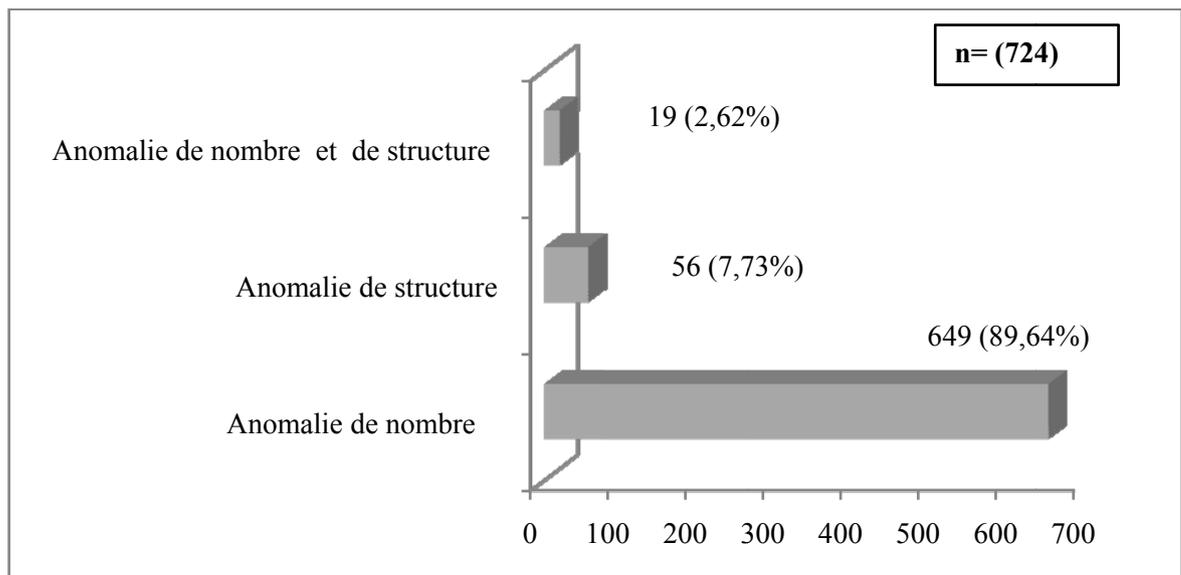
Graphe 4: Répartition des patients selon l'âge entre les années 2000 et 2014.

Pour déterminer la fréquence des altérations chromosomiques, les résultats de l'étude cytogénétique ont d'abord été classés en caryotype d'aspect normal et caryotype avec anomalie chromosomique. Ensuite, les caryotypes présentant une anomalie chromosomique ont été séparés en modifications numériques et structurales selon le ou les chromosomes altérés et la pathologie impliquée. Selon notre étude, parmi les 1273 enfants ayant effectué un caryotype, 724 étaient porteurs d'une anomalie chromosomique et 549 avaient un caryotype d'aspect normal soit des pourcentages respectifs de (56,87%) et (43,13%) (**Graphe 5**).



Graph 5: Répartition des enfants selon l'étude cytogénétique entre les années 2000 et 2014.

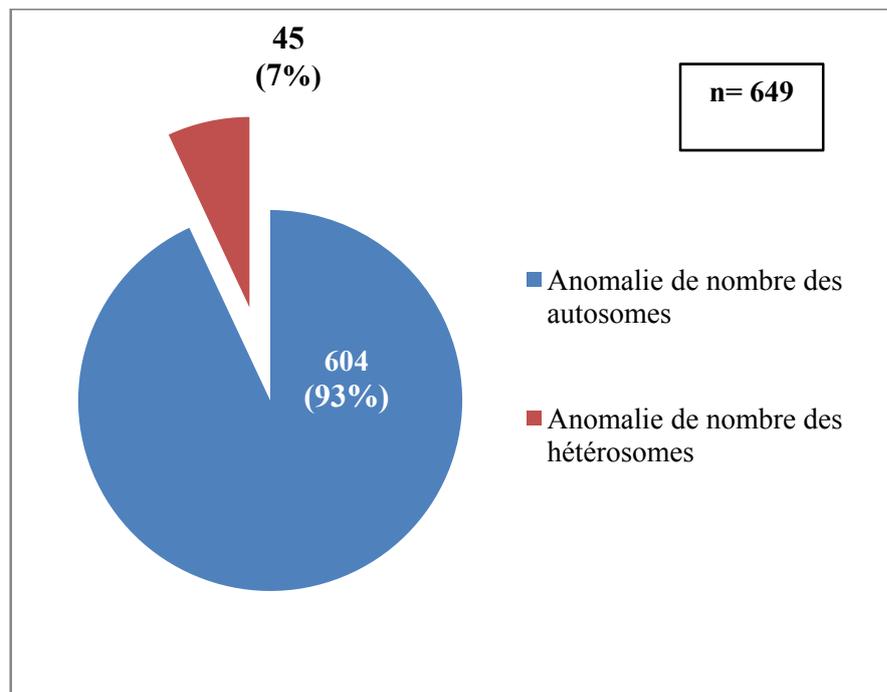
Sur un total de 724 enfants ayant présenté un caryotype avec anomalie chromosomique, 649 (89,64%) avaient une anomalie de nombre des chromosomes, 56 (7,73%) une anomalie de structure et 19 cas soit une fréquence de 2,62% une anomalie de nombre et de structure chromosomique à la fois (cas de chromosomes marqueurs surnuméraires). L'ensemble de ces anomalies chromosomiques est présenté dans le graphe suivant (**Graph 6**).



Graph 6: Répartition des anomalies chromosomiques dans la population étudiée entre les années 2000 et 2014.

2.1. Anomalies de nombre des chromosomes

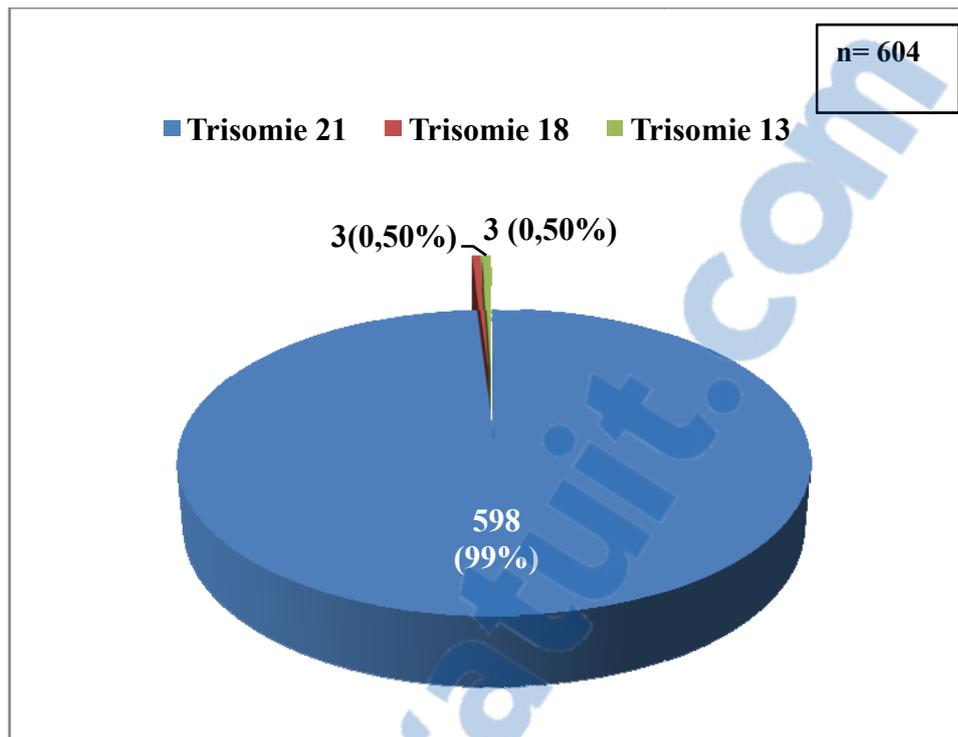
Dans notre série, 649 enfants ont présenté une anomalie de nombre des chromosomes; parmi eux 604 (93%) avaient une anomalie de nombre des autosomes et 45 (7%) une anomalie de nombre des hétérosomes (chromosomes sexuels) (**Grappe 7**).



Grappe 7: Répartition des enfants atteints de pathologies chromosomiques selon le type d'anomalies de nombre entre les années 2000 et 2014.

2.1.1. Anomalies de nombre des autosomes

Un total de 604 patients a présenté une anomalie de nombre des autosomes. Ces anomalies ont concerné les trois trisomies 21, 18 et 13. La trisomie 21 a été majoritaire avec 598 cas soit 99%. 3 cas de trisomie 18 (0,50%) et 3 cas de trisomie 13 (0,50%) ont été répertoriés (**Grappe 8**).



Graphique 8: Fréquences des anomalies de nombre des autosomes entre les années 2000 et 2014.

2.1.1.1. Formes cytogénétiques dans les anomalies de nombre des autosomes

Pour la trisomie 21, la forme libre et homogène a été prédominante avec 586 cas dont 315 garçons (47,XY,+21) et 271 filles (47,XX,+21), la forme mosaïque a concerné 12 patients parmi eux 9 garçons (46,XY/47,XY,+21) et 3 filles (46,XX/47,XX,+21). Pour la trisomie 18, les 3 cas étaient des formes libres et homogènes avec deux garçons (47,XY,+18) et une fille (47,XX,+18), aucun cas de mosaïcisme n'a été enregistré. Dans la trisomie 13, nous avons recensé 2 cas de forme mosaïque, un garçon (46,XY/47,XY,+13) et une fille (46,XX/47,XX,+13) et un cas masculin de forme libre et homogène (47,XY,+13). Les fréquences des formes cytogénétiques de ces anomalies de nombre des autosomes sont présentées dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Fréquences des formes cytogénétiques dans les pathologies **autosomiques** entre les années 2000 et 2014.

Types de trisomies	Effectifs		Formes cytogénétiques
	n		
T. 21 Libre et homogène	n	315	47,XY,+21
	(%)	52	
	n	271	47,XX,+21
	(%)	45	
T. 21 Libre en mosaïque	n	9	46,XY/47,XY,+21
	(%)	1,50	
	n	3	46,XX/47,XX,+21
	(%)	0,50	
T. 18 Libre et homogène	n	2	47,XY,+18
	(%)	0,33	
	n	1	47,XX,+18
	(%)	0,16	
T. 18 Libre en mosaïque	n	-	46,XY/47,XY,+18
	(%)	-	
	n	-	46,XX/47,XX,+18
	(%)	-	
T. 13 Libre et homogène	n	1	46,XY/47,XY,+13
	(%)	0,16	
	n	-	46,XX/47,XX,+13
	(%)	-	
T. 13 Libre en mosaïque	n	1	46,XY/47,XY,+13
	(%)	0,16	
	n	1	46,XX/47,XX,+13
	(%)	0,16	
Total	n	604	-
	(%)	100	

n : Effectifs ; **%**: Pourcentages ; **X** : chromosome X ; **Y** : chromosome Y.

2.1.1.2. Représentation des caryotypes des anomalies de nombre des autosomes

Les caryotypes d'enfants présentant la trisomie 21, 18 et 13 sont représentés dans les figures 46, 47 et 48. Les chromosomes d'une même cellule sont placés par paires et disposés par ordre décroissant de taille. Au niveau de chaque représentation caryotypique, le chromosome surnuméraire est mis en évidence avec les deux chromosomes de la même paire dans chacune des trisomies suscitées.

La figure 46 montre le chromosome 21 surnuméraire appartenant à la classe « G » dans la trisomie 21.

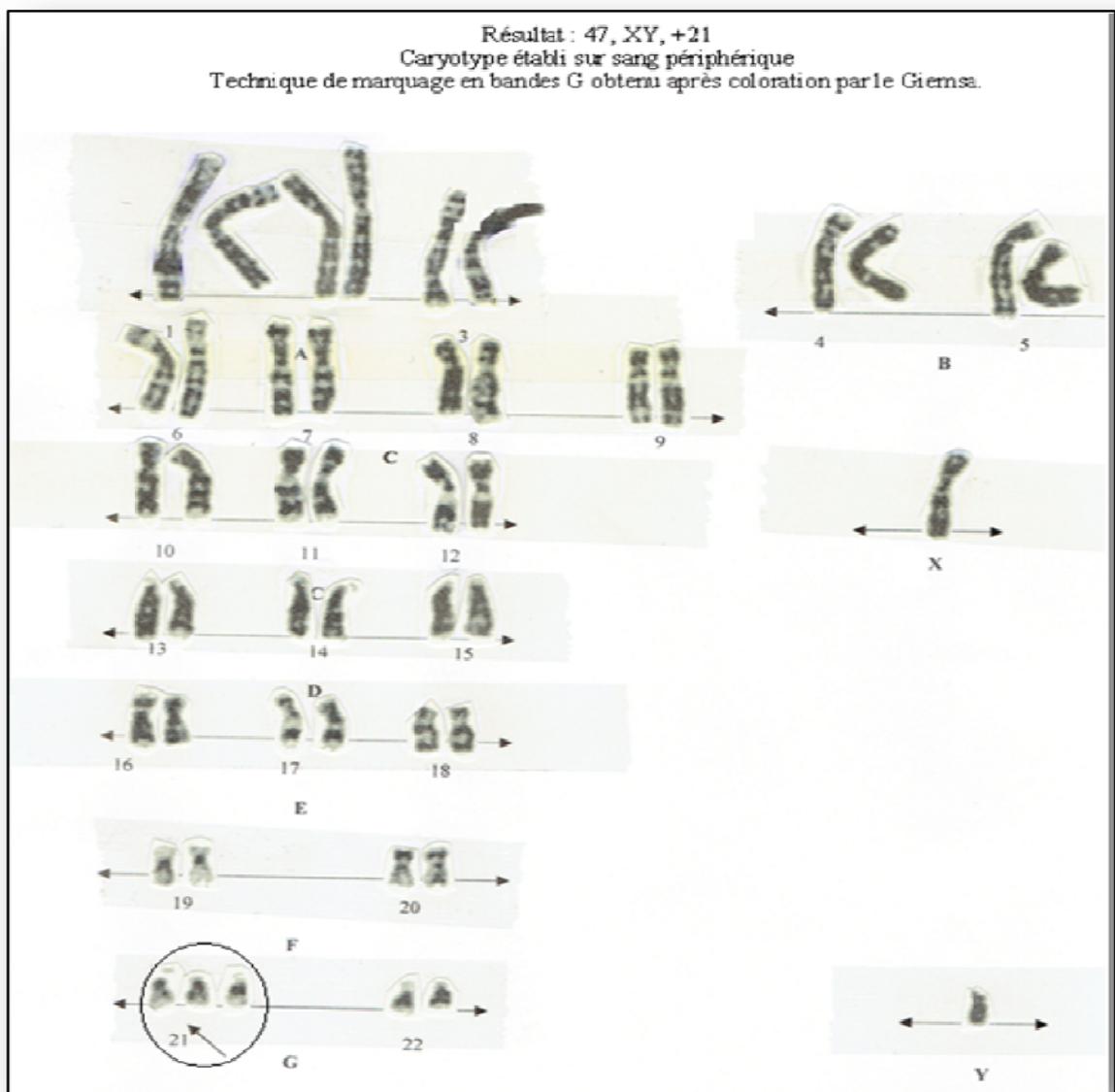


Figure 46: Caryotype métaphasique (Banding G) d'un garçon atteint de trisomie 21 libre et homogène : 47, XY, +21.

La figure 47 montre le chromosome 18 surnuméraire appartenant à la classe « E » dans la trisomie 18.

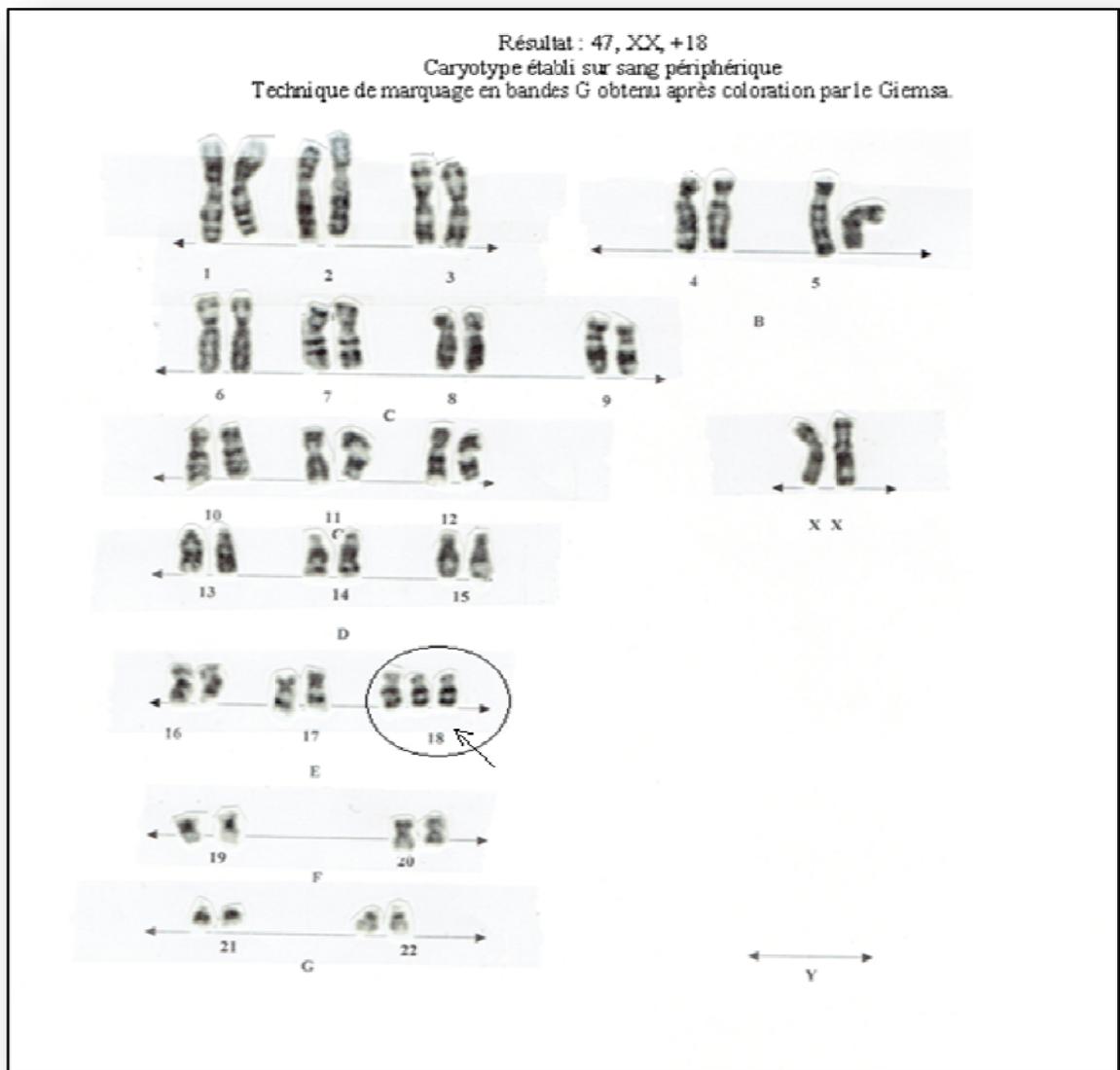


Figure 47: Caryotype métaphasique (Banding G) d'une fille présentant une trisomie 18 libre et homogène : 47, XX, +18.

La figure 48 montre le chromosome 13 surnuméraire appartenant à la classe « D » dans la trisomie 13.

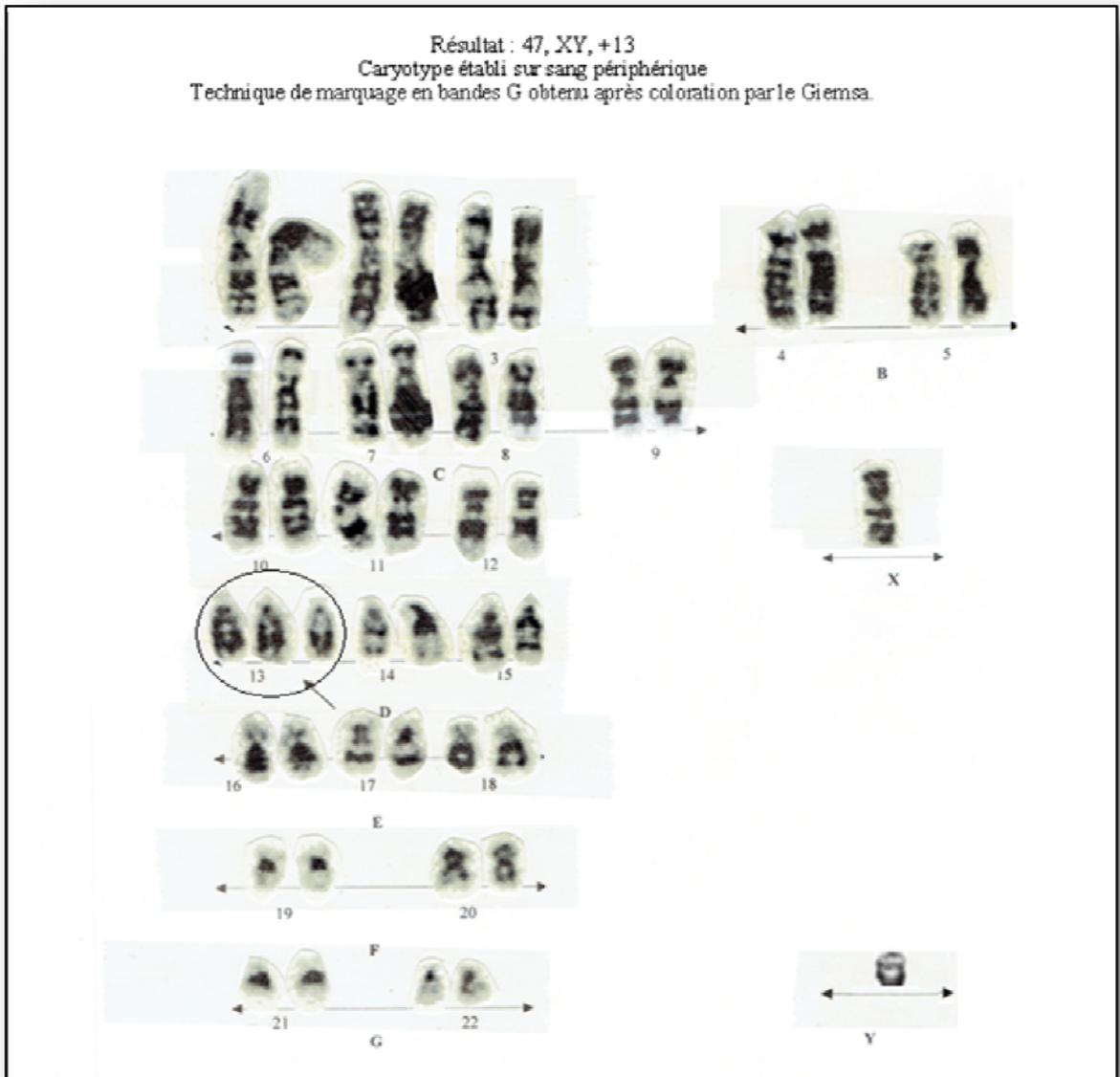


Figure 48 : Caryotype métaphasique (Banding G) d'un garçon présentant une trisomie 13 libre et homogène : 47, XY, +13.

2.1.1.3. Cas d'observations types dans les anomalies de nombre des autosomes

Dans les anomalies de nombre des autosomes, nous avons décrit deux cas d'observations types. Le premier a concerné le cas d'un enfant porteur d'une trisomie 21 libre et homogène (47,XX,+21) et le second, un enfant porteur d'une trisomie 13 libre et homogène (47,XY,+13).

Cas n° 1: Enfant présentant une trisomie 21 libre et homogène

Il s'agit de l'enfant C.R, âgée de 13 mois, de sexe féminin, née à terme. L'âge des parents au moment de la conception était de 47 ans pour le père et 42 ans pour la mère.

L'enfant a présenté le phénotype suivant :

Un visage arrondi, plat et lunaire, un strabisme, une racine du nez aplatie, une bouche ouverte laissant voir une macroglossie, une apparition tardive des dents avec disposition irrégulière, des oreilles mal ourlées et bas-implantées, une nuque courte, plate et large avec un excès de peau, des mains larges, les doigts courts et trapus (**Figure 49**).



Figure 49: Cas n° 1 : Enfant présentant une trisomie 21 libre et homogène.
(Photo prise avec l'aimable autorisation des parents).

Cas n° 2 : Enfant présentant une trisomie 13 libre et homogène (Figure 50)

Il s'agit du nourrisson B.M, âgé de 3mois, de sexe masculin, né à terme avec une hypotrophie (Poids=2Kg 500). L'âge des parents au moment de la conception était de 36 ans pour le père et 31 ans pour la mère.

L'enfant a présenté le phénotype suivant :

Une dysmorphie cranio-faciale, un grand front bombé, un bec-de-lièvre, une fente palatine total et un aplatissement de la racine du nez (**Figure 50. A**).

Le profil gauche du visage a présenté une oreille mal ourlée implantée bas (**Figure 50. B**).

La main droite a montré une polydactylie (**Figure 50. C**).



Figure 50 : Cas n° 2 : Enfant atteint de trisomie 13 libre et homogène.

