

**Les dysgonosomies au Laboratoire de Cytogénétique et de Biologie Moléculaire de la
Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou de 1999 à 2016**
**Dysgonosomies at the Laboratory of Cytogenetics and Molecular Biology of the Faculty of
Health Sciences of Cotonou from 1999 to 2016**

Azonbakin S, N'bouke N, Adjagba M, Agbalinsou A, Darboux R, Laleye A

Auteur correspondant : Dr AZONBAKIN Simon, Médecin Biologiste, Laboratoire de Cytogénétique et Biologie Moléculaire, Tel : 00229 97 13 00 61, e-mail : simon.azonbakin@fss.uac.bj / azandeg@yahoo.fr

RESUME

Les dysgonosomies sont des anomalies des chromosomes sexuels diagnostiquées sur la base du caryotype. Ce groupe de maladies chromosomiques est peu connu en Afrique sub saharienne à cause du manque d'outils diagnostiques. Dans le but de faire connaître ce groupe d'affections et d'en faciliter le diagnostic et la prise en charge, une étude rétrospective des cas de dysgonosomies diagnostiqués au Laboratoire de Cytogénétique et de Biologie Moléculaire de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou a été réalisée. Elle a couvert la période allant de janvier 1999 à septembre 2016 par exploitation des registres du Laboratoire. Les données collectées étaient épidémiologiques, cliniques et cytogénétiques. L'incidence annuelle des dysgonosomies sur la période d'étude (17 ans) était de trois cas par an avec une prévalence de 2,6 % dans ledit laboratoire. L'âge moyen des patients était de 15,16 ans avec un minimum de 02 jours et un maximum de 40 ans. La sex-ratio était de 1,08. Les motifs de demandes de caryotype les plus fréquents étaient les anomalies de développement sexuel (59,61%) et l'infertilité (15,38%). Les principales anomalies chromosomiques retrouvées étaient le syndrome de Klinefelter (n=12), le syndrome de Turner (n=6), un isochromosome du X et un syndrome XYY. Les dysgonosomies ne sont pas rares dans la population fréquentant le Laboratoire de Cytogénétique et de Biologie Moléculaire de Cotonou et possèdent une variabilité phénotypique.

Mots clés : dysgonosomie, caryotype, chromosome sexuel, syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner

SUMMARY

Dysgonosomia are sex chromosomes abnormalities that are diagnosed through karyotyping. This group of diseases is poorly known in sub-Saharan Africa due to the lack of diagnostic tools. In order to raise awareness and help managing these conditions, we carried out a retrospective study of dysgonosomia at the Laboratory of Cytogenetics and Molecular Biology of Cotonou from January 1999 through September 2016 using patient files. Data were collected upon epidemiological, clinical and cytogenetic aspects. The annual incidence of dysgonosomia in the last seventeen years has been three cases per year with a prevalence of 2.6%. The average age of patients was 15.16 years with a minimum of two days and a maximum of 40 years. The sex ratio was 1.08. The referral reasons for karyotype were sexual development anomalies (59.61%) and infertility (15.38%). There mains diseases found were Klinefelter syndrome (n=12), Turner syndrome (n=6), X isochromosome (n=1) and XYY syndrome (n=1). This study shows that dysgonosomies are not rare among the people that are received at Cytogenetics lab of Cotonou and bear an important phenotypic variability.

Key-words: dysgonosomy, karyotype, sexual chromosome, Klinefelter syndrome, Turner syndrome

INTRODUCTION

Le caryotype, qui est l'arrangement standard de l'ensemble des chromosomes d'une cellule eucaryote, permet de mettre en évidence les anomalies chromosomiques [1]. Les dysgonosomies sont des anomalies de nombre et/ou de structure des chromosomes sexuels. Il

existe plusieurs variétés de dysgonosomies incluant les syndromes de Turner (ST), Klinefelter (SK), Jacob (47, XYY), la trisomie X, les mâles XX et les femmes XY [2]. Le phénotype des dysgonosomies est variable avec le plus souvent une dysmorphie parfois fruste et une infertilité quasi constante. La physiopathologie

varie selon le type de dysgonosomie et aussi selon les gènes impliqués. Le diagnostic est possible en période anténatale en cas de signe d'appel clinique et/ou en cas d'antécédents familiaux de dysgonosomies.

L'avènement du caryotype anténatal à l'aide des techniques de prélèvement telles que l'amniocentèse, la choriocentèse et la cordocentèse a permis un diagnostic et une prise en charge précoces des dysgonosomies ainsi qu'une prévention des récurrences grâce au conseil génétique [3].

Dans le but de faire connaître ce groupe d'affections et d'en faciliter le diagnostic et la prise en charge, une étude rétrospective des cas de dysgonosomies diagnostiqués au Laboratoire de Cytogénétique et de Biologie Moléculaire de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou a été réalisée.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective et descriptive réalisée sur la période de janvier 1999 à septembre 2016.

Tous les dossiers de patients adressés au Laboratoire de Cytogénétique et Biologie Moléculaire de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou pour la réalisation d'un caryotype ont été pris en compte. Les informations avaient été collectées à partir du registre de réalisation du caryotype et des fiches de renseignements des patients du Laboratoire.

Les données collectées étaient épidémiologiques, cliniques et cytogénétiques. Le caryotype avait été réalisé sur le sang total par culture de lymphocytes.

Après une mise en culture réalisée de façon aseptique, il était procédé à un arrêt 36 heures plus tard par ajout de la colchicine. Il s'en suivait le choc hypotonique réalisé par ajout de chlorure de potassium aboutissant à l'éclatement des noyaux et libération des chromosomes métaphasiques. La fixation était réalisée grâce à un mélange éthanol-acide acétique et la dénaturation avec la trypsine conduisant à des chromosomes en Bande G.

La présente étude a été conduite dans le strict respect des règles de bonnes pratiques cliniques et de laboratoire. La confidentialité a été rigoureusement respectée au cours de la collecte des données. Les résultats issus des différentes analyses ont été communiqués au médecin traitant au profit des patients.

RESULTATS

Données épidémiologiques

De janvier 1999 à septembre 2016, sur les 1 954 caryotypes réalisés au Laboratoire de Cytogénétique et de