A. Photo de face.

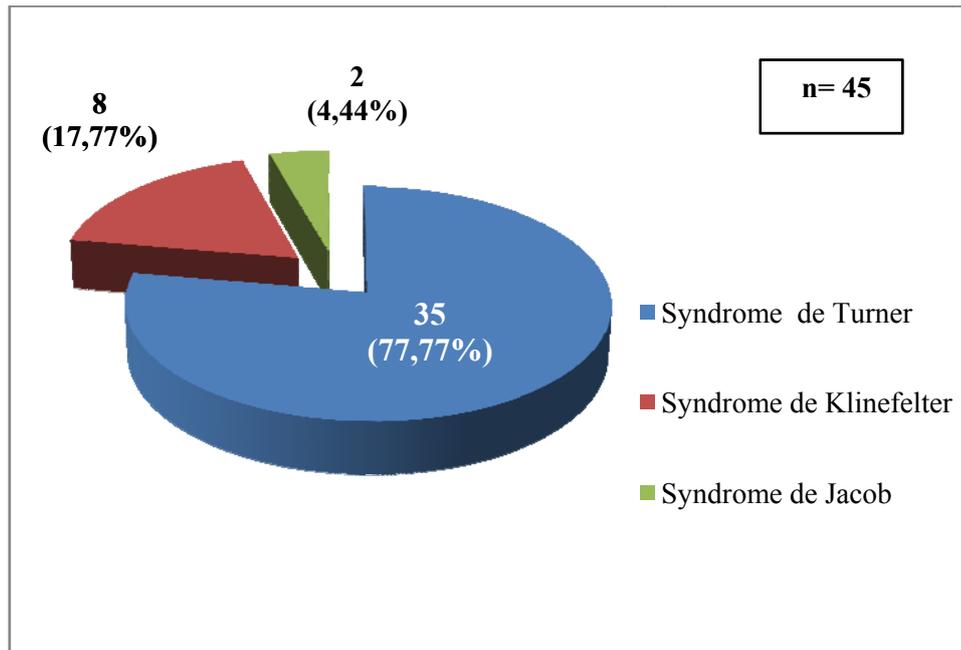
B. Photo de profil gauche.

C. Photo de la main droite.

(Photos prises avec l'aimable autorisation des parents).

2.1.2. Anomalies de nombre des hétérosomes

Dans notre série, 45 patients ont présenté une anomalie de nombre des hétérosomes (chromosomes sexuels). Ces anomalies ont concerné le syndrome de Turner avec 35 cas (77,77%) répertoriés, le syndrome de Klinefelter, 8 cas (17,77%) et le syndrome de Jacob Syndrome du double Y, 2 cas (4,44%) (**Graphe 9**).



Graphe 9: Fréquences des anomalies de nombre des hétérosomes entre les années 2000 et 2014.

2.1.2.1. Formes cytogénétiques dans les anomalies de nombre des hétérosomes

Dans le syndrome de Turner, la formule cytogénétique typique 45,X, a été retrouvée chez 20 patientes et la forme mosaïque chez 15 patientes parmi celles-ci 10 ont présenté la formule chromosomique 45,X/46,XX et 5 la formule chromosomique 45,X/46,XX,47,XXX. Pour le syndrome de Klinefelter, 8 patients ont été enregistrés, parmi eux 4 avaient la formule chromosomique 47XXY et un 49,XXXXXY alors que la forme mosaïque n'a été retrouvée que chez 3 patients, 2 garçons 46,XY/47XXY et 1 garçon 46,XY/47XXY/48,XXXXY. Pour le syndrome de Jacob, nous avons répertorié deux garçons avec la formule chromosomique 47, XYY (**Tableau IX**).

Tableau IX : Fréquences des formes cytogénétiques dans les pathologies **hétérosomiques** entre les années 2000 et 2014.

Pathologies hétérosomiques	Effectifs		Formes cytogénétiques
Syndrome de Turner	n	20	45,X
	(%)	44,44	
	n	10	45,X/46,XX
	(%)	22,22	
	n	5	45,X/46,XX/47,XXX
(%)	11,11		
Syndrome de Klinefelter	n	4	47,XXY
	(%)	8,90	
	n	1	49,XXXXY
	(%)	2,22	
	n	2	46,XY/47,XXY
(%)	4,44		
n	1	46,XY/47,XXY/48,XXXXY	
(%)	2,22		
Syndrome de Jacob	n	2	47, XYY
	(%)	4,44	
Total	n	45	-
	(%)	100	-
n : Effectifs ; %: Pourcentages ; X : chromosome X ; Y : chromosome Y.			

2.1.2.2. Représentation des caryotypes des anomalies de nombre des hétérosomes

Les caryotypes d'enfants atteints de syndrome de Turner, Klinefelter et Jacob sont représentés dans les figures 51, 52 et 53. Les chromosomes d'une même cellule sont placés par paires et disposés par ordre décroissant de taille. Au niveau de chaque représentation caryotypique, l'anomalie hétérosomique correspondante est mise en évidence.

La figure 51 représente un cas de monosomie du chromosome X dans le syndrome de Turner, le caryotype montre 22 paires d'autosomes et un chromosome sexuel « X » unique.

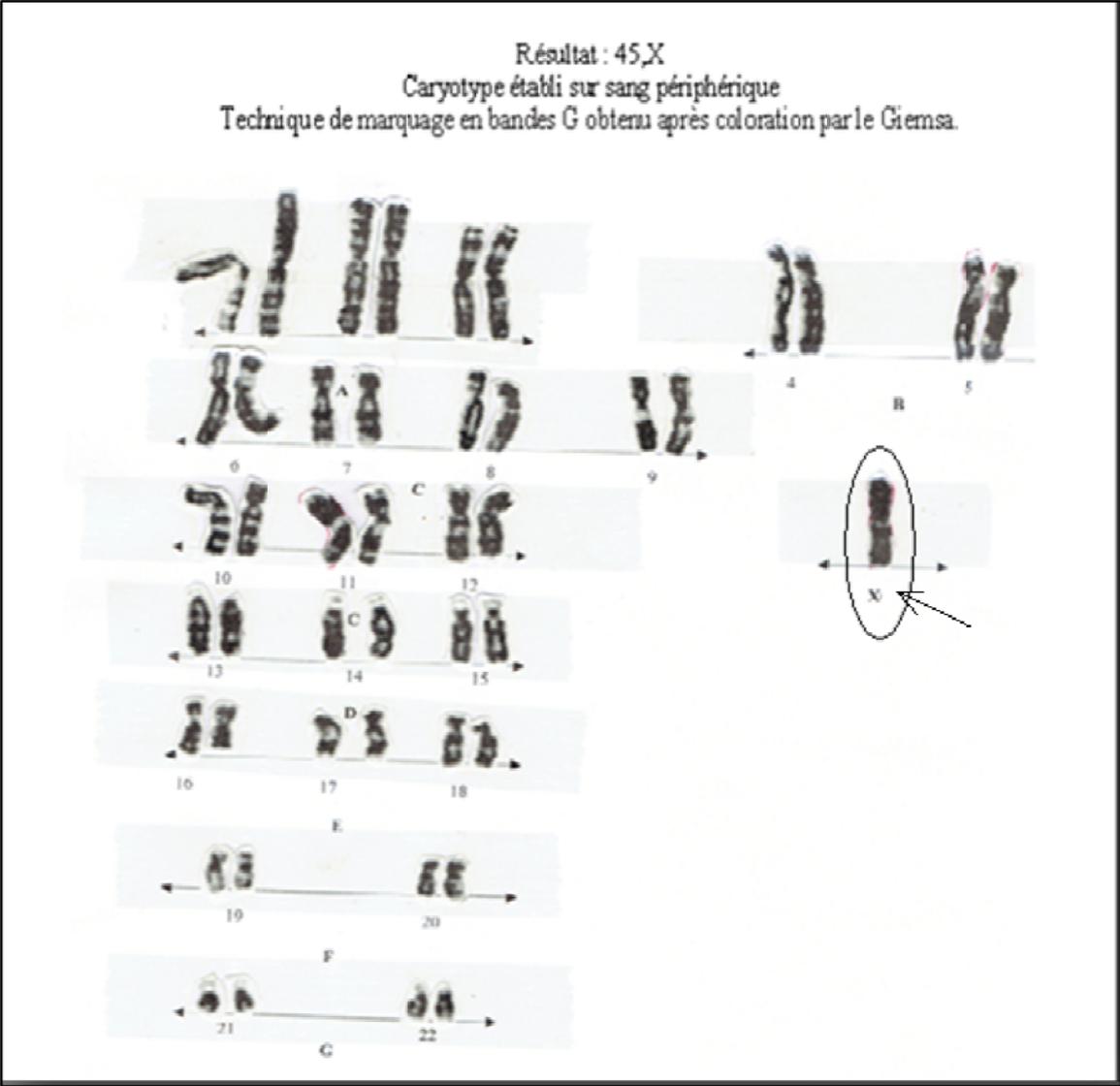


Figure 51 : Caryotype métaphasique (45,X) d'une petite fille turnérienne.

La figure 52 met en évidence le chromosome X surnuméraire dans le syndrome de Klinefelter.

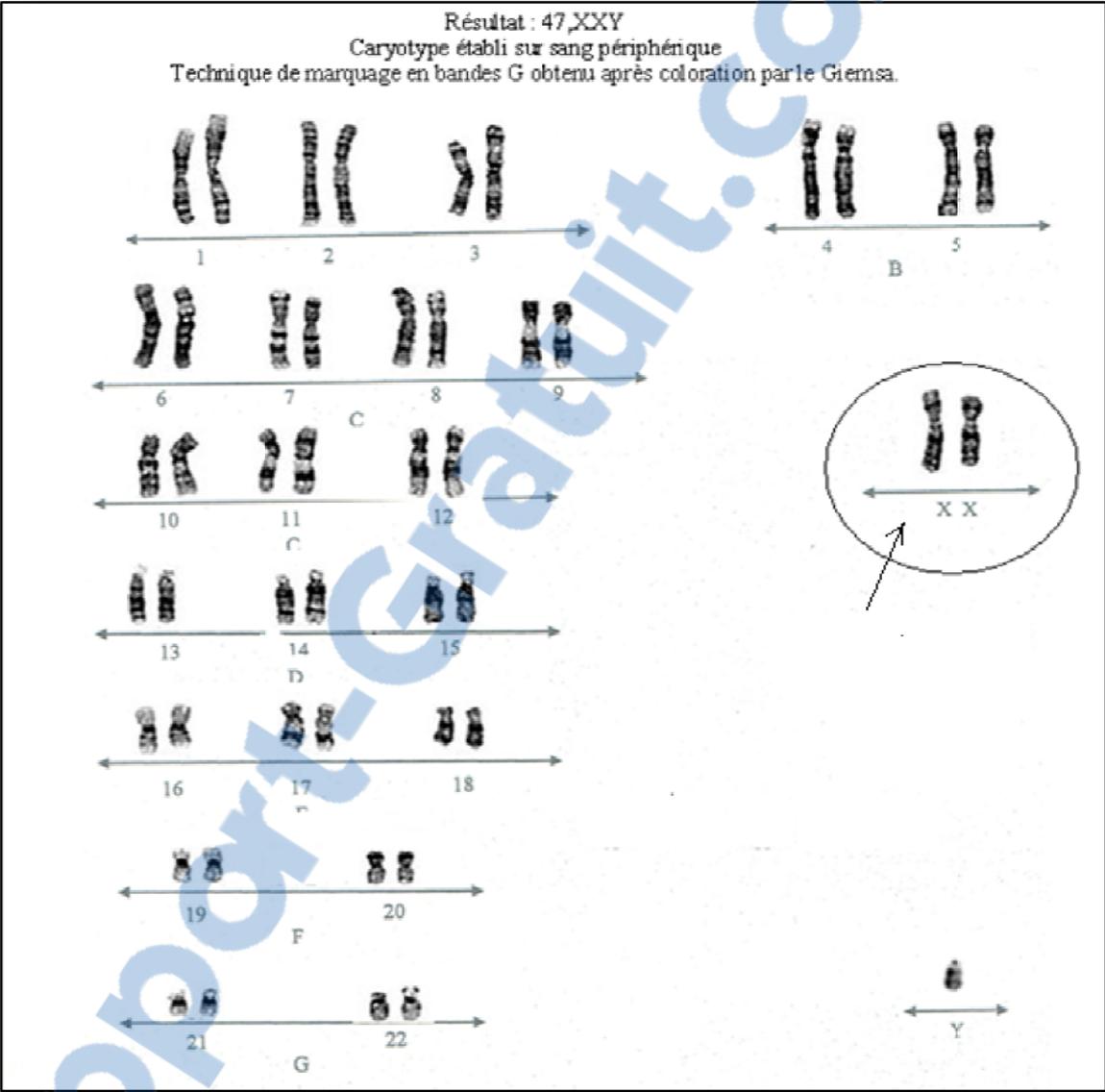


Figure 52 : Caryotype métaphasique (47,XXY) d'un petit garçon présentant le syndrome de Klinefelter.

La figure 53 met en évidence le chromosome Y surnuméraire dans le syndrome de Jacob.

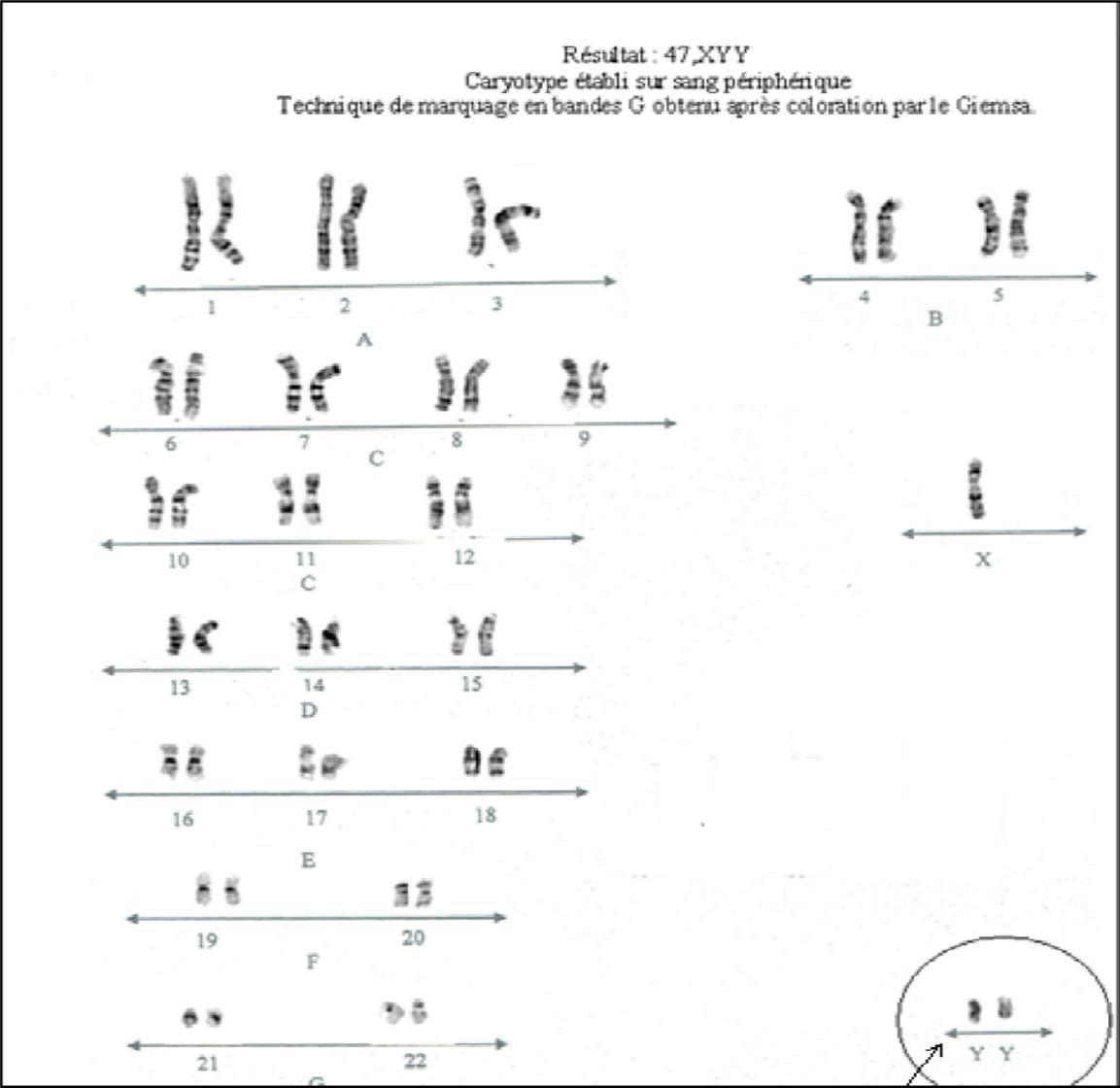


Figure 53 : Caryotype métaphasique (47, XYY) d'un enfant présentant un syndrome de Jacob.

2.1.2.3. Cas d'observations types dans les anomalies de nombre des hétérosomes

Dans les anomalies de nombre des hétérosomes, nous avons décrit deux cas d'observations types. Le premier a concerné une fille présentant un syndrome de Turner avec monosomie du chromosome X (45,X) et le deuxième, un garçon présentant le syndrome 49,XXXXY, une anomalie chromosomique de type d'aneuploïdie caractérisée par la présence de trois chromosomes X supplémentaires.

Cas n° 3 : Fille présentant un syndrome de Turner (Figure 54)

Il s'agit de la fille F.A, âgée de 15 ans et présentant un retard staturo-pondéral. L'âge des parents au moment de la conception était de 39 ans pour le père et 37 ans pour la mère.

La patiente a présenté le phénotype suivant: Un cou court et un ptérygium colli (**Figure 54. A**), des cheveux bas implantés (**Figure 54. B**), un cubitus valgus (**Figure 54. C**) et un thorax en bouclier avec écartement mamelonnaire (**Figure 54. D**) et un *Nævus* au niveau du visage et du tronc.



Figure 54: Cas n° 3 : Fille présentant un syndrome de Turner.
(Photos prises avec l'aimable autorisation des parents).

Cas n° 4 : Garçon présentant le syndrome 49,XXXXY (Figure 55)

Il s'agit du garçon E.A, âgé de 4 ans. L'âge des parents au moment de la conception était de 36 ans pour le père et 32 ans pour la mère.

Le patient a présenté le phénotype suivant : Un retard staturo-pondéral, un cou court, des pieds plats (**Figure 55. A**), un nez large avec une racine aplatie, un strabisme, des fentes palpébrales obliques, un épicanthus, un hypertélorisme, une bouche large et des oreilles larges (**Figure 55. B**), un micrognathisme (**Figure 55. C**). Une clinodactylie bilatérale avec incurvation et un raccourcissement de l'auriculaire (**Figure 55. D**). Une agénésie testiculaire bilatérale, un micro pénis, un phimosis (**Figure 55. E**).

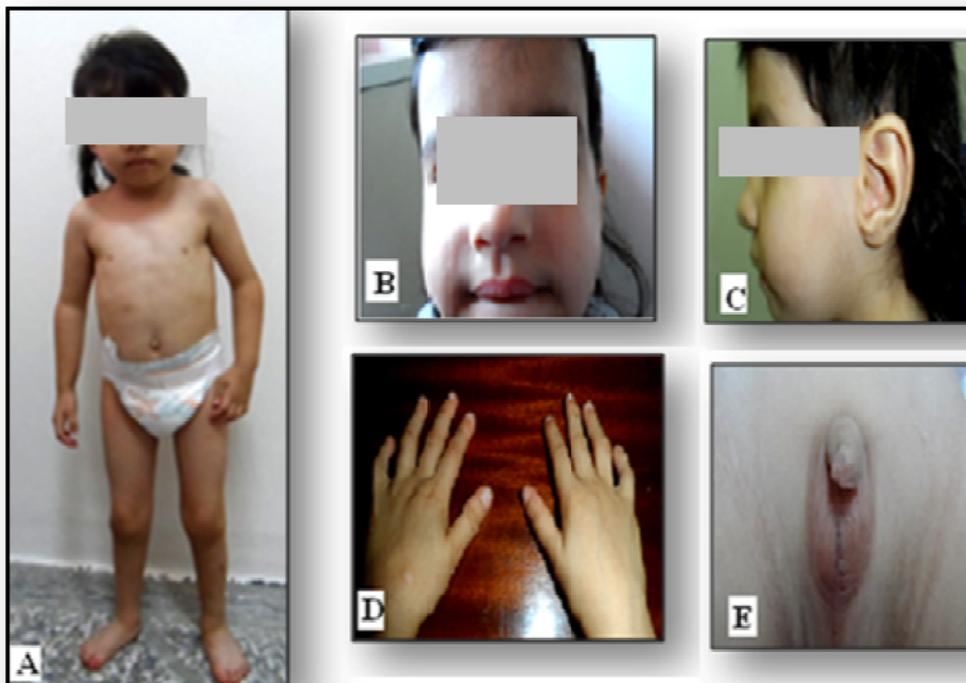
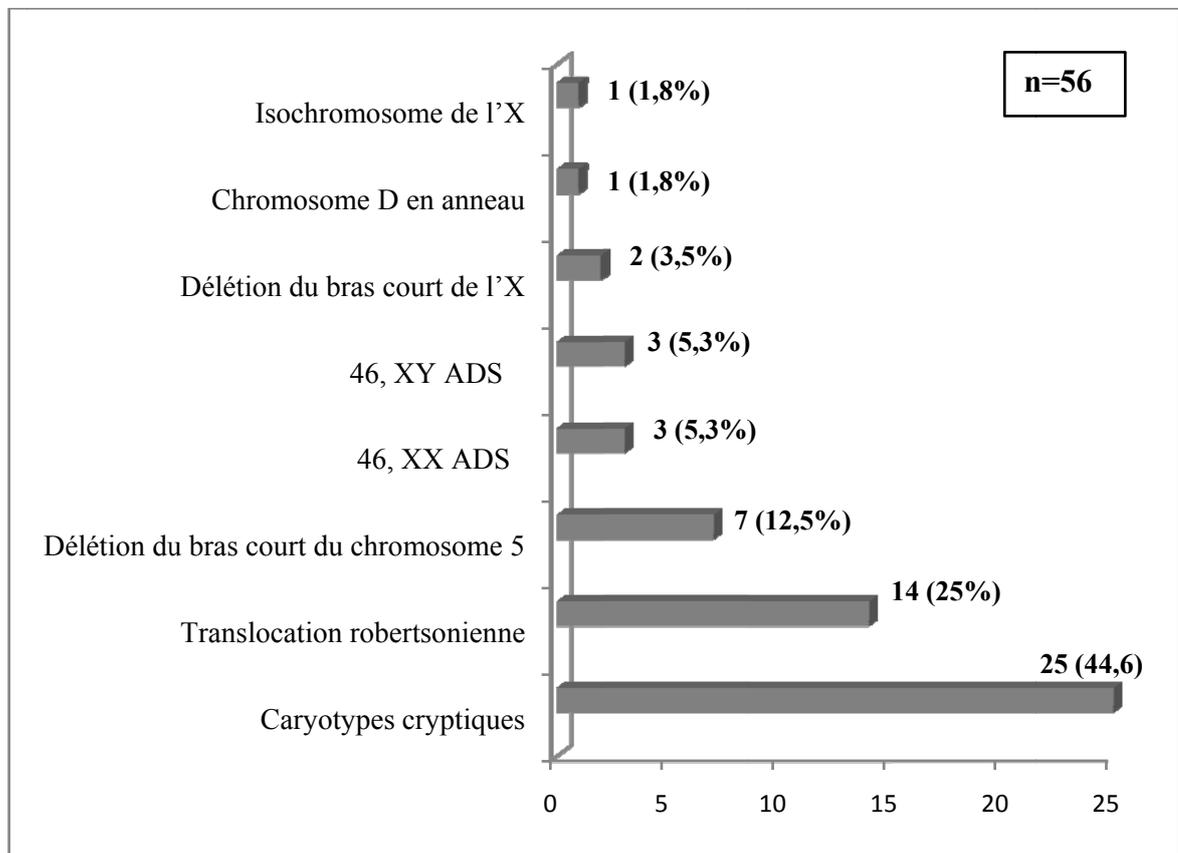


Figure 55 : Cas n° 4 : Enfant présentant le syndrome 49,XXXXY.
(Photos prises avec l'aimable autorisation des parents).

2.2. Anomalies de structure des chromosomes

Dans notre série, 56 enfants avaient un caryotype avec une anomalie de structure, parmi eux 25 soit une fréquence de 44,6% ont présenté un caryotype cryptique, 14 cas (25%) étaient porteurs d'une translocation robertsonienne, 7 cas (12,5%) d'une délétion du bras court du chromosome 5 qu'on appelle le syndrome du cri du chat, 6 cas ont présenté une anomalie de développement sexuel (ADS), leur diagnostic de sexe chromosomique a révélé 3 cas (5,35%) 46, XX ADS et 3 cas (5,35%) 46, XY ADS. Nous avons également enregistré 2 cas (3,5%) de délétions du bras court de l'X, un cas (1,8%) d'isochromosome de l'X et un cas (1,8%) de chromosome D en anneau (**Graphe 10**).



Graphe 10: Fréquence des anomalies de structure des chromosomes entre les années 2000 et 2014.

2.2.1. Formes cytogénétiques dans les anomalies de structure des chromosomes

Les fréquences des formes cytogénétiques des anomalies de structure des chromosomes sont portées dans le tableau X :

- 25 (44,60%) patients ont présenté une translocation cryptique.
- 14 (25%) cas ont montré une translocation robertsonienne dont :
 - 6 cas de translocation type (D;21) dont 4 garçons (46,XY,der(D;21)(q10;q10),+21) et 2 filles (46,XX,der(D;21)(q10;q10),+21) et
 - 8 cas de translocation type (G;21) dont 3 garçons (46,XY,der(G;21)(q10;q10),+21) et 5 filles (46,XX,der (G;21)(q10;q10),+21).
- 7 (12,50%) patients ont présenté une délétion du bras court du chromosome 5 parmi eux 6 étaient de sexe masculin (46,XYdel(5p)) et 1 de sexe féminin (46,XXdel(5p)).
- 6 (10,70%) cas d'enfants avec une anomalie de développement sexuel (ADS) dont 3 d'entre eux avaient un caryotype à 46, XX et les 3 autres à 46, XY.
- 2 cas (3,50%) de délétion du bras court du chromosome X (46,X,del(Xp)).
- une patiente (1,80%) a présenté un isochromosome de l'X (46,X,i(Xq)).
- un cas unique de chromosome D en anneau (1,80%) avec la formule chromosomique 46,XX,r(D).

Tableau X : Fréquence des formes cytogénétiques des anomalies de structure des chromosomes entre les années 2000 et 2014.

Anomalies de structure	Effectifs		Formes cytogénétiques
	n	(%)	
Translocation cryptique	25	44,60	-
Translocation robertsonienne	4	7	46,XY,der(D;21)(q10;q10),+21
	2	3,50	46,XX,der(D;21)(q10;q10),+21
	3	5,30	46,XY,der(21;21)(q10;q10),+21
	5	9	46,XX,der(21;21)(q10;q10),+21
Délétions du bras court du chromosome 5	6	10,70	46,XYdel(5p)
	1	1,80	46,XXdel(5p)
46, XX ADS	3	5,30	46,XX
46,XY ADS	3	5,30	46,XY
Délétion du bras court de l'X	2	3,50	46,X,del(Xp)-
Isochromosome de l'X	1	1,80	46,X,i(Xq)
Chromosome D en anneau	1	1,80	46,XX,r(D)
Total	56	100	-

n : Effectifs, %: Pourcentage. **ADS** : Anomalies de Développement Sexuel ; **X** : chromosome X ; **Y** : chromosome Y ; **D** : chromosome D ; **der** : dérivé ; **del** : délétion ; **p**:bras p ; **q** : bras q ; **r** : anneau ; **i** : Isochromosome.

2.2.2. Représentation des caryotypes des anomalies structure des chromosomes

Les caryotypes d'enfants porteurs d'anomalies de structure sont représentés dans les figures 56, 57, 58, 59, 60, 61 et 62. Les chromosomes d'une même cellule sont placés par paires et disposés par ordre décroissant de taille. Au niveau de chaque représentation caryotypique, les anomalies chromosomiques de la structure sont mises en évidence.

La figure 56 montre la fusion centrique des deux chromosomes 14 et 21 acrocentriques dans la trisomie 21 par translocation robertsonienne.

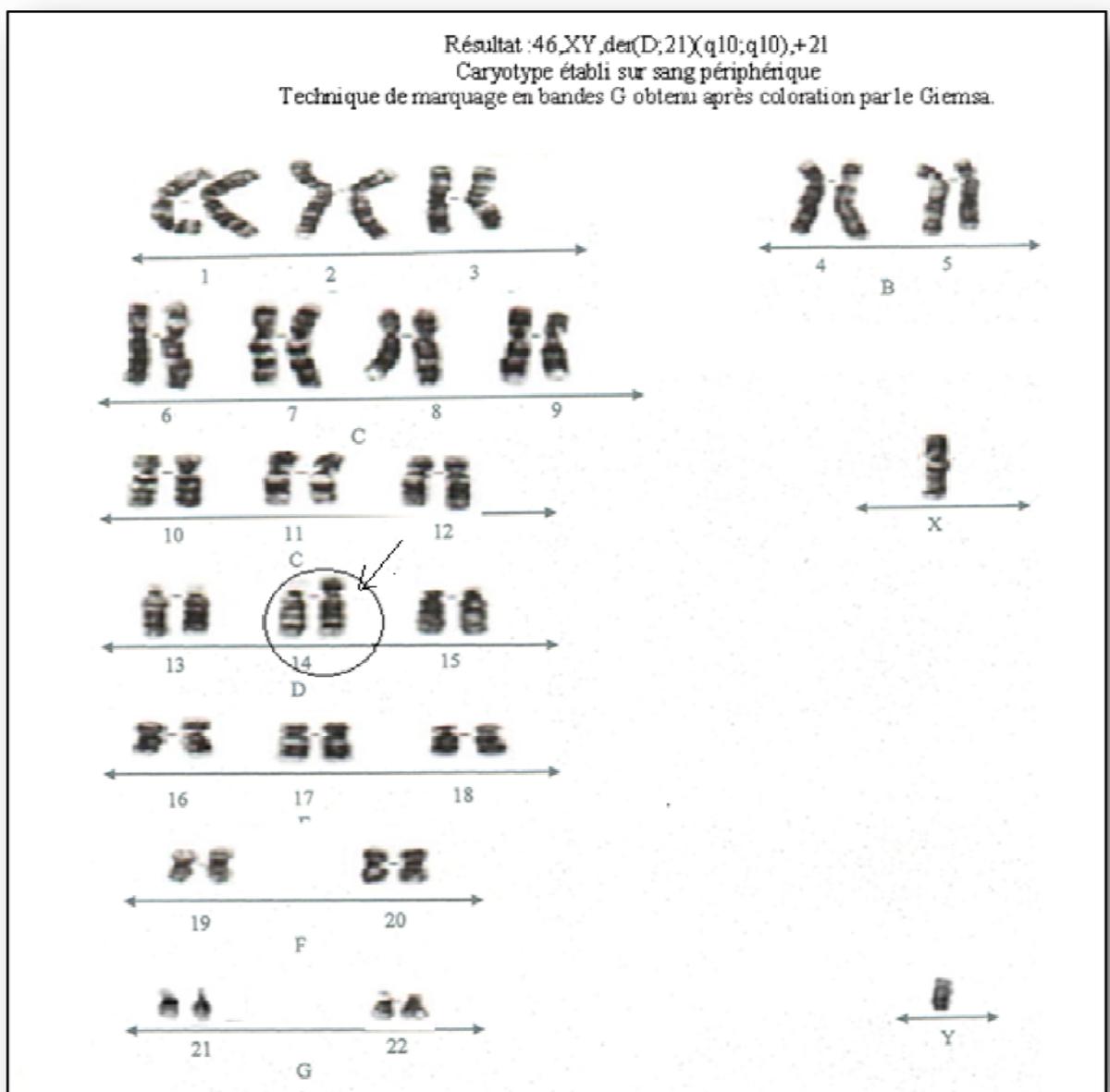


Figure 56: Caryotype métaphasique (46,XY,der(D;21)(q10;q10),+21) d'un enfant présentant une trisomie 21 par translocation robertsonienne.

La figure 57 montre la fusion centrique des deux chromosomes 21 et 21 acrocentriques dans la trisomie 21 par translocation robertsonienne.

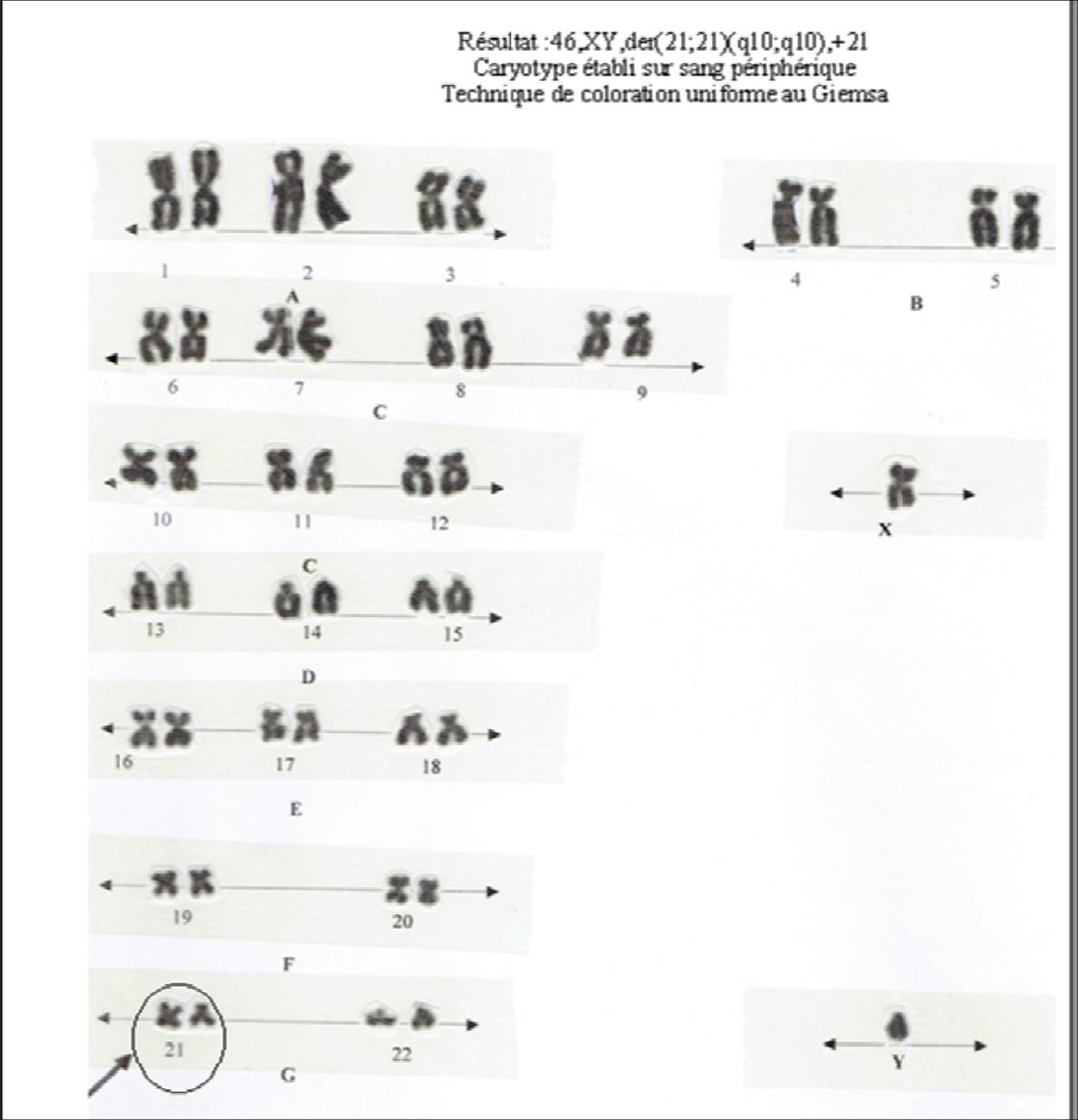


Figure 57: Caryotype métaphasique (46,XY,der(21;21)(q10;q10),+21) d'un enfant présentant une trisomie 21 par translocation.

La figure 58 met en évidence la délétion du bras court (P) du chromosome X dans le syndrome de Turner.

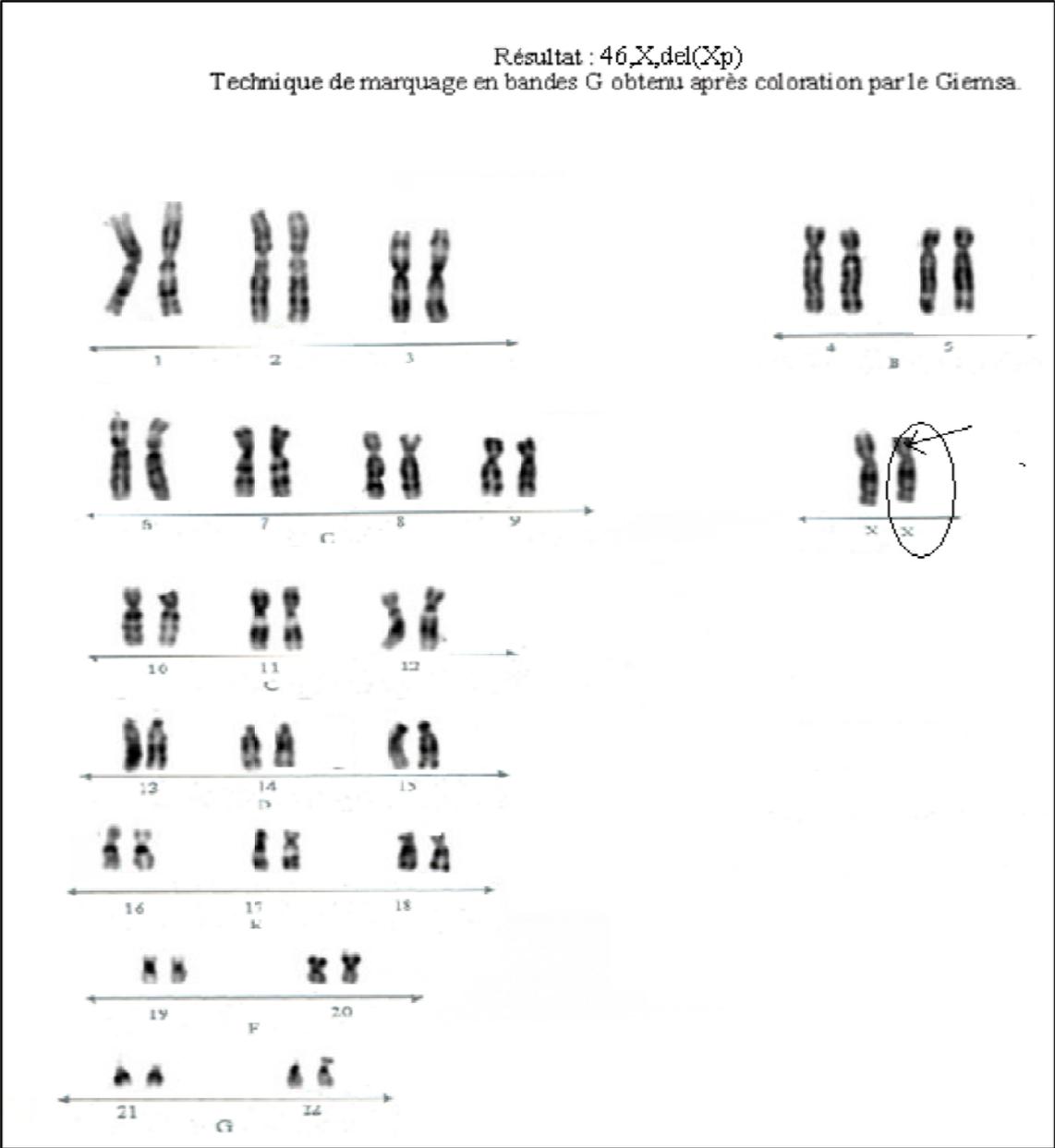


Figure 58: Caryotype métaphasique (46,X,del(Xp)) d'une fille turnérienne.

La figure 59 met en évidence l'isochromosome sur le bras long (q) du chromosome X dans le syndrome de Turner.



Figure 59: Caryotype métaphasique (46,X,i(Xq)) d'une fille turnérienne.

La figure 60 met en évidence la délétion du bras court (P) du chromosome 5 dans le syndrome du cri du chat.

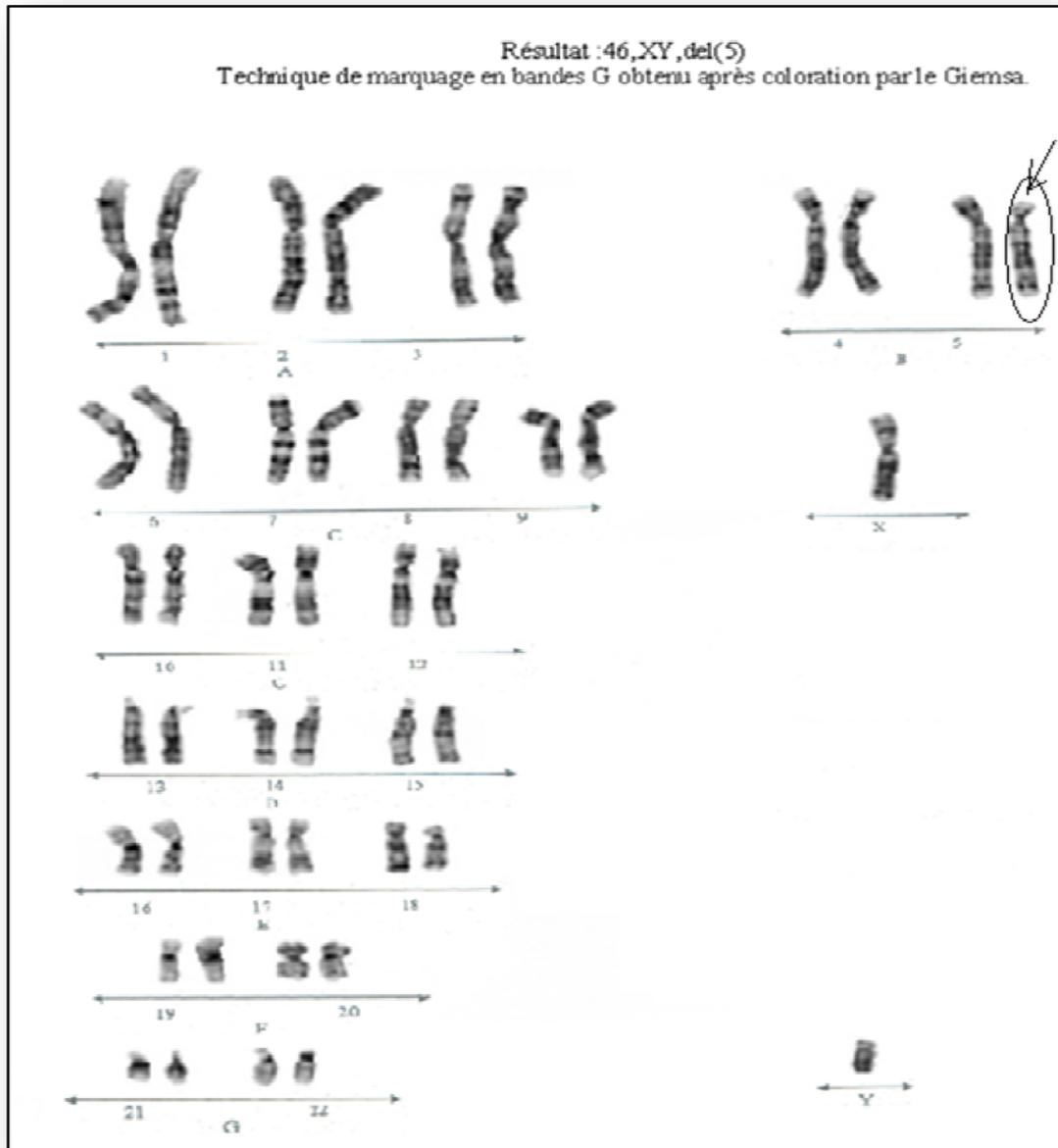


Figure 60 : Caryotype métaphasique (46,XY del (5p)) d'un garçon présentant le syndrome du cri du chat.

La figure 61 montre le sexe chromosomique féminin chez un enfant présentant un phénotype masculin.

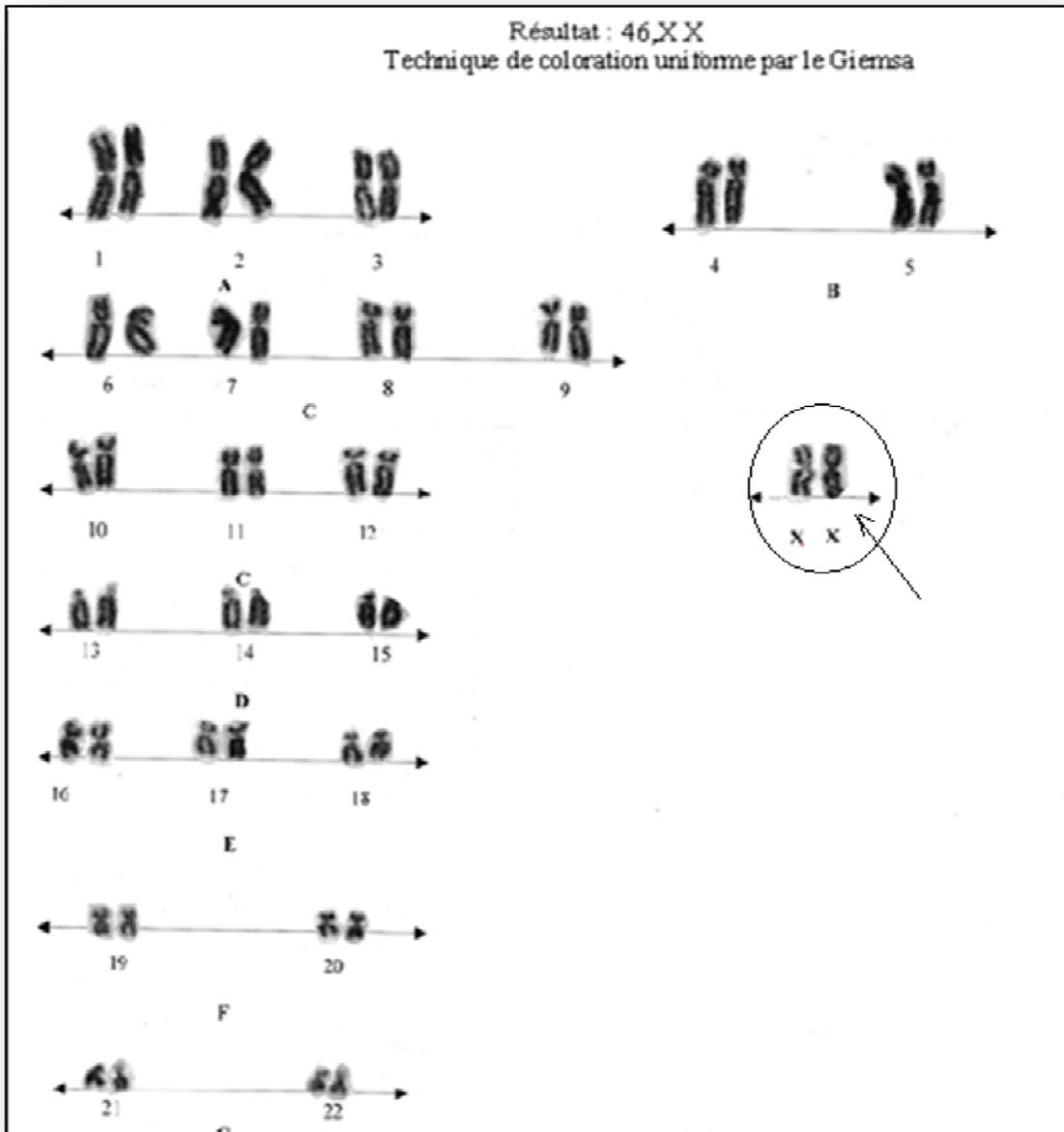


Figure 61: Caryotype métaphasique (46, XX) d'un enfant de sexe indifférencié présentant une anomalie de développement sexuel (ADS).



La figure 62 montre le sexe chromosomique masculin chez un patient présentant un phénotype féminin.

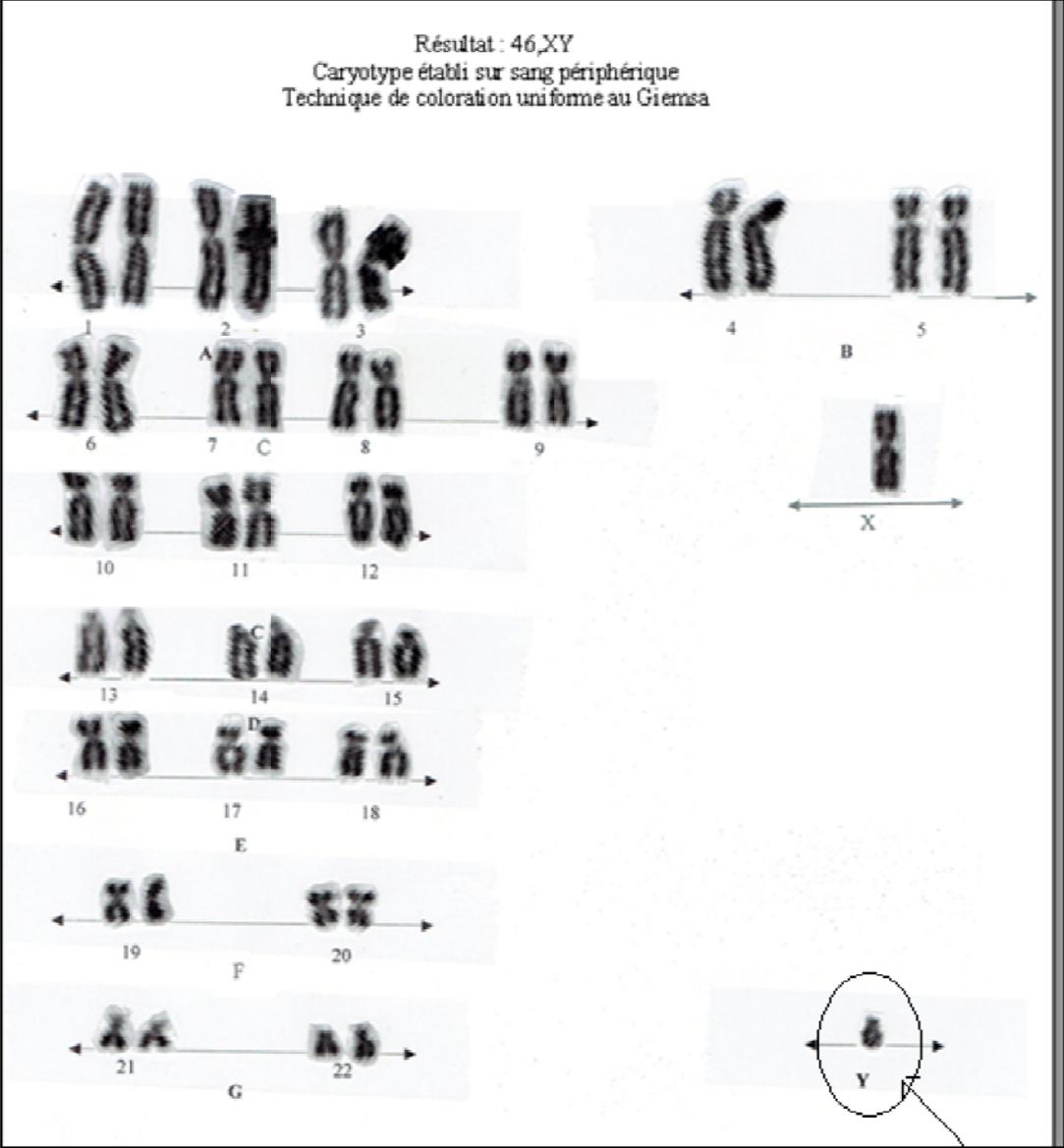


Figure 62: Caryotype métaphasique (46, XY) d'un enfant de sexe indifférencié présentant une anomalie de développement sexuel (ADS).

2.2.3. Cas d'observations types dans les anomalies de structure des chromosomes

Dans les anomalies de structure des chromosomes, nous avons décrit deux cas d'observations types. Le premier cas a concerné le cas d'un enfant porteur d'une trisomie 21 par translocation robertsonienne (46,XY,der(D;21)(q10;q10),+21) et le deuxième, le cas d'enfant présentant un syndrome du Cri du Chat (46,XY del (5p)).

Cas n° 5: Enfant présentant une trisomie 21 par translocation robertsonienne

Il s'agit de l'enfant M.A, âgé de 2 ans, sexe masculin né à terme (**Figure 63**). L'âge des parents au moment de la conception était de 49 ans pour le père et 38 ans pour la mère.

Le patient a présenté le phénotype suivant :

Un visage plat, des yeux bridés, une racine du nez aplatie, une bouche ouverte laissant voir une macroglossie (**Figure 63 A.**), une base du nez courte donnant une racine élargie et effacée, des oreilles implantées bas (**Figure 63 B**) et un pli palmaire unique au niveau de la main droite (**Figure 63 C**).



Figure 63 : Cas n° 5 : Enfant présentant par translocation robertsonienne.

A. Photo du visage.

B. Photo du profil droit.

C. Photo de la main droite.

(Photos prises avec l'aimable autorisation des parents).

L'arbre généalogique et l'enquête familiale (**Famille A**) ont révélé les informations suivantes (**Figure 64**):

- Une union entre sujets non apparentés (I) 1 et (I) 2.
- La fratrie est composée de 3 enfants, dont une fille (II) 1, un garçon (II) 2 et le probant (II) 3.

L'étude cytogénétique des parents et de la fratrie a révélé des caryotypes normaux pour le père (I) 1 et le frère du probant (II) 2, par contre le caryotype de la mère (I) 1 et de la sœur du probant (II) 1 ont révélé une anomalie de structure (**Figure 64**).

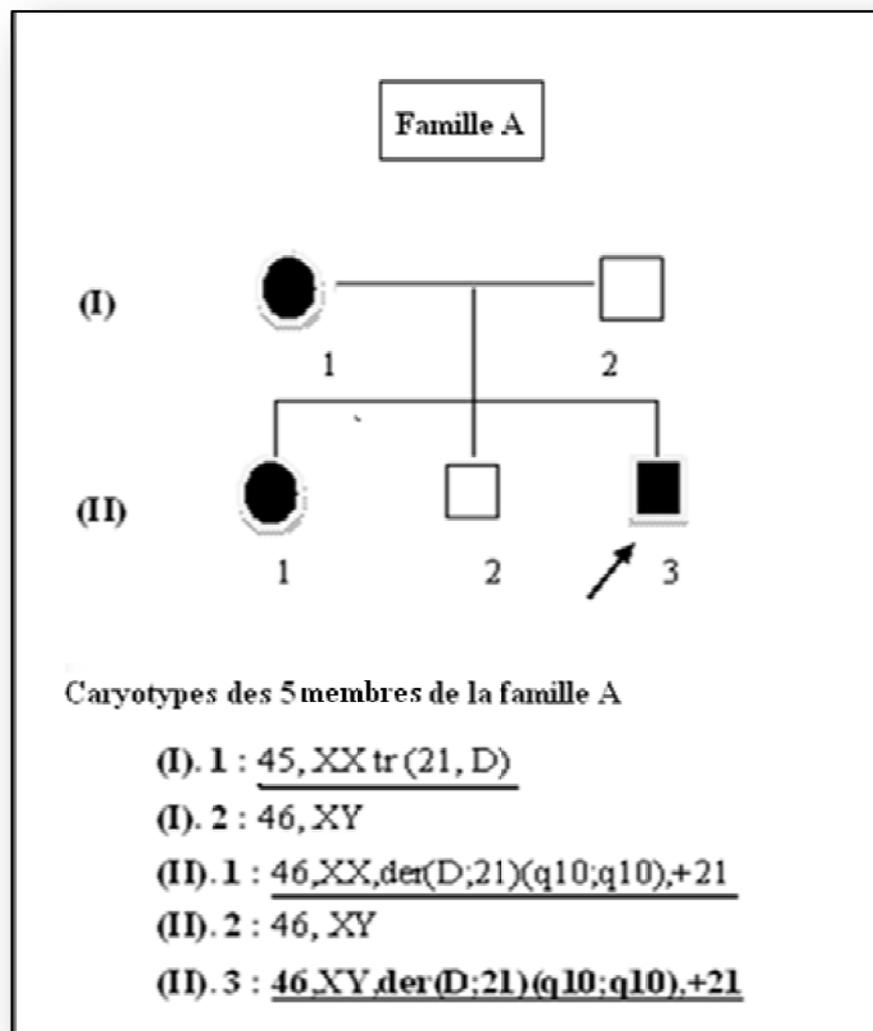


Figure 64: Arbre généalogique du cas n° 5 avec les caryotypes des membres de la Famille A.

Cas n° 6 : Enfant présentant un syndrome du Cri du Chat

Il s'agit de l'enfant C.I, âgé de 13ans et de sexe masculin (**Figure 65**). L'âge des parents au moment de la conception était de 27 ans pour le père et 22 ans pour la mère.

Le patient a présenté le phénotype suivant :

Une dysmorphie faciale caractéristique, le visage est long et mince avec des angles de la mâchoire marqués, un hypertélorisme, une ensellure nasale plate et large, une bouche large, les oreilles mal ourlées (**Figure 65. A**) Un Pouce de la main droite bifide (phalange distale divisée en deux) (**Figure 65. B**).



Figure 65 : Cas n° 6 : Enfant présentant le syndrome du Cri du Chat.
A. Photo du visage. **B.** Photo des mains.
(Photos prises avec l'aimable autorisation des parents).

L'arbre généalogique et l'enquête familiale de la **Famille B**, ont révélé les informations suivantes (**Figure 66**):

- Une union entre sujets apparentés (I) 1 et (I) 2 (consanguinité 1^{er} degrés).
- La fratrie est composée de 2 enfants, dont le probant (II) 1 et une fille, (II) 2.

L'étude cytogénétique des parents (I) 1 et (I) 2 et de la petite sœur (II) 2 du probant (II) 1 ont révélé des caryotypes normaux (**Figure 66**).

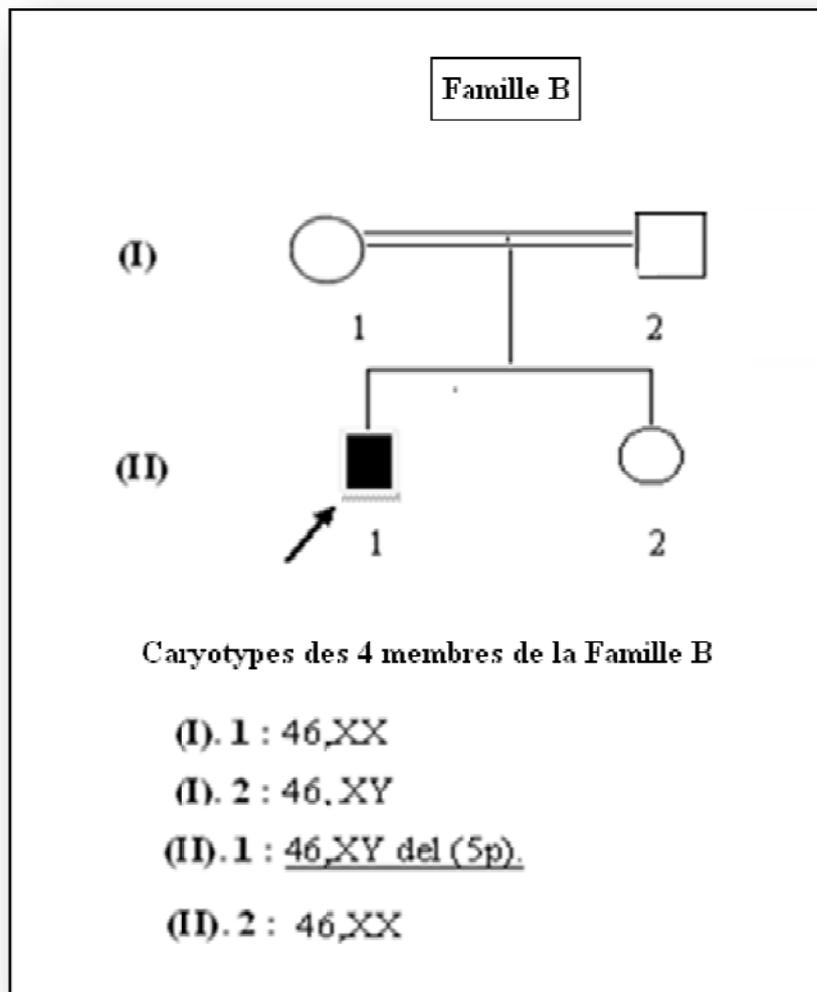


Figure 66: Arbre généalogique du cas n° 6 avec les caryotypes des membres de la Famille B.

2.3. Anomalies de nombre et de structure des chromosomes

Dans notre série, 19 patients ont présenté une anomalie de nombre et de structure chromosomique (chromosomes marqueurs surnuméraires), parmi eux 11 garçons (47,XY,+mar) et 8 filles (47,XX,+mar).

2.3.1. Caryotype d'un cas de chromosome marqueurs surnuméraire

La figure 67, montre un caryotype métaphasique dont 22 paires d'autosomes classés selon leur longueur et la position du centromère, les deux chromosomes sexuels « X » et le chromosome marqueur surnuméraire est placé dans le coin inférieur gauche de la figure. L'enfant présente un syndrome dysmorphique et un retard mental.

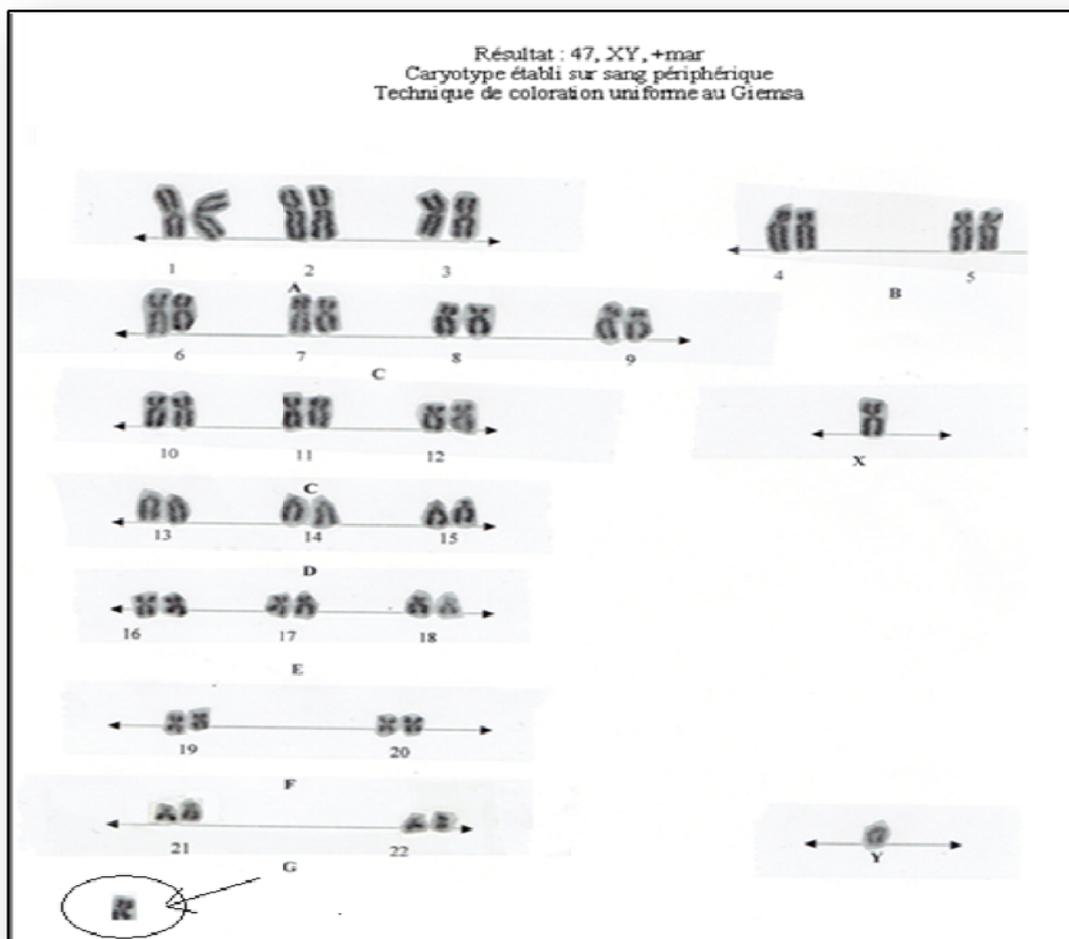


Figure 67: Caryotype métaphasique (47,XX,+mar) d'un enfant présentant un syndrome dysmorphique et un retard mental.

VI. DISCUSSION

VI. DISCUSSION

L'enfant est la richesse de la nation, il représente un enjeu majeur dans la société. La famille est le premier acteur de santé auprès de l'enfant, bien avant sa naissance. En cytogénétique médicale, un diagnostic précis est la première étape essentielle des soins à fournir aux patients; en identifiant l'altération chromosomique, une réponse est donnée à la revendication légitime des parents dans leur démarche d'accompagnement d'un enfant handicapé (Le Gall *et al.*, 2013).

Dans notre étude sur l'implication éthique dans les anomalies chromosomiques chez l'enfant, nous offrons d'une part une réflexion éthique sur les aspects cytogénétiques et sociodémographiques représentés par le sexe, l'âge des enfants au moment du diagnostic génétique, la situation socioéconomique parentale basée sur la profession, le lieu de résidence, l'âge des parents au moment de la conception et la parité et d'autre part une meilleure connaissance des pathologies chromosomiques dans notre population. L'étude des données sociodémographiques n'a porté que sur la période s'étalant de janvier 2010 jusqu'à décembre 2014 alors que la description des anomalies chromosomiques a porté sur une période de 15 ans, allant de janvier 2000 jusqu'à décembre 2014, cette contrainte rencontrée dans notre étude rétrospective est due essentiellement à l'indisponibilité de la totalité des dossiers des patients durant la période s'étalant de janvier 2000 jusqu'à décembre 2009.

Les anomalies chromosomiques constitutionnelles sont fréquentes à la conception et représentent une cause majeure de perte fœtale (Seashore, 1996). À la naissance, elles ne touchent que 1% des nouveau-nés vivants (Dimassi *et al.* 2017). Bien que les anomalies chromosomiques constitutionnelles soient responsables d'un grand nombre de syndromes malformatifs, de déficiences intellectuelles, de petites tailles et de mortalités néonatales (Briard *et al.* 2006), leur rareté parmi les naissances vivantes ne donne pas la priorité de santé publique dans les pays en développement.

Dans notre population de l'ouest algérien, ces pathologies existent et touchent plusieurs familles. Notre réflexion éthique sur les anomalies chromosomiques est nécessaire, elle représente un sujet sensible aussi bien pour les parents, les familles que pour les professionnels de la santé. Pour la réaliser, nous avons élaboré une prospection dans les textes de lois nationaux et internationaux en matière de droits de l'enfant et de la génétique, des principales références internationales ainsi que la littérature bioéthique internationale.

Dans la littérature bioéthique internationale, nous avons constamment trouvé des références à l'«autonomie», la «bienfaisance», la «non-malfaisance» et la «justice» (Beauchamp et Childress, 1994). Ces quatre principes formels, ont constitué un cadre méthodologique servant de fil conducteur à notre réflexion.

Selon Beauchamp et Childress, le « **Principe d'autonomie** », renvoie à la liberté et à la décision singulière d'une personne face à un choix. Respecter quelqu'un en tant qu'agent autonome, c'est le mettre en situation d'agir de façon autonome (**Beauchamp et Childress, 1994**). Dans notre étude, le caryotype constitutionnel post natal est un test **génétique à** visée diagnostique et les principes énoncés par les instruments internationaux relevant du domaine de l'éthique, de la génétique et du juridique, c'est-à-dire une information précise du sujet, la garantie de son libre choix et le recueil de son consentement, ne sont pas possibles chez l'enfant puisqu'il dépend totalement de ses parents. Le test génétique chez un enfant ne pose pas de problème éthique particulier puisqu'il va permettre de confirmer un diagnostic que la clinique évoquait (**McConkie-Rosell et Spiridigliozzi, 2004**). Pour les parents, le principe d'autonomie consiste à respecter leur droit à une information complète.

Le conseil génétique est indispensable pour protéger l'autonomie des couples et respecter leur droit à une information complète concernant ce type de maladies et les solutions possibles pour la prise en charge de ces pathologies. Au cœur du processus du conseil génétique, figure son caractère pédagogique, librement consenti et non obligatoire. Selon la déclaration internationale sur les données génétiques humaines de 2003, l'objectif principal conseil génétique est de permettre aux personnes confrontées à des risques de prendre des décisions éclairées en fonction des valeurs qui sont les leurs et appliquent ensuite les mesures dictées par ces choix (**Figure 68**).

Déclaration internationale sur les données génétiques humaines

Article 11 : Conseil génétique

Du point de vue éthique, il est impératif que lors de l'analyse d'un test génétique pouvant avoir des incidences importantes sur la santé d'une personne, le conseil génétique soit proposé d'une manière appropriée. Le conseil génétique devrait être non-directif, culturellement adapté et conforme à l'intérêt supérieur de la personne concernée.

Figure 68: Extrait de la déclaration internationale sur les données génétiques humaines de 2003. Conseil génétique. (Article 11).

Dans notre pratique de généticiens dans le laboratoire, le conseil génétique a été proposé à tous les parents ayant eu un enfant porteur d'une anomalie chromosomique. Le devoir d'information sur les risques liés à la grossesse tardive a été donné conformément à l'article 43 du Code de Déontologie Médicale Algérien (Figure 69).

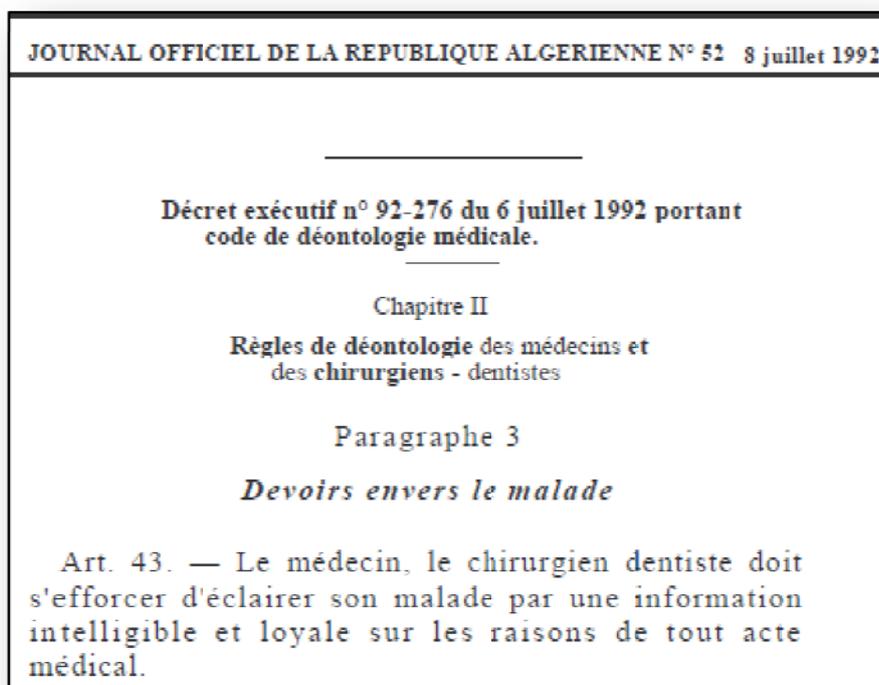


Figure 69: Extrait du Code de Déontologie Médicale 1992. Devoirs envers le malade. (Article 43).



Selon le type d'aberrations chromosomiques nous avons été confrontés à deux situations: la première, a concerné les aberrations chromosomiques touchant le nombre, et la seconde a concerné les aberrations chromosomiques de la structure.

Pour les aberrations chromosomiques libres touchant le nombre, c'est-à-dire, les trois pathologies autosomiques à savoir les trisomies 21, 18 et 13 et les trois pathologies gonosomiques à savoir, le syndrome de Turner, le syndrome de Klinefelter, et le syndrome de Jacob, le conseil génétique a été généralement rassurant car le risque de récurrence dans la fratrie est négligeable, il est à peu près de l'ordre de 1% avant l'âge de 35 ans (**De Souza et al, 2009**). La réalisation du caryotype chez les parents n'est pas indispensable (**Papavassiliou, 2015**).

Pour les aberrations chromosomiques de la structure, comme par exemple, le cas n° 6 de l'enfant présentant un syndrome du Cri du Chat (**Figure 65**), le caryotype a été proposé pour les deux parents, car, il est de bonne pratique de s'assurer que l'aberration chromosomique chez leur enfant n'a pas été héritée. Selon notre étude cytogénétique, les résultats des caryotypes étaient normaux chez les des parents (**Figure 66**), l'anomalie chromosomique de enfant présentant un syndrome du Cri du Chat est de type « *de novo* », le risque de récurrence pour une grossesse ultérieure dans ce cas est là aussi faible (1%) (**Briard et al, 2006**) et le conseil génétique est également rassurant d'autant plus que l'âge des parents au moment de la conception était de 27 ans pour le père et 22 ans pour la mère. L'impact de l'âge maternel dans la survenue des maladies chromosomiques a fait l'objet de plusieurs études (**Ferguson-Smith, 1983 ; Yaegashi, 1998**).

Dans notre série, la plupart des mères avaient un âge supérieur à 36 ans. L'âge maternel est le seul facteur étiologique dont le lien avec les anomalies chromosomiques de nombre c'est-à-dire les aneuploïdies est reconnu sans équivoque. Les non-disjonctions dépendantes de l'âge maternel intéressent l'ensemble des chromosomes (autosomes et gonosomes). Les plus représentatives sont constituées par les trisomies des chromosomes 13, 18 et 21, pour lesquelles l'origine maternelle du chromosome surnuméraire est largement prépondérante (93 % pour les trisomies 18 et 21) (**Hassold, 2001**).

Il n'existe vraisemblablement pas une explication simple et unique à l'effet de l'âge maternel sur la survenue des non-disjonctions chromosomiques **(Pellestor, 2004)**. L'effet de l'âge maternel est assurément un phénomène multifactoriel, faisant intervenir aussi bien des facteurs intrinsèques à la mécanique méiotique que des facteurs environnementaux tel que le déséquilibre hormonal ou encore la maturation folliculaire. Quels que soient les mécanismes mis en œuvre, la résultante en est toujours une perte ou un gain de chromosomes à l'issue de la méiose **(Hodges, 2002)**. Pour l'âge paternel, il existe très peu d'études, car les spermatozoïdes contrairement aux ovules, sont produits pendant toute la durée de la vie de l'homme **(Fish, 2003)**.

Notre étude a fait apparaître un autre facteur de risque dans la survenue d'enfants malades «La parité», elle a été retrouvée dans 85% des cas. Les enfants touchés par les anomalies chromosomiques étaient situés entre la deuxième et la 4ème position ou plus dans la fratrie. En Algérie, l'âge au mariage particulièrement chez les femmes est de plus en plus tardif, Il a induit une augmentation aux âges de la reproduction dans la population totale **(Ouadah-Bedidi, 2005)**. Selon le rapport de l'Office national des statistiques (ONS), lors du recensement général de la population et de l'habitat en 2008, l'âge moyen au premier mariage était de 33 ans pour l'homme contre 29 ans pour la femme **(Annuaire Statistique de l'Algérie, 2014)**.

Le deuxième principe éthique est le « Principe de bienfaisance », il est à l'origine de l'obligation qu'ont les professionnels de la santé 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 **(Beauchamp et Childress, 1994)**.

Dans notre étude, ce principe consiste à établir un diagnostic précoce chez l'enfant. Dès l'annonce d'une pathologie, la famille aura à entamer le cheminement douloureux et souvent long qui lui permettra de se réorganiser pour donner à son enfant malade la place qui lui convient dans la structure familiale. Dans la plupart des cas, le test génétique en période post natale permet d'envisager la possibilité d'une prise en charge adaptée même s'il n'y a pas de traitement.

Ainsi par exemple, dans la trisomie 21, le diagnostic précoce permettrait d'améliorer le pronostic vital, la qualité et l'espérance de vie (**Cuilleret, 2007**).

Dans le syndrome de Turner, les parents et les soignants seront informés du risque de retard statural, donc de la nécessité de la prévenir avant l'âge de 8-9 ans par un traitement à base d'hormone de croissance et d'œstrogène (**The Canadian Growth Hormone Advisory Committee, 2005**).

Dans les anomalies de développement sexuel, un diagnostic précoce offrira aux parents la possibilité de bénéficier d'un acte de naissance pour les nouveaux-nés présentant un sexe génital et gonadique ambivalent, en Algérie, l'article 61 modifié par la loi n° 14-08 du 9 août 2014, du journal officiel de la république algérienne n°49, stipule que l'enfant né doit être déclaré dans les cinq jours de sa naissance à l'officier de l'état civil du lieu et lorsque le dernier jour des dits délais est un jour férié, ce délai est prorogé jusqu'au premier jour ouvrable qui suit le jour férié. Dans la législation algérienne, le statut juridique des nouveau-nés présentant des anomalies de développement sexuel n'est pas défini et le troisième sexe n'est pas reconnu alors que dans certains pays comme le Népal, il a été permis à leur population de se déclarer comme sexe masculin, féminin ou autre, en 2007, la Cour suprême du pays avait contraint l'État à mettre fin aux discriminations sexuelles (<http://www.lefigaro.fr/international/2018/08/16/01003-20180816ARTFIG00261-l-allemande-sur-le-point-de-reconnaitre-un-troisieme-genre.php>). Le 1^{er} novembre 2013, l'Allemagne est devenue le premier pays européen à offrir une alternative à l'indifférenciation sexuelle, en effet il est désormais possible de ne pas préciser le sexe « masculin » ou « féminin » dans l'acte de naissance pour les nouveaux-nés de sexes équivoques. Dans d'autres pays comme la France, la Cour de cassation avait rejeté la reconnaissance d'un « sexe neutre » (<http://www.lefigaro.fr/international/2018/08/16/01003-20180816ARTFIG00261-l-allemande-sur-le-point-de-reconnaitre-un-troisieme-genre.php>).

En Algérie, notre société sur le plan socioculturel et éthique, des pathologies telles que les anomalies de développements sexuels sont difficiles à évoquer à cause de la pudeur. Cette situation pose de véritables problèmes pour ces nouveau-nés étant donné que le troisième sexe n'est pas reconnu.

Le troisième principe éthique est le « Principe de non malfeasance », il est à l'origine du principe traditionnel en médecine qui est de « ne pas nuire », c'est-à-dire que le professionnel de santé a pour devoir de prévenir tout effet nocif ou, s'il ne peut l'éviter, de le réduire au minimum chez les personnes et dans les familles.

Dans notre pratique de généticiens, ce principe a été appliqué dans les cas d'anomalies de structures héritées. Nous proposons exemple du cas n° 5 de l'enfant présentant une trisomie 21 par translocation robertsonienne (**Figure 63**). L'enquête familiale a révélé que la sœur du probant avait un phénotype en faveur de la trisomie 21. Le caryotype a été proposé à tous les membres de cette famille, le résultat de étude cytogénétique a révélé des caryotypes normaux pour le père et le frère du probant, par contre les caryotypes de la mère et la sœur du probant ont révélé une anomalie de la structure des chromosomes (**Figure 64**). Faire un test génétique, découvrir une anomalie, c'est mettre au jour une donnée médicale définitive et conférer à la personne une nouvelle identité diagnostique (**Wertz, 2001**). Dans ce cas précis la mère était porteuse d'une anomalie de structure équilibré.

Dans notre pratique, le cytogénéticien a l'obligation d'informer clairement le sujet porteur d'une anomalie chromosomique équilibrée sur toutes les informations concernant la nature ainsi que le mécanisme de transmission à sa descendance, il a également l'obligation morale de rappeler au sujet porteur de cette anomalie chromosomique d'informer les membres à risque dans sa famille élargie, c'est-à-dire cousins et cousines de façon à ce qu'ils puissent choisir d'être eux-mêmes testés, car l'information génétique est à la fois exclusivement individuelle et la propriété partagée des familles.

Lorsqu'il est demandé aux patients d'informer leur famille élargie, le professionnel doit se souvenir du droit des membres de la famille à la confidentialité et du droit de l'individu à la même confidentialité. Le principe de la confidentialité est reconnu par l'article 7 de la Déclaration Universelle sur le Génome Humain et les droits de l'homme (1997) (**Figure 69**) et les articles 36, 37, 38 et 39 du code de déontologie médicale algérien (**Figure 70**).

Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme

Article 7

La confidentialité des données génétiques associées à une personne identifiable, conservées ou traitées à des fins de recherche ou dans tout autre but, doit être protégée dans les conditions prévues par la loi.

Figure 70: Extrait de la Déclaration Universelle sur le Génome Humain et les droits de l'homme. Confidentialité des données génétiques. (Article 7).

1162	JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 52	8 juillet 1992
<hr/> <p>Décret exécutif n° 92-276 du 6 juillet 1992 portant code de déontologie médicale.</p> <p>Chapitre II Règles de déontologie des médecins et des chirurgiens - dentistes</p> <p>Paragraphe 2 <i>Le</i> <i>secret professionnel</i></p> <p>Art. 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.</p> <p>Art. 37. — Le secret professionnel couvre tout ce que le médecin, le chirurgien dentiste a vu, entendu, compris ou lui a été confié dans l'exercice de sa profession.</p> <p>Art. 38. — Le médecin, le chirurgien dentiste veillera à faire respecter par les auxiliaires les impératifs du secret professionnel.</p> <p>Art. 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.</p>		

Figure 71: Extrait du Code de Déontologie Médicale 1992. Le secret professionnel.
(Articles 36, 37, 38).

Pour des raisons diverses telles que la difficulté de parler de leur propre histoire, ou bien à l'impossibilité de comprendre que d'autres membres de la famille peuvent être confrontés à une situation comparable, ou encore à la mésentente familiale, certains patients ne sont pas prêts à porter le message à leurs apparentés. L'éthique de la communication d'un risque génétique commence avec le devoir familial d'avertir et de protéger les membres de la famille de tout mal.

Une des fonctions fondamentales de la famille est la protection de ses membres. Toutefois, les personnes à risque doivent tout d'abord savoir quels sont les risques qu'elles encourent (Wertz, 2001). Les personnes atteintes ou les parents d'un enfant atteint de l'anomalie ont le devoir éthique d'informer leur famille proche ou élargie dès qu'ils sont eux-mêmes informés de l'existence de l'anomalie (Andrews, 1987).

Au sein d'un couple, si l'un des deux est porteur d'une anomalie chromosomique équilibrée, l'information donnée concernant le statut de porteur, pourrait mettre en péril leur relation conjugale. L'étude de Pelchat *et al.*, a révélé que recevoir des informations de qualité permet aux parents de comprendre la situation dans sa globalité et de mieux s'y adapter (**Pelchat *et al*, 2008**). Les sentiments d'injustice et de culpabilité s'en mêlent. Le prestataire est partagé entre le devoir de respecter le secret médical, qui le lie à la personne venue en consultation génétique et le devoir d'assistance vis-à-vis de ses apparentés.

Plusieurs questions sont posées :

Qu'elles sont les conséquences sociales et psychologiques?

Dans ce cas, si une prévention est possible, que faire?

Le « conseil non directif » est-il approprié ?

Le quatrième principe éthique est le « **Principe de justice**», il correspond au devoir de traiter tous et chacun justement et équitablement, il fait également appel à la notion de vertu et d'équité (**Beauchamp et Childress, 1994**).

Dans notre étude, ce principe réside dans le fait que les services de diagnostic génétique ne soient pas disponibles dans les différentes wilayas de l'ouest algérien. Le laboratoire de génétique médicale appliquée à l'ophtalmologie et spécialisée en cytogénétique conventionnelle post natale a été l'unique laboratoire de référence pendant les années de l'étude. Nos résultats ont montré que plus de la moitié des enfants (50,70%) résidaient dans la wilaya d'Oran.

Le problème de l'accès et de l'insuffisance des services de génétique constituent un problème éthico-social important. De plus le déplacement vers le centre de diagnostic situé dans la wilaya d'Oran, oblige les parents ayant un bas niveau socio-économique (33,50% dans notre série) à des frais supplémentaires. D'un point de vue éthique, le facteur socioéconomique chez les parents démunis est plus sensible, il mérite une attention particulière, car il renvoie à la qualité de la prise en charge de l'enfant affecté en fonction des moyens financiers au sein de son environnement familial et les retentissements sur son développement par rapport aux autres enfants issus de niveaux socioéconomiques relativement plus confortables.

Le principe de la justice exige que les services soient disponibles. Un système de soins de santé national qui fournit des soins essentiels à tous, indépendamment du lieu d'habitat constitue une approche éthique.

Depuis 1959, année de la mise en évidence de la première anomalie chromosomique chez l'homme : la trisomie 21, de nombreuses études dans différentes populations à travers le monde ont été réalisées (Lejeune, 1964). En Algérie, le diagnostic des anomalies chromosomiques n'est effectué que dans le cadre d'une suspicion clinique de maladie génétique au cours d'une consultation pédiatrique. L'examen du caryotype est réalisé conformément à la prescription médicale. Dans notre étude, les anomalies de nombre des chromosomes ont été plus fréquentes que celles de la structure et les anomalies autosomes ont été plus fréquentes par rapport à celles des hétérosomes. Ces résultats rejoignent ceux retrouvés dans la littérature internationale malgré les différences observées à cause du biais de recrutement ou encore du nombre de patients inclus pour chaque étude, au Japon (Higurashi *et al.* 1985); au Danemark (Nielsen *et al.* 1991); en Inde (Vaz *et al.* 2005); au Kuwait (Madi *et al.* 2005); en Egypte (Yassir *et al.* 2011) et au Maroc (Aboussair *et al.* 2012).

Les anomalies de structure chromosomique sont rares, elles peuvent être équilibrées ou non équilibrées. La différence entre la fréquence des aneuploïdies des autosomes et celle des hétérosomes s'explique principalement par le fait que le déséquilibre des chromosomes sexuels a un effet beaucoup moins délétère sur le phénotype que l'aneuploïdie autosomique (Gardner, *et al* 1996).

Les anomalies de nombre des autosomes ont concerné les trois trisomies 21, 18 et 13. La trisomie 21 est bien connue et amplement étudiée et rapportée dans les pays développés (Hook, 1977, Hecht *et al.*, 1994; Penrose 2009). Elle est l'anomalie chromosomique congénitale la plus fréquente à la naissance avec une prédominance de la forme libre et homogène (Vaz, *et al.*, 2005 ; Mohammed *et al* 2011; Yassir *et al.*, 2011 ; Aboussair *et al.*, 2012). Dans notre série, la trisomie 21 a été majoritaire avec 99% des cas. La forme libre et homogène était la plus représentée (97% de cas) et la forme mosaïque n'a représenté que 2%. Ces résultats sont en accord avec d'autres études (Nielsen *et al.*, 1991; Vaz *et al.*, 2005 ; Aboussair *et al.*, 2012). La fréquence de la trisomie 21 observée dans notre travail est liée à la notion de viabilité. En effet, les personnes ayant une trisomie 21 ont une espérance de vie plus longue que les autres anomalies autosomiques. Les trisomies 13 et 18 ont une espérance de vie très réduite après la naissance, elle est d'un à deux mois maximum après la naissance, cette diminution dans l'espérance de vie est due aux malformations congénitales multiples, en période prénatale, la plupart des grossesses se manifestent par une fausse couche trop précoce (Giaccardi, *et al.*, 1991).

Les résultats de notre étude ayant porté sur la principale pathologie: la trisomie 21, ont fait l'objet d'une publication internationale dans le journal « Ethique et santé ». L'intitulée de notre article a été « Réflexion éthique sur les aspects cytogénétiques et sociodémographiques de la trisomie 21 dans l'ouest algérien » (**Publication**).

Concernant les cas de caryotypes cryptiques retrouvés dans notre série, la technique cytogénétique du caryotype standard n'est pas la méthode de choix vue que la résolution du caryotype est celle d'une bande chromosomique soit environ 10 à 15 millions de paires de bases, ce dernier reste limité particulièrement quand il s'agit de petits fragments chromosomiques délétés ou encore des micros délétions d'où la nécessité dans ces cas d'avoir un abord multidisciplinaire et recourir à des techniques moléculaires de pointe telles que la FISH et la Biologie moléculaire pour pouvoir donner un diagnostic génétique de certitude. En Algérie, ces méthodes sont très peu utilisées en routine car très coûteuses. Il en est de même pour les chromosomes marqueurs, petits chromosomes additionnels anormaux qui ne peuvent pas être entièrement caractérisés sur la base d'une analyse cytogénétique standard (**Sachs, 1987**). Dans notre série, les enfants présentant une anomalie de nombre et de structure à la fois avaient des malformations congénitales multiples, cette association d'un chromosome marqueur supplémentaire et d'un phénotype anormal a été décrite chez 14 patients atteints de retard mental et de malformations diverses en 1991 par Ballesta (**Ballesta, 1991**).

Ces résultats nous ont permis d'offrir une meilleure connaissance des pathologies chromosomiques dans la population de l'ouest algérien, cependant nous avons été limités dans notre étude épidémiologique à décrire uniquement les fréquences des anomalies chromosomiques, l'étude de la prévalence anomalies chromosomiques parmi les naissances vivantes n'a pas été possible car nous ne disposons pas dans notre région de l'ouest algérien de structures épidémiologiques qui assurent l'enregistrement actif à partir de sources multiples tels les maternités des hôpitaux et des cliniques privées, les services spécialisés en néonatalogie, les services de réanimation et de chirurgie infantile, les services de pédiatrie et de cytogénétique, des cas de malformations congénitales et d'anomalies chromosomiques parmi les naissances. Les registres de malformations congénitales et d'anomalies chromosomiques ont été mis en place dans de nombreux pays développés en vue de la surveillance épidémiologique (**Aymé, 1996**). Ces registres se sont révélés d'intéressants outils pour l'évaluation en population de l'impact des actions de santé dans le domaine des anomalies congénitales tels que l'évolution du dépistage prénatal (**De Vigan et al, 2001**).

Actuellement, la technologie contemporaine qui entoure la grossesse est de plus en plus sophistiquée, elle permet de dépister un grand nombre d'anomalies chromosomiques ou malformatives, la grossesse est devenue très médicalisée et suscite de la part de nombreuses femmes certaines inquiétudes (**Gilgenkrantz, 2007**). L'anormalité du fœtus produit une angoisse dans l'esprit de la plupart des femmes enceintes. Les anomalies chromosomiques constituent la majorité des pathologies rencontrées dans le diagnostic prénatal (**Hook, 1985**).

Dans les premières discussions portant sur l'éthique du DPN, la controverse principale concernait le droit de la femme ou du couple d'interrompre la grossesse. Plus tard, ce problème a pris une nouvelle dimension car il est apparu que les personnes présentant un handicap pouvaient être dépréciées par la société, dès lors qu'un diagnostic prénatal pouvait conduire à l'élimination sélective du fœtus portant une malformation (Lynn, *et al* 2004).

Aux États-Unis, à la fin des années 1970, certains médecins et certains laboratoires ont été poursuivis pour négligence relative à des fœtus malformés qui ont vu le jour. Le médecin, s'il n'a pas suffisamment informé la mère de la possibilité de détecter une malformation avant la naissance, il sera jugé pour négligence (Chedd, 1981). Un jugement d'une cour de la Californie va même plus loin, en ouvrant la porte à une poursuite des parents par leur enfant malformé, parce qu'ils l'ont laissé naître (Annas, 1981).

Les pathologies chromosomiques sont des affections pour lesquelles il n'existe aucun traitement curatif. L'expansion du diagnostic prénatal, l'interruption volontaire de grossesse après un résultat positif posent d'importants problèmes à la bioéthique et au droit des enfants. Selon Arduin, il est difficile de soutenir que l'interruption médicale de grossesse sur une indication d'anomalie chromosomique soit un bénéfice médical, en revanche, on peut parler de bénéfice social ou familial. En effet, une étude française parue en 1993 a estimé que la charge financière pour la société de l'accompagnement tout au long de la vie d'une personne trisomique s'élevait à l'époque à 2 650 000 francs. La société estime donc que le dépistage soulage les finances publiques et ainsi encourage ces IMG (**Arduin, 2009**).

L'attitude à prendre à l'égard des bébés malformés est au cœur des débats publics. Ces débats témoignent des difficultés d'une décision. Si le diagnostic prénatal permet de détecter les affections *in utero*, l'avortement thérapeutique permet de ne pas laisser venir au monde des fœtus porteurs d'anomalies chromosomiques.

Le recours au DPN est très différent d'un pays à l'autre, ainsi il est profondément dépendant de l'organisation des systèmes sanitaires, de l'encadrement des pratiques comme des choix sociaux et des cultures de chaque pays. Chaque couple est différent dans son cheminement et ses raisons propres, les questions et les réactions autour des grossesses peuvent être destructrices pour les couples, les facteurs influençant sont multiples : restrictions religieuses, morales... (**Evers-Kiebooms, 2003**).

Dans la majorité des états européens, une politique de dépistage systématique des affections fœtales de particulières gravités est menée. En France, la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004 précise que « le diagnostic prénatal s'étend à des pratiques médicales ayant pour but de détecter "in utero" chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité » (**Code de la santé publique, article L. 2131-1**).

Concrètement, le DPN recouvre plusieurs types d'explorations pratiquées pendant la grossesse, notamment l'échographie, divers prélèvements effectués sur le fœtus ou ses annexes (liquide amniotique, villosités chorales, sang fœtal), ainsi que sur le sang de la mère. Après un diagnostic prénatal, l'interruption médicale de grossesse sera licite jusqu'au dernier jour avant l'accouchement s'il existe « une forte probabilité d'atteinte du fœtus par une maladie incurable d'une particulière gravité » (**Code de la santé publique, article L. 2131-1**). Ce sont les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal qui ont reçu pour mission du législateur de confirmer les indications d'avortement pour motif médical. Ils sont composés de gynécologues-obstétriciens, d'échographistes, de généticiens, de pédiatres et de psychologues, tous agréés par l'Agence de la biomédecine. Le législateur n'a pas répertorié les maladies pour lesquelles le couple est autorisé à réclamer une IMG.

Au Maroc, la loi sur l'interruption de la grossesse est précisée dans l'article 32 de l'Arrêté résidentiel relatif au Code de déontologie des médecins. Cet article stipule qu'il ne peut être procédé à un avortement thérapeutique que lorsque, la vie de la mère se trouve gravement menacée, cette opération permet d'espérer sauver la vie de la mère (http://www.sgg.gov.ma/Portals/0/profession_reglementee/arrete_code_deont_med_fr.pdf).

La pratique de l'avortement est également évoquée dans le Code Pénal Marocain, section I, intitulée « De l'avortement », le contenu de l'article 449 précise que « Quiconque, par aliments, breuvages, médicaments, manœuvres, violences ou par tout autre moyen, a procuré ou tenté de procurer l'avortement d'une femme enceinte ou supposée enceinte, qu'elle y ait consenti ou non, est puni de l'emprisonnement d'un à cinq ans et d'une amende de 120 à 500 dirhams. Si la mort en résulte, la peine est la réclusion de dix à vingt ans». Un projet de loi est en cours d'élaboration suite à l'annonce du Palais Royal de la dépénalisation des avortements dans le cas de viol, d'inceste et de graves malformations ou maladies fœtales incurables (<http://telquel.ma/2015/05/16/mohammed-vi-legalise-lavortement-au-maroc-nouveaux-cas1447111>).

En Tunisie, l'article 214 du code pénal organise le régime juridique des interruptions de grossesses. La loi N°73-2 du 26.9.1973 ratifiée par la loi n° 73-57 du 19.11.1973 autorise l'IVG en Tunisie au cours des trois premiers mois, sous des conditions strictes: elle doit être pratiquée obligatoirement par un médecin exerçant légalement sa profession, dans un établissement médical autorisé, une clinique ou un hôpital. L'article 40 du code de déontologie médicale tunisien stipule qu'il ne peut être procédé à une interruption de grossesse que dans les cas et conditions prévus par la législation en vigueur.

En Algérie, l'état met en place à travers la nouvelle loi sanitaire, loi n°18-11 du 02 juillet 2018 relative à la santé, les moyens appropriés pour assurer le suivi périodique de la grossesse. Dans son article 73, les professionnels de la santé doivent déclarer la femme enceinte, celle-ci est inscrite dès le troisième trimestre de grossesse selon son choix, auprès d'une maternité publique ou privée. Les programmes de dépistage et diagnostic néonatal seront élaborés par le ministère et la liste des maladies à dépister sera fixée par voie réglementaire (article 75). Le diagnostic prénatal peut être pratiqué sur indication médicale (article 76).

Concrètement, au cours de la consultation prénatale, le suivi classique est assuré par échographie qui permet d'étudier la morphologie, la croissance, la vitalité du fœtus, et le rythme cardiaque. Dans les cas de pathologies chromosomiques, l'échographie anténatale reste un moyen de diagnostic insuffisant à l'exception de certaines pathologies tel que le syndrome de Turner, qui est évoqué devant l'association d'un retard de croissance intra-utérin, d'œdème du dos, des pieds et des mains et d'un *ptérygium colli*, ou bien, les trisomies

18 et 13, ou encore le syndrome du cri du chat évoqués devant des malformations multiples sévères, viscérales cardiaques et rénales, un retard de croissance intra-utérin et une microcéphalie. Pour la trisomie 21, la mesure de la clarté nucale entre 11 et 14 semaines d'aménorrhées, permet l'estimation du risque de la maladie.

En Algérie, l'avortement est interdit par l'article 304 du Code Pénal. Selon l'article 409 de la loi n°18-11 du 02 juillet 2018 relative à la santé « Quiconque contrevient aux dispositions relatives à l'interruption thérapeutique de grossesse, est puni conformément aux dispositions de l'article 304 du code pénal » (**Figure 71**). La seule exception tolérée est stipulée dans l'article 308 du Code Pénal où le législateur recommande la nécessité de sacrifier la vie du fœtus pour la sauvegarde de la vie de la mère (**Figure 72**).

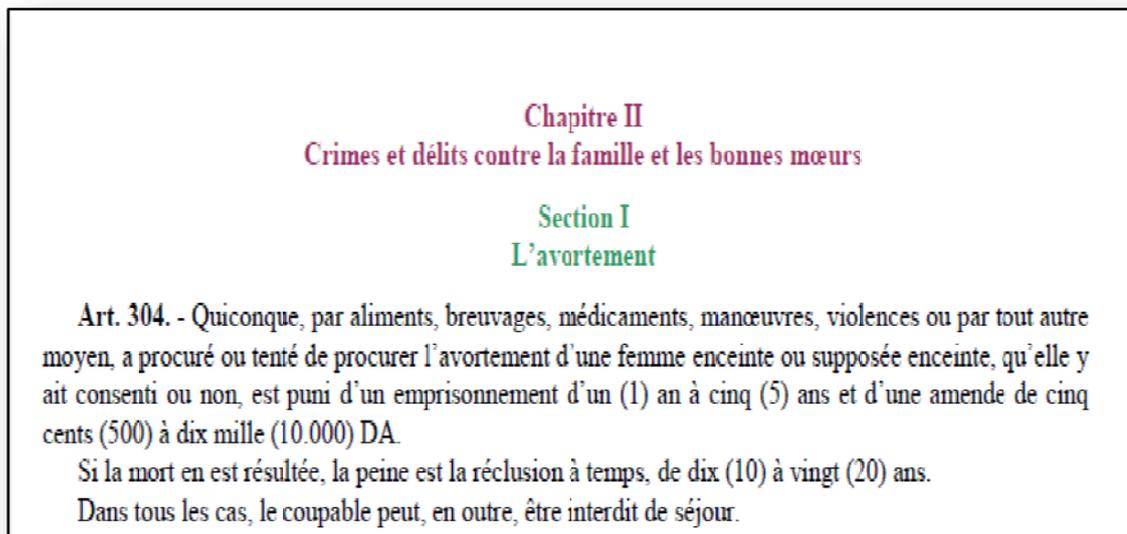


Figure 72: Extrait du Code pénal 2015. L'avortement. (Article 304).

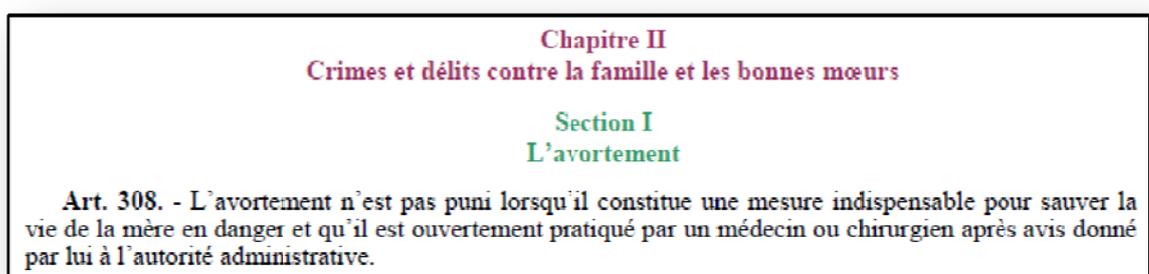


Figure 73: Extrait du Code pénal 2015. L'avortement. (Article 308).

Ainsi, le droit à la vie et à la qualité de vie est un droit diversement entendu, réglementé et protégé. *Aujourd'hui*, avec les prodigieux progrès scientifiques réalisés dans différents domaines de la médecine et la biologie, dans le cas où un enfant est porteur d'anomalies chromosomiques, les parents ont la possibilité de le refuser avant sa naissance en optant pour l'interruption de grossesse. Dans ce climat social et culturel, les parents doivent faire le choix entre garder l'enfant malade ou d'interrompre la grossesse (**Ben soussan, 2006**).

Depuis toujours, le développement de la médecine avait comme objectif et conséquence soit de guérir soit d'améliorer la qualité de la vie du malade. Le DPN devrait avoir pour but une intervention diagnostique et thérapeutique sur l'embryon ou le fœtus et devrait avoir pour objet de prévenir ou de traiter une affection d'une particulière gravité, dans l'intérêt de l'enfant à naître, ce qui est contradictoire avec l'éventualité d'une IVG. L'essor de la connaissance médicale conduit à supprimer un être vivant. Surgit ici une contradiction, un être humain est éliminé parce qu'il est malade. Dans le cas du diagnostic prénatal, la situation est inverse, cet être voulu est refusé, au moment où l'on en connaît la qualité, ou plutôt le manque de qualité. Le diagnostic préimplantatoire offre une solution aux familles et aux sociétés qui souhaitent éviter l'avortement. Les problèmes éthiques et le conseil sont analogues à ceux du diagnostic prénatal, sauf qu'il n'y a pas de grossesse jusqu'à ce que l'ovule fécondé soit implanté avec succès. Comme il n'y a pas dans le monde de consensus en ce qui concerne le moment où la vie humaine commence, il n'y a pas non plus d'accord concernant le statut de l'embryon. Il n'y a pas non plus de consensus quant au fait de savoir si le fait d'éliminer un embryon présentant une maladie génétique avant l'implantation équivaut à un avortement. Parce que certaines familles et certaines cultures considèrent le diagnostic préimplantatoire comme moralement préférable à un diagnostic prénatal. La perception du « statut de l'embryon humain » relève des cultures, à travers le monde et le droit à la vie n'en est que relatif.

Les perceptions des parents sont influencées par des caractéristiques propres, telles que leur culture et leur religion. Certaines législations comme le droit français, n'accorde pas le statut de personne au fœtus, tout en affirmant toute une série de normes protectrices autour de l'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG) et de l'Interruption Médicale de Grossesse (IMG). Le débat cherchant à justifier ou non les IMG pour anomalie chromosomique nécessite de réfléchir également à ces questions. En Algérie, l'article 375 de la loi n°18-11 du 02 juillet 2018 relative à la santé, stipule que la sélection du sexe est interdite.

N'accepter que la naissance d'enfants sains et bien formés correspond à une démarche eugéniste. Le concept d'eugénisme opère un retour remarqué dans les débats bioéthiques actuels. Le terme d'eugénisme a une telle connotation criminelle qu'il est difficile de l'introduire dans un débat scientifique. Les chercheurs ont donc différencié deux types d'eugénisme, un bon eugénisme et un mauvais eugénisme, qui distinguent un acte médical d'un acte criminel (**Milliez, 1999**).

Dans certaines sociétés la pratique de l'euthanasie de fœtus malades en médecine fœtale est légalement autorisée. Sa motivation est d'éviter pour l'enfant à naître des souffrances inacceptables, irrémédiables, incurables et, pour les parents, une souffrance. Elle est consentie voire même réclamée par les parents et ainsi par la société, semblant découler d'une attitude compassionnelle (**Milliez, 1999**).

Francis Crick, co-découvreur de la structure en double hélice de la molécule d'ADN, Prix Nobel de médecine obtenu en 1962, *a suggéré au début des années 70 d'instituer la date de naissance légale deux jours après la naissance réelle, ce qui donnerait un battement de deux jours pour décider la vie au nouveau né* (**DE Grouchy, 1973**).

Jean De Grouchy disait à juste titre « L'énorme cortège des malformations permet l'immense diversité des individus issus de l'instabilité génétique est nécessaire au développement de la vie » (De Grouchy, 1978).

PUBLICATION



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.emconsulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Réflexion éthique sur les aspects cytogénétiques et sociodémographiques de la trisomie 21 dans l'ouest algérien



Ethical reflection on the cytogenetic and sociodemographic aspects of trisomy 21 in western Algeria

Z. Boucif-Debab^{a,*,b}, Y.S. Brachemi Meftah^{a,b},
A. Idder^a, T. Sahraoui^b, H. Messid Bouziane^c,
F.Z. Elkebir^b

^a Laboratoire de génétique médicale appliquée à l'ophtalmologie, C.N.S d'Ophtalmologie, Oran, Algérie

^b Laboratoire de biologie du développement et de la différenciation, université d'Oran 1, Oran, Algérie

^c Service épidémiologie, faculté de médecine, Oran, Algérie

Disponible sur Internet le 21 septembre 2018

MOTS CLÉS

Éthique ;
Trisomie 21 ;
Enfant ;
Diagnostic prénatal

Résumé Cette étude soulève une réflexion éthique sur les aspects cytogénétiques et socio-démographiques de la trisomie 21 dans la population de l'ouest algérien. Afin d'apprécier les problèmes qui se posent dans notre population, nous avons analysé la fréquence, les proportions de ses différents types cytogénétiques ainsi que les données sociodémographiques représentées par l'âge des enfants au moment du diagnostic génétique, le lieu de résidence, l'âge des parents au moment de la conception, la situation socioéconomique (basée sur leur profession) et la parité. En l'Algérie, le caryotype en période post natale demeure l'ultime examen pour confirmer le diagnostic de la trisomie 21. Éthique et droit doivent marcher ensemble pour assurer à l'enfant la protection qu'il convient de lui donner. Bien que les lois en faveur de l'enfant handicapé existent des efforts devraient être entrepris pour établir un diagnostic précoce. Le diagnostic prénatal devrait être envisagé afin de mieux accompagner les parents en leur fournissant les informations sur les risques d'entreprendre une grossesse, ou bien à leur permettre

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : zoulaida_boucif@yahoo.fr (Z. Boucif-Debab).

de se préparer psychologiquement à la naissance d'un enfant atteint étant donné que le choix de l'interruption de la grossesse n'est pas possible pour des raisons juridiques et de valeurs religieuses, culturelles et sociales. Il n'y a aucun traitement pour la trisomie 21, une prise en charge médicale en bas âge et adaptée pourrait améliorer leur qualité de vie.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Ethics;
Trisomy 21;
Child;
Prenatal diagnosis

Summary This study raises an ethical reflection on the cytogenetic and sociodemographic aspects of trisomy 21 in the population of western Algeria. In order to identify the problems that arise, we analyzed the frequency, the proportions of these different cytogenetic types as well as the sociodemographic data represented by the age of the children at the time of the genetic diagnosis, the sex, the place of residence, the parents' age at conception, socioeconomic status (based on their occupation) and parity. In Algeria, the karyotype in the postnatal period remains the last examination to confirm the diagnosis of trisomy 21. Ethics and law must work together to provide the child with the protection that should be given. Although the laws exist in favor of the handicapped child and efforts should be made to establish an early diagnosis. Prenatal diagnosis should be considered in order to better support parents by providing them with information on the risks of becoming pregnant, or to enable them to prepare psychologically for the birth of an affected child, since the choice of termination of pregnancy is not possible for legal reasons and religious, cultural and social values. There is no treatment for trisomy 21; medical care, at a young age and adapted, could improve their quality of life.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La trisomie 21 (T21) ou syndrome de Down (DS) est la plus fréquente des anomalies chromosomiques dans toutes les populations, sans différence ethnique [1–3]. Elle est bien connue et amplement étudiée et rapportée dans les pays développés. Elle représente la principale cause génétique de retard mental et elle est à l'origine d'un handicap social important [4]. Sa prévalence dans les naissances vivantes a diminué dans de nombreux pays depuis le développement des techniques de diagnostic prénatal (DPN) qui a conduit à une augmentation du taux de détection in utero, suivi d'interruption de grossesse dans la majorité des cas [5,6].

Dans les premières discussions portant sur l'éthique du DPN, la controverse principale concernait le droit d'une femme ou d'un couple d'interrompre sa grossesse. Dans les années 1990, ce problème a pris une nouvelle dimension car il est apparu que les personnes présentant un handicap pouvaient être dépréciées par la société, dès lors qu'un DPN pouvait conduire à l'élimination sélective de fœtus portant une malformation [7]. La trisomie 21 est l'exemple emblématique de cette inquiétude morale dont le concept d'eugénisme opère un retour marqué dans les débats bioéthiques. En France, de plus en plus précoce et important, le DPN fait craindre une éradication systématique des enfants qui sont frappés par cette anomalie chromosomique [8].

Toutefois, selon la population et les milieux socioculturels, des différences sont observées dans la perception du DPN et de la poursuite de la grossesse [7,9]. Une étude réalisée au Maroc portant sur une enquête d'opinion et attitudes des femmes dans le contexte musulman marocain a rapporté

que le but d'un dépistage prénatal n'est pas de recourir à l'interruption de la grossesse affectée mais d'aider la parturiente à accueillir la naissance d'un enfant porteur de la T21 pour une prise en charge précoce et adéquate. Ce refus de l'interruption de la grossesse est dû à des convictions religieuses [10].

La relation entre le taux élevé des aberrations chromosomiques et l'âge parental en l'occurrence maternel est bien connue. La trisomie 21 représente la moitié des atteintes chromosomiques imputables à l'âge maternel. Hatch et Hook ont actualisé la prévalence à la naissance des trisomies 21, ils estiment à 10,4 pour 10 000 à 40 ans, 18,3 à 42 ans, 44,1 à 45 ans et 107 pour 10 000 à 48 ans [11]. En effet, à cause des modes de vie actuels, l'âge moyen de la première grossesse recule, et le risque d'engendrer des enfants porteurs d'anomalies chromosomiques augmente.

En Algérie, l'âge au mariage particulièrement chez les femmes est de plus en plus tardif [12]. Selon le rapport de l'Office national des statistiques (ONS), lors du recensement général de la population et de l'habitat en 2008, l'âge moyen au premier mariage était de 33 ans pour l'homme contre 29 ans pour la femme [13]. Le caryotype en période post natale demeure l'ultime examen permettant de confirmer le diagnostic de la T21. Le diagnostic prénatal est inapplicable actuellement et le code pénal en vigueur interdit de façon générale toute interruption de grossesse ou tentative d'interruption volontaire de grossesse (IVG) [14], sauf en cas de risque pour la vie de la mère [15]. Le Conseil national de l'éthique des sciences de la santé En Algérie, depuis sa création en 1990 (créé en 1990, loi n° 90-17 et installé

le 19 décembre 2005), n'a consigné aucune délibération concernant le DPN.

Sur le plan juridique et social, l'intérêt et la protection de l'enfant constituent les principes fondamentaux de l'ensemble des textes législatifs, réglementaires et administratifs promulgués en faveur de l'enfant [16]. L'accessibilité au diagnostic à un âge précoce et bénéficier d'une prise en charge pour tous les enfants porteurs de la trisomie 21 constituent un droit et obligation. La loi du 8 mai 2002 relative à la protection et à la promotion des personnes en situation de handicap stipule que la prévention et le dépistage précoce pour une prise en charge, un enseignement visant l'inclusion scolaire en milieu spécialisé ou ordinaire, des appareillages, des soins et des rééducations sont mis en œuvre pour une personne grandissante avec l'âge. Un dispositif législatif et réglementaire de soutien aux enfants en situation de handicap a été mis en place [17]. Le décret du 6 septembre 1994 portant organisation du Ministère de l'éducation nationale reconnaît à tout enfant le droit à la sécurité sociale. L'arrêté interministériel du 13 mars 2014 énonce les modalités d'ouverture de classes spéciales pour enfants en situation de handicap.

Après avoir déterminé la fréquence de la trisomie 21 dans la population de l'ouest algérien, estimé les proportions de ses différents types cytogénétiques et décrit ses caractéristiques sociodémographiques, nous proposons une réflexion éthique sur ces différents aspects. Cette réflexion éthique a été conduite dans le cadre des normes qu'imposent le droit et la religion. Elle a porté sur les problèmes qui se posent concrètement dans notre société algérienne aussi bien en période prénatale, lorsque les parents d'enfant trisomique 21 nécessitent d'être accompagnés et informés qu'en post natal quand survient la naissance d'un enfant affecté.

Méthodologie

Nous avons réalisé une étude descriptive, monocentrique, rétrospective et exhaustive portant sur une période allant de janvier 2010 à décembre 2014, approuvée par le comité d'éthique et de déontologie universitaire, Université Oran1. Ahmed Benbella. Cette étude a fait état d'une évaluation en cours à chacune des étapes selon les règles établies par notre institution algérienne. Elle a été réalisée au laboratoire de recherche en génétique médicale appliquée à l'ophtalmologie, spécialité en cytogénétique conventionnelle post natale de la clinique Hameu Boutléis d'Oran. Tous les patients inclus dans cette étude étaient âgés de moins de 15 ans, avaient un caryotype concluant à une trisomie 21 et issus de la région de l'ouest algérien. Ce territoire est constitué de 9 wilayas (Tlemcen, Tيارت, Saïda, Sidi bel abbés, Mostaganem, Mascara, Oran, Aïn Témouchent et Relizane).

Les données informatives ont été recueillies manuellement sur une fiche d'exploitation à partir d'une fiche d'exploitation des dossiers archivés dans le laboratoire de recherche en génétique médicale appliquée à l'ophtalmologie, spécialité en cytogénétique conventionnelle post natale de la clinique Hameu Boutléis d'Oran. Il s'agit des initiales du nom et prénom du proposant, le numéro du dossier et le résultat du caryotype. Les don-

nées sociodémographiques ont concerné le sexe, l'âge des enfants au moment du diagnostic génétique, le lieu de résidence, l'âge des parents au moment de la conception, la situation socioéconomique (basée sur leur profession) et la parité.

Les caryotypes ont été réalisés dans ce même laboratoire, celui-ci étant le seul dans la région de l'ouest algérien durant la période de l'étude à offrir l'instrumentation et le personnel qualifié pour interpréter fidèlement le résultat final. Les investigations chromosomiques ont été effectuées sur des cultures lymphocytaires de sang périphériques utilisant les techniques standards du caryotype. Un minimum de 20 métaphases a été analysé pour chaque patient présentant une trisomie 21 libre et homogène, ou une trisomie 21 par translocation robertsonienne. Pour les trisomies en mosaïque, un minimum de 50 métaphases a été étudié. Les formules chromosomiques ont été rédigées selon la nomenclature Internationale An International System for human Cytogenetic Nomenclature 2013. (ISCN).

Les critères d'inclusion : tous les dossiers dont le résultat du caryotype a prouvé incontestablement la présence d'un chromosome 21 surnuméraire.

Les critères d'exclusion : tous les dossiers de patients ne résidant pas dans l'une des 9 wilayas suscitées.

Nos patients ont été référés essentiellement par les services de pédiatrie des centres hospitaliers universitaires et les établissements hospitaliers spécialisés en pédiatrie ou en gynécologie et autres services de pédiatrie du secteur public ou libéral de la même région. Néanmoins certains patients ont été adressés par les services de cardiologie de ces mêmes structures.

Les procédures concernant la confidentialité ont été respectées fidèlement, chaque dossier répertorié a été assujéti à une identification numérique.

Selon les règles en vigueur en Algérie, l'usage des dossiers médicaux pour des publications scientifiques doit veiller à ce que l'identification du malade ne soit pas possible [18] et les règles d'Éthique et Santé qui engagent chaque membre de la communauté scientifique retrouvées dans la charte d'éthique et de déontologie universitaires (Avril 2010) et la charte éthique de l'Agence thématique de recherches en sciences de la santé (ATRSS) (février 2018). Ces modalités sont en sont en conformité avec le contacte international [19].

Les procédures obligatoires dans notre étude ont reçues l'aval du comité d'éthique et de déontologie universitaire, Université Oran1. Ahmed Benbella.

Nos données ont été analysées à l'aide d'un logiciel de traitement statistique « EPI INFO 6 ».

Résultats

Aspects cytogénétiques de la trisomie 21

Durant la période de l'étude (janvier 2010–décembre 2014), nous avons colligé 266 cas de trisomie 21 sur 507 cas présentant différentes pathologies cytogénétiques soit une fréquence de 52,46 %. Une trisomie libre du chromosome 21 était présente dans 261 cas (98,1 %). Des caryotypes de translocation ont été observés dans 4 cas (1,5 %). Un patient (0,4 %) avait un mosaïcisme (Tableau 1).

Tableau 1 Aspects cytogénétiques de la trisomie 21 dans la population étudiée (n= 266).

Type de trisomie 21	Formule chromosomique	Nombre de cas	%
T. 21 Libre et homogène	47,XY,+21	150	56,4
	47,XX,+21	111	41,7
T. 21 par translocations	46,XY,der(D;21)(q10;q10),+21	2	0,7
	46,XX,der(D;21)(q10;q10),+21		
	46,XY,der(21;21)(q10;q10),+21	1	0,4
	46,XX,der(21;21)(q10;q10),+21	1	0,4
T. 21 Libre en mosaïque	46,XY,+21/47,XY,+21	1	0,4
	46,XX,+21/47,XX,+21		
Total		266	100

En gras : l'ensemble des cas de trisomie 21.

Caractéristiques sociodémographiques

Le Tableau 2 résume les caractéristiques sociodémographiques des enfants porteurs de la trisomie 21.

Cent-cinquante-quatre (57,9 %) étaient de sexe masculin et 112 (42,1 %) de sexe féminin avec une sex-ratio (M/F) de 1,37. Cent-quarante-quatre cas soit 53 % ont bénéficié du diagnostic cytogénétique durant les deux premières années après la naissance. Les conditions sociales et économiques défavorables des parents ont été retrouvées dans 86 des cas.

Les parents socioéconomiquement faibles (86 cas) doivent faire face à la naissance d'un enfant trisomique 21 tout comme les parents socioéconomiquement moyens (143 cas) et élevés (37 cas). Le facteur socioéconomique chez les parents démunis est plus sensible d'un point de vue éthique, il mérite une attention particulière, car il renvoie à la qualité de prise en charge de l'enfant affecté en fonction des moyens financiers au sein de son environnement familial et les retentissements sur son développement par rapport aux autres enfants issus de niveaux socioéconomiques relativement plus confortables.

Les enfants porteurs de la trisomie 21 ont été répertoriés dans les 9 wilayas. Cent-quarante (52,7 %) résidaient dans la wilaya d'Oran, les autres cas retrouvés étaient répartis dans les huit wilayas de la région ouest.

La tranche d'âge de 35 à 45 ans des deux parents était majoritaire avec respectivement 63,91 % chez les mères et 53,76 % chez les pères.

Discussion

Le présent travail rapporte l'expérience d'un centre de référence spécialisé en cytogénétique conventionnelle post natale sur l'étude de la trisomie 21 dans l'ouest d'Algérie pendant la période allant de janvier 2010 à décembre 2014.

Aspects cytogénétiques de la trisomie 21.

À partir d'un total de 507 dossiers de cas présentant différentes pathologies cytogénétiques, 266 cas présentaient une trisomie 21 soit une fréquence de 52,46 % attribuant à cette pathologie la principale anomalie chromosomique. La forme libre était présente dans 98 % des cas; la fréquence de la forme transloquée (4 cas 1,5 %) était plus élevée que celle en

Tableau 2 Caractéristiques sociodémographiques de la population (n= 266).

Caractéristiques sociodémographiques	Effectif (%)
Sexe	
Masculin	154 (57,9)
Féminin	112 (42,1)
Tranches d'âge	
< 1 an	60 (22,55)
1–3 ans	133 (50)
4–6 ans	66 (24,81)
7–15 ans	7 (2,63)
Niveau socioéconomique parental	
Élevé	37 (13,91)
Moyen	143 (53,75)
Faible	86 (32,33)
Résidence (wilaya)	
Tlemcen	25 (9,39)
Tiaret	4 (1,5)
Saida	12 (4,51)
Sidi bel abbès	10 (3,76)
Mostaganem	31 (11,65)
Mascara	27 (10,15)
Oran	140 (52,63)
Ain Témouchent	10 (3,76)
Batizane	7 (2,6)
Âge parental à la conception	
Maternels	
< 30 ans	34 (12,78)
30–35 ans	62 (23,31)
36–45 ans	170 (63,91)
> 45 ans	—
Paternels	
< 30 ans	17 (6,39)
30–35 ans	29 (10,90)
36–45 ans	143 (53,76)
> 45 ans	77 (28,9)
Parité	
Primipares	36 (13,5)
Multipares	230 (86,5)
2 enfants	56 (24,34)
3 enfants	58 (25,21)
4 enfants	58 (25,21)
> 5 enfants	58 (25,21)

mosaïque (1 cas 0,4%). Cette différence dans les proportions des différents types cytogénétiques a été également retrouvée dans plusieurs études internationales [20–22]. D'après M. Cuillare, les différences de formes génétiques de la trisomie 21 n'entraînent pas vraiment de différences cliniques, les enfants atteints de la trisomie 21 en mosaïque ont des potentialités meilleures sur le plan intellectuel [23].

Dans notre étude 4 cas de translocation ont été retrouvés. Le caryotype dans le cas précis a permis de donner des indications sur la nature du trouble chromosomique. La réalisation du caryotype chez les parents est impérative afin de déterminer le caractère de novo ou hérédité tout en respectant le principe d'autonomie du patient (consentement libre et éclairé) [24]. Dans le cas d'une translocation 21/21 chez l'un des parents (risque de récurrence de 100%). Celui-ci doit être informé clairement sur la nature de l'anomalie chromosomique et le mécanisme de la transmission à sa descendance. L'information qui accompagne le diagnostic est obligation déontologique [25]. Elle se doit d'être claire et objective, pour répondre au respect du droit du patient à savoir. Elle doit respecter le principe d'autonomie (le patient doit consentir librement à faire l'examen génétique) quant au prestataire, il ne doit pas être motivé par des inquiétudes paternalistes quant aux conséquences d'une mauvaise nouvelle justifiée par la possibilité d'engendrer un problème social tel que le divorce. Cette enquête doit se faire dans le respect de l'éthique et de la confidentialité [26] le sujet porteur de la translocation peut (s'il le désire) diffuser l'information à sa famille. Si le couple désire des enfants, il ne peut pas recourir aux moyens de procréation médicalement assisté car le don de gamètes étant interdit par la législation algérienne [27] et la religion musulmane seule, la possibilité d'adoption est à envisager. Le principe de bienfaisance, dans ce cas précis, consiste à prévenir une grossesse ultérieure dans le but de planifier sa vie familiale, sa carrière...

Aspects sociodémographiques

Dans notre série, le rapport de masculinité était de 1,37 ceci est en accord avec plusieurs études où les petits garçons étaient le plus touchés par la trisomie 21 [20,28].

Dans le cas d'une trisomie 21 libre, l'âge maternel a été amplement étudié et mis en cause par de nombreuses études internationales [29,30]. Nos résultats concordent avec ces études puisque 64 % des mères étaient âgées de plus de 35 ans. L'impact de l'âge paternel reste mineur, car il reflète le fait que les spermatozoïdes contrairement aux ovules, sont produits pendant toute la durée de la vie de l'homme, raison pour laquelle il existe peu d'études, parmi elle, celle élaborée par Fisch H et al. [31], ou il a présenté l'influence de l'âge paternel sur la survenue du syndrome de Down, ses résultats corroborent notre étude étant donné que 83 % des pères étaient âgés de plus de 35 ans. Algérie, le recul de l'âge au mariage a induit une augmentation aux âges de la reproduction dans la population totale [13]. Cette situation pose évidemment un problème aux femmes enceintes tardivement dans leur période reproductive. Un conseil génétique avant d'entamer une grossesse est fortement recommandé afin d'informer les parents des probabilités que leur enfant soit atteint de T.21 et de ce qu'est le T.21.

Dans notre étude la tranche d'âge de 1 an à 3 ans a représenté la moitié des enfants diagnostiqués pendant la période de l'étude et seulement 22,5 % ont bénéficié d'un diagnostic durant la première année qui a suivi la naissance. Cent-quarante cas soit 53 % résidaient dans la wilaya d'Oran, parmi eux 127 soit (91 %) ont bénéficié du diagnostic cytogénétique durant les deux premières années qui ont suivi la naissance. La relation entre l'âge tardif des enfants au moment du diagnostic et la wilaya de résidence est du probablement au manque d'information et de sensibilisation quant à l'existence du laboratoire spécialisé à Oran. Cette situation a pour conséquences d'engendrer une injustice dans l'accès au diagnostic et un retard dans la prise en charge de ces enfants aussi bien dans leur insertion sociale que scolaire et une anxiété des parents qui pourrait même remettre en cause la qualité de vie familiale. L'impact du niveau socioéconomique parental défavorable dans 32 % associé à la multiparité pourrait également être un facteur supplémentaire.

Nouvelle forme de sélection génétique : le diagnostic prénatal

La trisomie 21 étant fortement liée à l'âge parental notamment maternel, le diagnostic prénatal devrait être envisagé afin de mieux accompagner les parents en leur fournissant les informations sur les risques d'entreprendre une grossesse, ou bien à leur permettre de se préparer psychologiquement à la naissance d'un enfant atteint.

La vocation première d'un dépistage prénatal, n'est pas de délivrer un diagnostic, mais d'indiquer un risque chez la femme enceinte d'avoir un fœtus porteur de T.21 pour la grossesse en cours. D'après la revue de la littérature, par exemple en France, selon les recommandations de la Haute autorité de la santé (HAS), le dépistage prénatal repose sur l'évaluation de plusieurs paramètres dont l'âge maternel, la mesure échographique de la clarté nucale et les concentrations de marqueurs biochimiques dans le sérum maternel. Lorsque le dépistage est positif, le diagnostic prénatal par choriocentèse ou amniocentèse est proposé [32]. L'information des femmes enceintes sur le risque de T21 devrait provenir des professionnels et devrait inclure la probabilité de survenue des anomalies fœtales et la sévérité de la maladie [33].

En Algérie, au cours de la consultation prénatale, l'information sur la trisomie 21, ses facteurs de risque et les modalités de son dépistage et diagnostic en prénatal ne sont pas intégrés au programme national. La loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé (article 69, chapitre V, intitulé Mesures de protection maternelle et infantile), stipule qu'en cas de grossesse, l'assistance médicale dispensée doit permettre de sauvegarder la grossesse, de dépister les affections « in utero » et d'assurer la santé et le développement de l'enfant à naître. Lors de la grossesse le suivi classique est assuré par échographie, elle représente l'ultime examen de dépistage et diagnostic anténatal, les autres examens à savoir, les marqueurs sériques, la choriocentèse ou encore l'amniocentèse n'étant pas disponibles localement. Le nombre d'échographies recommandées n'est pas déterminé par voie réglementaire, toutefois, un minimum de trois

examens est réalisé au cours de la grossesse (généralement 12, 22 et 32 semaines d'aménorrhée) à la recherche de malformations congénitales. Ces échographies sont pratiquées par les médecins généralistes, les spécialistes en gynécologie obstétrique et radiologues exerçant dans le secteur public et libéral.

La médicalisation des grossesses s'est accélérée depuis le milieu du XX^e siècle. Les techniques de dépistage prénatal et diagnostic des anomalies fœtales constituent une nouvelle étape de cette médicalisation. Dans les pays développés en Europe et notamment en France, qui possèdent un système médical performant, un diagnostic médical par chorioncentèse ou amniocentèse est proposé aux familles à risques, son objectif principal est de fournir des informations sur l'enfant *in utero*, pour qu'elles puissent faire des choix informés et prendre des décisions éclairées quant à la poursuite de la grossesse ou son interruption en référence à une possibilité légale donnée aux parents dans le cadre médical (IMG) [34,35]. Ce système médical performant est lié à la législation et aux possibilités de prise en charge financière, qui sont des mises en œuvre de choix sociétaux. La législation et les démarches à entreprendre en matière d'interruption médicale de grossesse varient grandement d'un pays à l'autre même en Europe, certains pays ont imposé une date butoir légale pour limiter les conséquences et les abus d'interruption médicale de grossesse. Le terme de 180 jours constitue le plus souvent la limite accordée [36]. L'objectif du DPN ne se limite pas à l'indication d'une interruption médicale de grossesse mais aussi pour assurer un accompagnement néonatal programmé, d'influer sur le deuil périnatal [37], d'améliorer l'accueil du nouveau-né et de prévoir un traitement à la naissance [38].

L'éducation et la sensibilisation de la population générale en matière de prévention de la trisomie 21 vise la limitation du nombre de naissances d'enfants atteints.

Effectivement cette position est celle majoritairement acceptée dans les pays occidentaux, cependant elle n'est pas la seule, Marion J rapporte que de nos jours, dans de nombreux pays, les naissances d'enfants porteurs de trisomie 21 ont lieu, soit parce que le calcul de risque, résultant du dosage des marqueurs sériques et de l'échographie, n'a pu identifier l'affection, soit parce que les parents ont fait le choix de ne pas s'engager dans une procédure de diagnostic pour des raisons philosophiques ou médicales (risques liés à l'amniocentèse) soit parce que, après l'amniocentèse ils ont choisi de faire naître ce bébé [37].

Chaque couple est différent dans son cheminement et ses raisons propres, les questions et les réactions autour des grossesses peuvent être destructrices pour les couples, les facteurs influençant sont multiples : des restrictions religieuses, morales, financières... Le diagnostic prénatal pose d'importants problèmes à la bioéthique et le concept de consentement éclairé tient aujourd'hui beaucoup compte de la dignité de la personne et du respect de sa volonté, il prend ainsi de plus en plus d'importance : (principes d'autonomie et du respect de l'autonomie).

Le diagnostic prénatal pose d'importants problèmes à la bioéthique et au droit des enfants. L'avortement, est certainement l'un des plus anciens parmi les nombreux problèmes juridiques que pose la bioéthique. Ainsi le droit à la vie et

à la qualité de vie est un droit diversement entendu, réglementé et protégé. Chaque législateur donne à ce droit à la vie et à la qualité de vie un contenu approprié à son contexte juridique, religieux et sociologique. Ainsi, en Tunisie, le droit à l'avortement a été autorisé en 1973. La loi tunisienne est relativement permissive en matière d'interruption de la grossesse lorsqu'il existe un risque d'handicap majeur du fœtus (article 214 Code pénal : loi n° 73-2 du 26 septembre 1973). Au Maroc, l'avortement est interdit même en cas de grossesse pour anomalie fœtale [37]. Les seules exceptions tolérées par la loi sont l'avortement spontané ou l'IMG nécessitée par la sauvegarde de la vie de la mère [40]. En France, la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004 précise que « le diagnostic prénatal s'étend des pratiques médicales ayant pour but de détecter « *in utero* » chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité » [41]. Après un diagnostic prénatal, l'interruption médicale de grossesse (IMG) sera licite jusqu'au dernier jour avant l'accouchement s'il existe « une forte probabilité d'atteinte du fœtus par une maladie incurable d'une particulière gravité » [41]. Afin d'éviter toute stigmatisation, le législateur français n'a pas répertorié les maladies pour lesquelles le couple est autorisé à réclamer une IMG.

Réflexion éthique sur le début d'un long combat avec la trisomie 21 en Algérie

Enjeux de la trisomie 21 postnatal

En Algérie, la prévalence de la trisomie 21 n'est pas déterminée, le diagnostic prénatal des maladies génétiques et des malformations congénitales n'est pas établi et la cytogénétique conventionnelle post natale est très peu développée. En effet, le caryotype en période post natale représente l'ultime examen cytogénétique chez l'enfant. Ce diagnostic génétique est proposé uniquement après la naissance et à la vue des traits du nouveau né chez qui une forte suspicion est soulevée pendant la consultation en pédiatrie. Le laboratoire de recherche en génétique médicale spécialisée à l'ophtalmologie, spécialisé en cytogénétique conventionnelle post natale de la clinique Hamou Boutlék d'Oran est pratiquement le seul laboratoire public à répondre à cette demande dans la région de l'ouest algérien.

Questionnement éthique

Si la technologie à pour but de rendre la vie meilleure, le DPN adhère à ce but, en cas de trisomie 21, n'aiderait il pas les parents, la famille et la société à se préparer à l'accueil de cet enfant handicapé ?

Le développement de centres de diagnostic génétique en pré et postnatal n'est-il pas nécessaire et urgent afin de permettre une meilleure prise en charge de ces couples et de ces enfants ?

Les chances d'un enfant porteur de la trisomie 21 d'atteindre les aspirations de la société sont faibles, une prise en charge précoce et adéquate n'apporterait elle pas une bonne contribution aux parents, aux familles et à la société ?

Les parents d'un enfant trisomiques savent que leur vie sera à jamais bouleversée, la vraie compassion ne serait-elle pas de les soutenir en réfléchissant sur des solutions pour les aider à faire face à cet handicap ?

Le contexte juridique et social de l'enfant en Algérie paraît protéger l'enfant handicapé, est-ce que l'enfant porteur de la T.21 est convenablement accompagné dans son développement psychologique et social ?

Le ministère de la santé ne devrait-il pas se pencher sur les problèmes de ses familles et de ces enfants ?

Enjeux de la trisomie 21 en anténatal

La naissance d'un enfant est un projet parental, que tout le monde aimerait voir se réaliser le plus parfaitement possible. La trisomie 21 est une affection pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif ni de moyen de prévention. Le diagnostic prénatal permet de la détecter in utero et l'avortement thérapeutique permet de ne pas laisser venir au monde des futurs porteurs de cette anomalie chromosomique. Dans la plupart des grands pays occidentaux comme la France, l'interruption de grossesse dans ces cas précis est autorisée et les parents ont la possibilité de refuser un enfant porteur de la trisomie 21 et qui ne représente pas l'enfant idéal.

En Algérie, il n'existe aucun cadre juridique portant sur le diagnostic prénatal de même que toute interruption volontaire de grossesse (IVG) ou tentative d'IVG est interdite par la loi [14]. Seul l'avortement thérapeutique est autorisé, cependant il est entouré de précautions : « l'avortement n'est pas puni lorsqu'il constitue une mesure indispensable pour sauver la vie de la mère en danger et qu'il est ouvertement pratiqué par un médecin ou chirurgien après avis donné par lui à l'autorité administrative » [15]. Les parents ne bénéficient pas de la possibilité du DPN dont dispose aujourd'hui la plupart des pays et l'interruption de grossesse dans le cas où il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable n'est pas autorisée.

L'enjeu ici n'est pas de savoir si le couple concerné veut avorter ou pas, mais tout simplement connaître la vérité afin de l'aider à faire face à cet enfant qui ne représente pas l'enfant idéal et à améliorer les conditions de sa prise en charge précoce et adéquate. Le choix ultime qui s'offre aux parents dans ce cas précis serait de laisser la grossesse continuer. La naissance d'un enfant trisomique 21 n'est pas un choix de la part des parents, mais un destin.

Selon la croyance religieuse musulmane, la vie du fœtus, à l'instar de la vie humaine en général est sacrée et son avortement n'est pas licite, il est considéré comme un crime (Harâm : pécher). L'avortement n'est autorisé que lorsque la vie de la mère est en danger. Dans ce cas précis, la vie du fœtus est sacrifiée pour conserver la vie de la mère. Ce sont deux vies qui seraient menacées au lieu d'une et c'est la vie de la mère qui a plus de valeur par rapport à celle de l'enfant à naître. La perception du « statut de l'embryon humain » relève des cultures, à travers le monde et le droit à la vie n'en est que relatif. Les perceptions des parents sont influencées par des caractéristiques propres telles que leur culture et leur religion et dans le contexte socioculturel

algérien musulman, ces enfants sont considérés comme un don de Dieu.

Trisomie 21 par translocation et éthique

En Algérie, la translocation robertsonienne équilibrée parentale n'est décelée qu'après la naissance d'un premier enfant diagnostiqué trisomie 21 par translocation.

L'information et la sensibilisation diminuerait-elles son impact délétère ?

En absence de cette information le couple n'aurait certainement pas choisi d'entreprendre une grossesse. Un diagnostic précis est la première étape essentielle des soins à fournir aux patients, et le diagnostic génétique est comme le dit le professeur Jérôme Lejeune bipolaire : « Il y a ou il n'y a pas d'atteinte génétique ».

Les parents sont phénotypiquement normaux, génétiquement, le sont-ils ? Qui en est porteur de ce remaniement chromosomique ? La vie du couple est menacée, les sentiments d'injustice et culpabilité s'en suivent. Faire un test génétique, découvrir une anomalie, c'est mettre au jour une donnée médicale définitive et conférer à la personne une nouvelle identité diagnostique. Quelles sont les conséquences sociales et psychologiques ?

L'exercice de la médecine impose le secret médical, qui est un des grands principes hippocratique la déclaration du Professeur Louis Portes, président du Conseil national de l'ordre des médecins à l'Académie des sciences morales et politiques (5 juin 1950) en témoigne : « Il n'y a pas de médecine sans confiance, de confiance sans confiance et de confiance sans secret ».

Le médecin est partagé entre le devoir de respecter le secret médical, qui le lie à la personne venue en consultation génétique, et le devoir d'assistance vis-à-vis de ses apparentés si une prévention est possible : que faire ?

Conclusion

En Algérie, la recherche des anomalies chromosomiques est très peu développée et le caryotype en période post-natale demeure l'ultime examen pour confirmer le diagnostic de la trisomie 21. Cette étude, nous a permis de faire une meilleure distinction de la principale anomalie chromosomique et de disposer de données en population compte tenu de sa fréquence et de son impact social. Bien que les lois en faveur de l'enfant handicapé existent en Algérie, des efforts devraient être entrepris pour établir un diagnostic précoce dans notre population. Il n'y a aucun traitement pour la trisomie 21, cependant une prise en charge médicale en bas âge et adaptée pourrait améliorer leur qualité de vie.

L'un des fondements de l'éthique médicale est le principe de bienveillance. Éthique et droit doivent marcher ensemble pour assurer à l'enfant la protection qu'il convient de lui donner. Un accompagnement des parents est nécessaire, il devrait impliquer une meilleure compréhension de cette maladie chromosomique (Comment se traduit-elle au quotidien ? Quel est le degré de handicap ? Quelles sont ses retentissements sur le développement, le langage, la socialisation ? Les conséquences sur la santé de l'enfant ?),

des droits de leur enfant afin de lui assurer dès son plus jeune âge les soins appropriés et la scolarisation pour une meilleure insertion sociale et qualité de vie.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Choi EK, Lee YJ, Yoo H. Factors associated emotional response of parents at the time of diagnosis of Down syndrome. *J Spec Pediatr Nurs* 2011;16:113–20. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-6155.2011.00276.x>.
- [2] Haddad G, Wikblad K, Armerlin G. First information and support provided to parents of children with Down syndrome in Sweden: clinical goals and parental experiences. *Acta Paediatr Scand* 2002;91:1344–9.
- [3] Skorko B. Mothers of Children with Down Syndrome Reflect on Their Postnatal Support. *Pediatrics* 2005;115:64–77. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-0928>.
- [4] Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiologie du syndrome de down. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2007;13(3):221–7.
- [5] Rucissieu T, Amar E, Ferdynus C, Thaurin-Robinet C, Gouyon J-B, Sagot E. Variations de prévalence de la trisomie 21 en population française entre 1978 et 2005. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39(4):290–6.
- [6] Bishop J, Hoether CA, Toris C, Loney F, Didders J. Étude épidémiologique du syndrome de Down dans une population californienne racialement diverse, 1989-1991. *Am J Epidemiol* 1997;145(2):134–47.
- [7] Lynn B, Jorde, John C, Carey, Michel J, Bamshad, Raymond L. Cytogénétique clinique: La base chromosomique des maladies humaines. In: Rouquero M-J, Trépozier A, éditeurs. *Génétique médicale*. USA: Elsevier; 2004.
- [8] Ardain P-O, La. France au péril d'un retour de l'eugénisme ? l'exemple du diagnostic prénatal de la trisomie 21. *Ethique Santé* 2009;6:187–92.
- [9] Gigenkrantz S. À propos des inégalités sociales dans le dépistage prénatal et la naissance d'enfants trisomiques 21. *Med Sci (Paris)* 2007;23:765–7.
- [10] Botachon A, Taloubi M, Chala S, Racine R, Mdaghri A, Alaoui. Dépistage prénatal de la trisomie 21: enquête d'opinion et attitudes des femmes dans le contexte musulman marocain – étude comparative. *Ethique Santé* 2015;12(2):85–96.
- [11] Hoch CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994;14:729–38.
- [12] Ouadah-Bodid Z. Avoir 30 ans et être encore célibataire: une catégorie émergente en Algérie. *Autopart* 2005;34(2):29–49.
- [13] Annuaire Statistique de l'Algérie. Office national des Statistiques (ONS), 30; 2014.
- [14] ART. 304-305-306-307 et 309. Code pénal, algérien. Chapitre II. Crimes et délits contre la famille et les bonnes mœurs. Section 1. L'avortement; 2015.
- [15] ART. 308. Code pénal, algérien. Chapitre II. Crimes et délits contre la famille et les bonnes mœurs. Section 1. L'avortement; 2015.
- [16] ART. 25. Code Civil algérien (30.09.1975).
- [17] Loi du 8 mai 2002 relative à la protection et à la promotion des personnes en situation de handicap.
- [18] Décret exécutif n° 276 du 06/07/1992. Loi 90-17 modifier et compléter la loi 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé. Code de déontologie médicale (Paragraphe 2 : LE SECRET PROFESSIONNEL), Article 40 (06 juillet 1992).
- [19] Déclaration d'Helsinki de l'AMA - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains : adoptée par la 64e Assemblée générale de l'AMA, Fortaleza, Brésil, Octobre 2013. Section : Vie privée et confidentialité. (Article 24).
- [20] Flores-Ramirez F, Palacios-Guerrero C, Garcia-Delgado C, Morales-Jiménez AB, Arias-Villegas GM, Cervantes A, et al. Profil cytogénétique dans 1 921 cas de syndrome de Trisomie 21. *Arch Med Res* 2015;46(6):484–989.
- [21] Mutton D, Alberman E, Hook EB. Résultats cytogénétiques et épidémiologiques dans le syndrome de Down, Angleterre et Pays de Galles, 1989 à 1993. Registre national de cytogénétique du syndrome de Down et Association des cytogénéticiens. *Cliniques. J Mod Genet* 1996;33(5):387–94.
- [22] Jaouad K, Cherkaoui Douaji S, Sbiri A, Haniq A, Elkherh F, Sofiani A. Profils cytogénétiques et épidémiologiques du syndrome de Down dans une population marocaine : un rapport de 852 cas. *Singapore Med J* 2010;51:133–6.
- [23] Culleret M. Trisomie et handicaps génétiques associés. Potentialités, compétences, devenir. 5^e éd. ELSEVIER MASSON; 2007.
- [24] Art. 44. Code de déontologie médicale Algérien (06 juillet 1992).
- [25] Art. 45. Code de déontologie médicale Algérien.
- [26] Art. 36-37-38-39-40. Code de déontologie médicale Algérien.
- [27] Ordonnance n° 05-02 du 27 février 2005. Journal officiel de la République algérienne N° 15 du 27 février 2005.
- [28] Kava M, Talu MS, Muratjan MM, Girisha RM. Down syndrome: Clinical profile from India. *Arch Med Res* 2004;35:311–5.
- [29] Hook EB, Chambers GM. Birth defects (malformations congénitales). *Ann Rev Public Health* 1977;23(3A):123–41.
- [30] Penrose LS. Les effets relatifs de l'âge paternel et maternel dans le mongolisme. *J Genet* 2009;27:219–24.
- [31] Ficht H, Hyun G, Golden R, Hensle TW, Olsson CA, Liberson GL. L'influence de l'âge paternel sur le syndrome de Down. *J Urol* 2003;169(6):2275–8.
- [32] Service évaluation économique et santé publique. Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21. Recommandation en santé publique; 2007 <http://www.hes-sane.fr/portail/jcms/c5087/e/evaluation-des-strategies-de-dépistage-de-la-trisomie-21>.
- [33] Franco EF, Wyke S, Zibland S, et al. How personal experiences feature in women's accounts of use of information for decisions about antenatal diagnostic testing for foetal abnormality. *Soc Sci Med* 2011;72(5):755–62.
- [34] Boyd FX, Davigan C, Hethershead B, et al. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG* 2008;115:689–96.
- [35] British Isles network of congenital anomaly Registers. Congenital anomaly statistics 2010 England and Wales; 2012 <http://www.bincan.org>.
- [36] Monup M. Attitudes envers l'avortement chez les médecins travaillant dans les services obstétricaux et pédiatriques au Danemark. *Prenat Diagn* 1998;18:27380.
- [37] Gonnour G, Tassy S, Payot A, et al. Décision d'interruption médicale de grossesse : le point de vue des soignants français. *Gynecol Obstet Fertil* 2011;39:196–204.
- [38] Shojai R, Boublil L, d'Ercole C. Les fondements du pronostic médicamenteux prénatal : exemple de la trisomie 21. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:514–9.
- [39] Direction de législation, ministère de la Justice et des Libertés. Royaume du Maroc. Code pénal; 2011.
- [40] Ordre des médecins du Maroc. Code de déontologie. Titres. Devoirs des médecins envers les malades. ART. 32. B. 0du; 1953. p. 828.
- [41] Code de santé publique, article L. 2131-1. Modifié par la loi n°2016-87 du février 2016 - art 5 (3 février 2016).

IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

VII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Cette thèse présente un travail pionnier sur l'étude des anomalies chromosomiques chez l'enfant dans la population de l'ouest algérien. Elle a permis d'une part de retracer à travers une prospection de références, textes juridiques et instruments nationaux et internationaux, un cadre législatif en matière de droits de l'enfant et de la génétique et d'autre part, d'établir une réflexion éthique sur les aspects cytogénétiques et sociodémographiques des pathologies chromosomiques et de disposer d'une base de données sur ces pathologies destinée à la communauté nationale et internationale grâce à l'outil précieux de la cytogénétique « le caryotype ».

Appartenir à une profession de santé suppose une compréhension des problèmes éthiques auxquels sont confrontés ses membres. Il ressort de notre étude sur les principes éthiques appliqués à la cytogénétique les éléments suivants :

- Pour le principe de l' « **autonomie** », une obligation de respecter les droits des parents, au cours du conseil génétique non directif, une présentation objective de l'information intégrale concernant les facteurs de risques pour entreprendre une grossesse, notamment devant un âge maternel avancé ; un antécédent d'enfant présentant une anomalie chromosomique, en l'occurrence la trisomie 21 ou encore une anomalie structurale due à un réarrangement équilibré chez un parent.
- Pour le principe de la « **bienfaisance** », la sauvegarde de l'intérêt supérieur de l'enfant par une prise en charge médicale adaptée et en bas âge. En effet l'orientation des enfants vers la ou les structures les plus appropriées en fonction de la pathologie en sollicitant différents acteurs de la santé tels kinésithérapeutes, psychologues, assistants de service social... constitue démarche éthique permettant d'améliorer la qualité de vie en favorisant un meilleur développement psychologique, moteur, sensoriel et staturo-pondéral.
- Pour le principe de la « **non-malfaisance** », dans le cas d'une maladie chromosomique à prédisposition familiale, le conseil génétique offre le choix de ne pas entreprendre une grossesse. Pour le professionnel de la santé, les enjeux majeurs sont la confidentialité et le

devoir d'information pour les membres de la famille. L'éthique de la communication d'un risque génétique commence avec le devoir familial d'avertir et de protéger les membres de la famille de tout mal.

- Pour le principe de la «**justice**», il est représenté dans l'égalité d'accès aux services de diagnostic. Le principe de la justice exige que les services soient disponibles. Un système de soins de santé national qui fournit des soins essentiels à tous, indépendamment du lieu d'habitat constitue une approche éthique.

Dans la population de l'ouest algérien, les pathologies chromosomiques existent et touchent plusieurs familles, la trisomie 21 en est la principale. Un enfant porteur d'anomalies chromosomiques comme tout autre enfant est un sujet de droit qu'il faut protéger, éduquer et épanouir, il a besoin de se sentir aimé, désiré et rassuré, une prise en charge précoce et adaptée pourrait améliorer sa qualité de vie.

Les modestes travaux de cette thèse ouvrent de larges perspectives, ces résultats préliminaires sur les anomalies chromosomiques doivent être approfondis par d'autres études utilisant les techniques permettant la détection d'anomalies au niveau de locus ciblés telle que la FISH et les techniques permettant une analyse de l'ensemble du génome telle que la CGH sur chromosomes afin d'augmenter le taux de détection des anomalies chromosomiques comme les micro-délétions et les micro-duplications.

Par ailleurs, il est important de mettre en place des registres de malformations congénitales et d'anomalies chromosomiques dans la population de l'ouest algérien en vue de la surveillance épidémiologique de ces pathologies. Ces registres permettront de contribuer à la recherche étiologique, de produire des données valides qui serviront aux professionnels de santé, aux futurs parents et aux autorités sanitaires car en matière de santé publique, les décisions se doivent d'être fondées sur des données objectives et scientifiquement valides.

Et enfin, développer les techniques de diagnostic prénatal, notamment pour la biopsie de trophoblaste ou choriocentèse et l'amniocentèse. En cas de grossesse à risque, un résultat négatif permettrait de rassurer la femme enceinte.

La génétique et l'éthique doivent avancer ensemble dans le but de renforcer la protection des droits de l'enfant y compris en début de vie, là où il est le plus vulnérable. La réflexion éthique est inéluctable car l'évolution des consciences et des mœurs confrontent parents, professionnels de la santé et usagers à des situations nouvelles. La religion ne peut être qu'une source et une référence d'inspiration dans cette réflexion, légiférer c'est créer des limites dont la société a besoin. Le champ de la génétique et ses applications ne doivent pas être en dehors du droit et de la religion parce qu'ils sont mouvants dangereux et complexes.

Rapport-Gratuit.com

**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

-----A-----

- Abir R, Fisch B, Nahum R, Orvieto R, Nitke.S, Ben rafael Z. Syndrome de Turner et fécondité: situation actuelle et perspectives. Hum Reprod, 7:603-10. (2001).
- Aboussair N, Cherkaoui Jaouad I, Cherkaoui Dequaqui S, Sbiti A, Elkech F, Benbouchta Y, Natiq A, Sefiani A. Cytogenetic Analysis of 5572 Patients Referred for Suspected Chromosomal Abnormalities in Morocco. Genetic Testing and Molecular Biomarkers, 16 (6):569-73. Juin (2012).
- Allison K, Graham G E. Sex chromosome abnormalities. Principles and practice of Medical Genetics, Churchill Livingstone London 4th ed. 1 (336), 1184-1201. (2002).
- Andrews L B. Medical Genetics: A Legal Frontier. Chicago (Etats-Unis d'Amérique). (1987).
- Annas, G J. «Righting the Wrong of Wrongful Life'», in The Hastings Center Report, vol. 11, n° 1, February, p. 8-9. (1981).
- Arduin P-O. La France au péril d'un retour de l'eugénisme ? L'exemple du diagnostic prénatal de la trisomie 21. Éthique et santé 6, 187-192. (2009).
- Article 1. Arrêté du 14 décembre 2018. Journal Officiel de la République Française n° 0294 du 20 décembre 2018. Texte n° 33. (2018).
- Aymé S. Valeur des registres dans la prise de décision en santé publique: l'exemple de la trisomie 21. Revue épidémiologie Santé publique. 44 Suppl 1 : S82-9. (1996).

- Ballesta F. Quatorze probands avec un chromosome "marqueur" supplémentaire. *Revue américaine de génétique humaine*, 49 (4): 256 (1404). (1991).
- Beauchamp T L, Childress J F. *Principles of Biomedical Ethics*. New York, Oxford : Oxford University Press, op. cit., 4e éd., X-546 p. (1994).
- Bensoussan P. L'annonce du handicap autour de la naissance en douze questions. Ramonville Saint-Agne: Éditions érès, , 223p. Collection à l'aube de la vie. ISBN: 2-7492-0585-9. (2006).
- Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prévalence prénatale et postnatale du syndrome de Klinefelter: une étude du registre national. *J Clin Endocrinol Metab.* ; 88: 622-6. (2003).
- Botkin JR. Prenatal diagnosis and the Selection of children. *Fla State Univ Law Rev.*; 30: 265-293. (2003).
- Boucif-Debab Z, El kebir FZ. *Ethique de la recherche et des essais cliniques. Cas des procréations médicalement assistées « PMA »*. Editions Universitaires Européennes (EUE). Sarrebruck/Allemagne. ISBN 10 : 3841671330. 104. (2015).
- Boucif-Debab Z. *Analyse de liaison entre le phénotype et le caryotype des aneuploïdies hétérosomiques dans la population de l'ouest algérien. Thèse de Post Graduation Spécialisée en empreintes génétiques en pratiques judiciaires*. Université d'Oran 1. 105. (2011).
- Boucif-Debab Z. *Ethique de la recherche et des essais cliniques. Cas des procréations médicalement assistées « PMA »*. Mémoire de Magister en Bioéthique. Université d'Oran 1. 150. (2014).
- Briard ML, Morichon-Delvallez. N. *Anomalies chromosomiques*. EMC Pédiatrie;4. (2006).

- Catovic A, Kendic S. Cytogenetic findings at Down syndrome and their correlation with clinical findings. *Bosn J Basic Med Sci*;5:61-67. (2005).

- Celeste B, Lauras B. *Le jeune enfant porteur de trisomie 21*. Paris: 2ème Ed. Nathan Université/HER;176p. (2000).

- Centini G, Rosignoli L, Scarinci R, Faldini E, Morra C. Re-evaluation of risk for Down syndrome by means of the combined test in pregnant women of 35 years or more. *Prenat Diagn.*; 25:133-136. (2005).

- Cereda A, Carey J C. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J. Rare Dis* ; vol: 7, p. 81. (2012).

- Chedd G. *Wrongful Life*, in *Science* 81. *New York Times*, Thursday, January/February 81, p. 40-41. January 30 (1981).

- Chellat DJ, Benachour K, Hanachi S, Brihmet M, Bouchareb M, Abadi N, Benlatrech C, Satta D. Place et apport du caryotype en infertilité masculine. *Journal Algérien de Médecine*. Aout, vol. XVI, 141-145. (2008).

- Choi EK, Lee YJ, Yoo IY. Factors associated with emotional response of parents at the time of diagnosis of Down syndrome. *J Spec Pediatr Nurs*;16:113-20. (2011).

- Corto-Stoeklé H, Vogt G, Mamzer-Bruneel M F, Hervé C. « Libres dispositions au public des tests génétiques et médecine personnalisée : éléments de discussion ». p 118. Éditions Dalloz. (2014).

- Cuilleret M. *Trisomie et handicaps génétiques associés. Potentialités, compétences, devenir*. 5ème édition. Elsevier Masson. (2007).

- Cunniff C. The committee on genetics .Prenatal screening and diagnosis for paediatricians. *Paediatrics.*; 114:889-894. (2004).

Daoui Z, Benachour K, Hanachi S, Brihmet M, Bouchareb M, Abadi N, Satta D. Etablissement du caryotype dans l'ambiguïté sexuelle. Journal Algérien de Médecine. Vol. XVI, 120-123. Aout (2008).

- De Grouchy J. De la naissance des espèces aux aberrations de la vie, Paris, Robert Laffont, p. 9, 11, 154. (1978).
- De Grouchy J. Les nouveaux pygmalions aux confins de la génétique humaine. Edité par Gauthier-villars. (1973).
- De Souza E, Halliday J, Chan A, Bower C, Morris JK. Recurrence risks for trisomies 13, 18, and 21. Am J Med Genet A. 2009 Dec;149A(12):2716-22. doi: 10.1002/ajmg.a.33099. (2009).
- De Vigan C, Baena N, Cariati E, Clementi M, Stoll C *Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of chromosomal abnormalities in 19 centres across Europe.* Ann Génét 44 : 209-17. (2001).
- De Braekeleer M, Dao TN. *Cytogenetic studies in male infertility: a review.* Hum Reprod ; 6 :245–250. (1991).
- Delamarre G. Dictionnaire des termes de médecine. Malcine-Paris. 24ème édition. (1997).
- Dimassi S, Till M, Sanlaville D. Anomalies chromosomiques. PÉDIATRIE- MALADIES INFECTIEUSES. Elsevier Masson. (2017).
- Ducourneau P, Gourraud PA, Rial-Sebbag E, Bulle A, Cambon-Thomsen A. Tests genetiques en acces libre sur internet, strategies commerciales et enjeux ethiques et societaux. Medecine Sciences 27, 95–102. (2011).
- Dupuis P.M. Droit international public. Dalloz. Paris, 3ème Edition. (1997).

E

- El kebir FZ. « L'état de la bioéthique en Algérie », Bioética ou bioéticas na evoluçãodassociedades, Coimbra, Gráfica de Coimbra, p : 347-350. (2005).
- El kebir FZ. Bioéthique : Médecine des catastrophes Actualités, Droit et Société » EDIK. ISBN: 9961-31-035-7. (2000).
- **Evers-Kiebooms G.** Demande sociale en matière de dépistage et de diagnostic prénatal. In : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique; In: dommergues m, aymé s, janiaud p, seror v (eds), editors. Éditions Inserm; Paris: 1217. (2003).

F

- Ferguson-Smith MA. Prenatal chromosome analysis and its impact. British Med. Bull ; 39 :355-364. (1983).
- Fisch H, Hyun G, Golden R, Hensle TW, Olsson CA, Liberson GL. L'influence de l'âge paternel sur le syndrome de Down. Journal of Uroogy;169(6):2275—8. (2003).

G

- Gardner RJ, Sutherland GR. Éléments de cytogénétique médicale. Dans: Gardner RJ, Sutherland GR, eds. Anomalies chromosomiques et conseil génétique. Oxford, University Press,; 6-9. (1996).
- Gasman I, Rouyer V, Borentain S. Profil cognitive et troubles psychiatriques dans le syndrome de Klinefelter. Revue Française de Psychiatrie et de Psychologie Médicale;5:21–2. (2001).
- Giaccardi A, Sardi R, Priora U, Vivalda M, Domeneghetti Gand Girome P. Trisomia 18, syndrome di Edwards. Minerva Pediatr.43:343-349. (1991).

▪ Gilgenkrantz S. « À propos des inégalités sociales dans le dépistage prénatal et la naissance d'enfants trisomiques 21 » médecine/sciences; n° 8, vol. 23,265-26. (2007).

▪ Gowan-Jordan J. An International System for human Cytogenetic Nomenclature (ISCN). Shaffer LG, Spokane, WA. ISBN: 978-3-318-02253-7. (2013).

-----H-----

▪ Hassold T, Hunt PA. L'erreur méiotique est humaine: la genèse de l'aneuploïdie humaine. Nat Rev Genet; 2: 280-91. (2001).

▪ Hauser J. « Des petits hommes ou des petits hommes », in J. Rubellin-Devichi et R. Franck, L'enfant et les conventions internationales, p. 471. (1996).

▪ Hauser S, Johnston L. Personalized genetic scans : with gifts likethese. Ann Neurol; 65 : 7-. (2009).

▪ Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. Prenat Diagn. Aug; 14(8):729-738. (1994).

▪ Hedov G, Wikblad K, Anneren G. First information and support provided to parents of children with Down syndrome in Sweden: Clinical goals and parental experiences. Acta Pædiatr; 91:1344-9. (2002).

▪ Hodges CA, Hunt PA. Simultaneous analysis of chromosomes and chromosome associated proteins in mammalian oocytes and embryos. Chromosoma; 11: 165-9. (2002).

▪ Hogarth S, Javitt G, Melzer D. The current landscape for direct-to-consumer genetic testing: legal, ethical, and policy issues. Annu Rev Genomics Hum Genet. ; 9:161-82. (2008).

▪ Højbjerg Gravholt C, Stochholm K. The epidemiology of Turner's syndrome International congress series. 1298 : 139-145. (2006).

▪ Hook EB, Chambers GM. Birthdefects (malformations congénitales). *Ann Rev Public Health*; 23(3A):123-41. (1977).

▪ Hook EB. The impact of aneuploidy upon public health: mortality and morbidity associated with human chromosome abnormalities. In : Dellarco VL, Voytek PE, Hollaender A, eds. *Aneuploidy: etiology and mechanisms (proceedings of a symposium on aneuploidy. etiology and mechanisms, helds. Washington, DC. Basic Life Sciences, 36, 7-33. (1985).*

▪ Howard HC, Borry P. Direct to consumer genetic testing: more questions than be nefits ? *Personalized Medicine* ; 5 : 317-20. (2008).

▪ Hunter DJ, Khoury MJ, Drazen JM. Letting the genome out of the bottle will we getour wish? *N Engl Journal Medecine.* ; 358:105–7. (2008).

-----I-----

-----J-----

▪ Jorde Lynn B, Carey John C, Bamshad Michel J, White Raymond L. *Génétique médicale.* Paris, Elsevier, **Campus référence**, 430. (2004).

-----K-----

▪ Kroes I, Janssens S, Defoort P. *Ultrasoundfeatures in trisomy 13. Patau series of 47 cases. FactsViews Vis Obgyn*; 6: 245-249. 18. (2014).

-----L-----

▪ Lejeune J, Lafourcade J, De Grouchy J, Berger R, Gautier M, Turpin R. Délétion partielle du bras court du chromosome 5. Individualisation d'un nouvel état morbide. *PARIS,Sem. Hop.* vol 40 : 1069-1079. (1964).

- Lejeune J, Gauthier M, Turpin R. Les chromosomes humains en culture de tissus. CR Hebd Seances Acad Sci (Paris) 248: 602–603, (1959).
- 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;34(17):1257-1263. October (2005).

-----M-----

- Madi SA, Al-Naggar RL, Al-Awadi SA, Bastaki. LA. Profile of major congenital malformations in neonates in Al-Jahra Region of Kuwait. Eastern Mediterr Health J; 11(4):700–6. (2005).
- Malone FD, Canick Ja, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk. Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down’s syndrome. N Engl J Med.; 353:2001-2011. (2005).
- Malzac P. Les tests génétiques en pédiatrie. Soins Pédiatrie-Puériculture, 208 : 20-22 (2002).
- Mcconkie-Rosell A, Spiridigliozzi GA. Family matters: A conceptual frame work for genetic testing in children. J Genet Counsel ; 13(1):9–29. (2004).
- Milliez J. L'euthanasie du fœtus Médecine ou eugénisme? Édition Odile Jacob. Paris, 218p. ISBN: 2.7381.0682.X. (1999).
- Mohammed Y.A, Rabah B. M. Shawky AS, Soliman, Maher M A: Chromosomal study in newborn infants with congenital anomalies in Assiut University hospital: Cross-sectional study; The Egyptian Journal of Medical Human Genetics 12,79–90. (2011).
- Mokhtar MM, Abdel-Fattah M. Major birthdefectsamong infants with Down syndrome in Alexandria, Egypt (1995-2000): trends and riskfactors. Eastern Mediterranean Health Journal;7(3):441-451. (2001).

- Munnich A. La génétique est-elle inhumaine ? In Esprit ; p. 66-74. (2014).

-----N-----

- Niebuher E. The cri du chat syndrome. Epidemiology, cytogenetic and clinical features. Human. Genetick, ; 44, 227-275. (1978).

- Nielsen. J, Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. Hum Genet; 87:81-3. (1991).

-----O-----

- Ouadah-Bedidi Z. Avoir 30 ans et être encore célibataire: une catégorie émergente en Algérie. Autrepart;34(2) :29-49. (2005).

-----P-----

- Pagon **R A**, **Hanson** N B, **Neufeld-Kaiser** W, **Covington** M L. Test génétique. **West J Med** ; 174 (5): 344-347. (2001).

- Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, Jackson-Cook C. 2015. Mosaicism for Trisomy 21: A Review. Am J Med Genet A; 167A:26-39. (2015).

- Pedeutour F, Turc-Carel C. Des chromosomes sans fin : les chromosomes en anneau. médecine/sciences ; 13 : 1239-49. (1997).

- Pellestor F. Âge maternel et anomalies chromosomiques dans les ovocytes humains. MEDECINE/SCIENCES ; 20 : 691-6 (2004).

- Peltonen L, Mckusick V A. Génomique et médecine. Dissection d'une maladie humaine à l'ère post-génomique. Science. 291 : (5507): 1224-9. (2001).

- Penrose LS. Les effets relatifs de l'âge paternel et maternel dans le mongolisme. *J. Genet*;27:219-24. (2009).

-----Q-----

-----R-----

- Rajaraman S et Chokkalingam A. Classification of Denver System of Chromosomes Using Similarity Classifier Guided by OWA Operators. *Current Bioinformatics*. VOL 9 : 5 499 - 508. (2014).
- Rapport du Secrétariat du Conseil Exécutif. Organisation mondiale de la santé. Lutte contre les maladies génétiques. Cent seizième sessions. (2005).
- Reddy UM, Mennuti MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol.*; 107:167-173 (2006).
- Roizen NJ and Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*;361(9365):1281–1289. (2003).

-----S-----

- Sachs ES. Les chromosomes marqueurs dans une série de 10 000 diagnostics prénataux. *Cytogénétique et études de suivi. Diagnostic prénatal*. 7: 81-9. (1987).
- Schaaps J.P, Hustin J, Thoumsin H.J, Foidart J.M. Physiopathologie placentaire. *Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Obstétrique*, , 5-037-A-10, 18p. (1990).
- Seashore MR, Wappner RS. Examen de la génétique fondamentale. Dans: Seashore MR, éd. *La génétique en soins primaires et en médecine clinique*. États-Unis d'Amérique, Prentice-Hall International Inc. 12- (1996).

- Sfez L. La santé parfaite : critique d'une nouvelle utopie. Paris, Éditions du Seuil, 398 p. (1997).
- Shaw C J, Lupski J R. Implications of human genome architecture for rearrangement-based disorders : the genomic basis of disease. Hum Mol Genet ; 13 : R57–64. (2004).
- Sherman S L, Allen E G, Bean L H, Freeman S B. Epidemiology of Down syndrome. Retard Development Rev. ;13:221–7. (2007).
- Skotko B. Mothers of children with Down syndrome reflect on their postnatal support. Pediatrics;115:64-77. (2005).
- Smyth C.M. Syndrome de Klinefelter. Arch Intern Med. ; 158 (12): 1309-14.22 juin (1998).
- Stankiewicz P, Lupski JR. Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. Trends Genet 18: 74-82. (2002).

-----T-----

- **Testart j.** Médecine prédictive : l'exemple du diagnostic génétique préimplantatoire. Adsp.; 34:64-65. (2001).

-----U-----

-----V-----

- Van Den Berg. M, Timmermans. DR, Kleinveld. JH, Garcia. E, Van Vugt. JM, Van Der Wal. G. Accepting or declining the offer of prenatal screening for congenital defects: test uptake and women's reasons. Prenat Diagn 25 : 84-90. (2005).

- Vaz Shyama N, Numerical SK. Chromosomal abnormalities in the malformed newborns of Goa. *Int J Hum Genet*; 5(4):237–40. (2005).
- Vekemans M, frydman R, munnich A. Diagnostic préimplantatoire. In : Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Questions en Santé publique. In: dommergues m, ayme s, janiaud p, seror v (ed), editors. Éditions Inserm; Paris: 5157 (2003).
- Verloes A. Problèmes posés par les maladies génétiques. 3ème partie à propos d'une maladie chromosomique : la trisomie 21. *Rev Prat*;54:1363-1369. (2004).

-----W-----

- Wallace H. Commercial influences and the story of personalisedgenomics. Communication présentée à la 5th International DNA SamplingConference, Banff, Canada. 16-18 septembre (2009).
- Wang YF, Lin L, Chen ZY. Cytogeneticstudy of Down syndrome cases in southern Hainan Province and report of a rare case of abnormal karyotype. *Nan Fang Yi Ke Da XueXue Bao*; 30:2592-2595. (2010).
- Wertz D Fletcher C et Berg K. Les problèmes éthiques rencontrés en génétique médicale. Organisation Mondiale de la Sante. (2001).
- Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. *Geneva, Switzerland:WorldHealthOrganization*; .Public Health Papers No.34. (1968).
- Wray AM, Ghidini A, Alvis C, Hodor J, Landy HJ, Poggi SH. The impact of first trimester screening on AMA patients' uptake of invasive testing. *Prenat Diagn* ; 25: 350-353. (2005).

-----X-----

-----Y-----

- Yaegashi N, Senoo M, Uehara S, Suzuki H, Maeda T, Fujimori K, Hirahara F, Yajima A. Age-specific incidences of chromosome abnormalities at the second trimester amniocentesis for Japanese mothers aged 35 and older : collaborative study of 5484 cases. Jpn Soc Hum Genet and Springer-Verlag; 43 :85-90. (1998).

- Yassir AM, Rabah M, Shawky B, Amal AS, Soliman C, Maher MA. Chromosomal study in newborn infants with congenital anomalies in Assiut University hospital: Cross-sectional study; The Egyptian Journal of Medical Human Genetics ; 12: 79–90. (2011).

-----Z-----

----- REFERENCES INTERNET -----

- Atlas du diagnostic et du conseil génétique. [En ligne]. <http://atlasgenetics oncology .org/Educ/ConseilGenet30054FS.html>. (2012).
- Code de la santé publique, article L. 2131-1. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006687390&dateTexte=&categorieLien=cid>.
- Convention Internationale des Droits de l'Enfant. [En ligne]. <https://www.humanium.org/fr/texte-integral-convention-internationale-relative-droits-enfant-1989/eng.pdf>. (1989).
- 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. [En ligne]. <https://rm.coe.int/168007cf99f.pdf>. (1997).
- Convention relative aux droits des personnes handicapées. [En ligne]. <https://www.un.org/disabilities/documents/convention/convoptprot-f.pdf>. (2006).
- Déclaration des Droits de l'Enfant. [En ligne]. <https://www.humanium.org/fr/normes/declaration-1959/texte-integral-declaration-Droits-Enfant-1959/eng.pdf>. (1959).
- Déclaration internationale sur les données génétiques humaines. [En ligne]. (<http://www.unesco.org/new/fr/social-and-human-sciences/themes/bioethics/human-genetic-data/>). **f.pdf**. (2003).
- **Déclaration Universelle des Droits de l'Homme**. [En ligne]. <https://www.ohchr.org/EN/UDHR/Documents/UDHRTranslations/eng.pdf>. (1948).
- Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme. [En ligne]. <http://www.unesco.org/new/fr/social-and-human-sciences/themes/bioethics/human-genome-and-human-rights/f.pdf>. (1997).

- Encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique. [En ligne]. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/bat_20180403_encadrement_international_actualisation2017_v3def.pdf. (2018).
- Etat des principaux instruments internationaux et régionaux relatifs aux droits de l'Homme ratifiés par l'Algérie. [En ligne]. https://cndh.org.dz/FR/images/PDF/CATDH_FR.pdf. (2014).
- Office Nationale des Statistique. [En ligne]. <http://www.andi.dz/PDF/demographie/D%C3%A9mographie%20alg%C3%A9rienne%202014.pdf>. (2014).
- Plan National d'Action pour les enfants de 2008 à 2015. [En ligne]. <https://www.unicef.org/algeria/>. (2016).
- Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales. [En ligne]. <https://rm.coe.int/1680084838>. (2008).
- Protocole facultatif à la Convention internationale relative aux droits de l'enfant. [En ligne]. <https://www.humanium.org/fr/convention/protocole-3/eng.pdf>. (2011).
- Rapport du Secrétariat du conseil exécutif. Organisation mondiale de la Santé. [En ligne]. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EBSS-EB118-2006-REC1/french/eb118_2006_rec1-fr.pdf. (2005).
- Rapport National sur le Développement Humain (2013-2015). [En ligne]. (http://www.dz.undp.org/content/algeria/fr/home/library/poverty/rapport-national-sur-le-developpement-humain-2013-2015/_jcr_content/rightpar/developmentreport/file.res/RNDH%202013-2015.pdf). (2016).
- Veritas Genetics. [En ligne]. https://www.sciencesetavenir.fr/sante/e-sante/une-appli-qui-sequence-le-genome-humain-pour-999-dollars_30208. (2018).
- <http://www.lefigaro.fr/international/2018/08/16/01003-20180816ARTFIG00261-l-allemagne-sur-le-point-de-reconnaitre-un-troisieme-genre.php>.

- http://www.sgg.gov.ma/Portals/0/profession_reglementee/arrete_code_deont_med_fr.pdf

 - <http://telquel.ma/2015/05/16/mohammed-vi-legalise-lavortement-au-maroc-nouveaux-cas1447111>.

 - http://www.sgg.gov.ma/Portals/0/profession_reglementee/arrete_code_deont_med_fr.pdf.
-

ANNEXES

ANNEXE 1

Fiche 1 : Fiche de collecte des données de l'étude.

Caractéristiques sociodémographiques entre les années 2010 à 2014.

Laboratoire de recherche en génétique médicale appliquée à l'ophtalmologie.

Clinique Hammou Boulélis

Laboratoire de Biologie du Développement et de la Différenciation

Université d'Oran 1 Ahmed BENBELLA

N° du dossier :

Initiales du proposant :

Configuration chromosomique du proposant:

Sexe: Féminin Masculin Indifférencié

Tranches d'âge du proposant au moment de l'élaboration du caryotype:

< 1an 1-3ans 4-6ans 7ans-16ans

Situation socioéconomique parentale: Elevée Moyenne Faible

Lieu de résidence (wilaya / indicatif):/.....

Tranches d'âge de la mère du proposant à la conception:

< 30 ans 30-35ans 36-45 > 45 ans

Tranches d'âge du père du proposant à la conception:

< 30 ans 30-35ans 36-45 > 45 ans

Parité :

Multipares primipare

Parité 2 enfants

Parité 3 enfants

Parité 4 enfants

Parité 5 enfants et plus

.....
Nous avons respecté fidèlement les procédures concernant la confidentialité des dossiers répertoriés aux archives du laboratoire de recherche en génétique médicale appliquée à l'ophtalmologie spécialisé en cytogénétique. E.H.S Ophtalmologie d'Oran. Chaque dossier répertorié a été assujéti à une identification numérique dans le but de conserver la confidentialité.

ANNEXE 2

Fiche 2 : Fiche de collecte des données de l'étude. Anomalies chromosomiques chez l'enfant dans le cadre du diagnostic cytogénétique conventionnel post natal entre les années 2000 à 2014.

Laboratoire de recherche en génétique médicale appliquée à l'ophtalmologie.

Clinique Hamrou Boutlélis

Laboratoire de Biologie du Développement et de la Différenciation

Université d'Oran 1 Ahmed BENBELLA

N° du dossier Âge du patient.....

Caryotype d'aspect normal

Caryotype avec anomalie chromosomique

Formule chromosomique.....

Anomalies de nombre des chromosomes

Anomalies de nombre des autosomes

T.21 T.18 T.13

Anomalies de nombre des hétérosomes

Syndrome de Turner Syndrome de Klinefelter Syndrome de Jacob

Anomalies de structure des chromosomes

Translocation robertsonienne

Délétions du bras court du chromosome 5

Délétion du bras court de l'X

Isochromosomes de l'X

Chromosome D en anneau

Anomalie de développement sexuel

ADS 46, XY ADS 46, XX

Anomalies de nombre et de structure des chromosomes

Caryotypes cryptiques.

.....
Nous avons respecté fidèlement les procédures concernant la confidentialité des dossiers répertoriés aux archives du laboratoire de recherche en génétique médicale appliquée à l'ophtalmologie spécialisé en cytogénétique. E.H.S Ophtalmologie d'Oran. Chaque dossier répertorié a été assujéti à une identification numérique dans le but de conserver la confidentialité.

RÉSUMÉ

Les anomalies chromosomiques sont impliquées en pathologies humaines. Leur diagnostic repose sur l'étude du caryotype. Notre objectif a été d'établir une réflexion éthique sur les aspects sociodémographiques et cytogénétiques de ces pathologies et de les décrire chez l'enfant issu de la population de l'ouest algérien. Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, exhaustive et monocentrique, elle a été réalisée au laboratoire de recherche en génétique médicale appliquée à l'ophtalmologie. Les données sociodémographiques ont été colligées sur 5 ans (janvier 2010 à décembre 2014) et celle des anomalies chromosomiques sur 15 ans (janvier 2000 à décembre 2014). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel le logiciel Epi Info 6. Sur le plan éthique, l'étude a reçu toutes les autorisations nécessaires. Sur 507 enfants étudiés, 54% étaient de sexe masculin, 22% âgés de moins d'un an, 33,50% étaient d'un niveau socioéconomique parental faible et 50,70% résidaient dans la wilaya d'Oran. L'âge des parents à la conception supérieur à 35 ans était de 62 % chez les mères et 82% chez les pères. La multiparité était observée dans 85% des cas. Sur 724 enfants porteurs d'anomalies chromosomiques, 89,64% avaient une anomalie de nombre, 7,73% une anomalie de structure et 2,62% une anomalie de nombre et de structure associées. En Algérie, les pathologies chromosomiques dont la trisomie 21 en est la principale existent et touchent plusieurs familles. La réflexion éthique sur les aspects cytogénétiques et sociodémographiques est une implication primordiale, elle vise à aider les parents, la famille et la société aussi bien en période post natale quand survient la naissance d'enfants atteints qu'en prénatale, lorsque les parents nécessitaient d'être informés et accompagnés.

Mots clés:

Éthique; Anomalies chromosomiques; Enfant; Cytogénétique; Génétiques; Caryotype; Sociodémographique; Ouest algérien; Réflexion; Pathologies chromosomique.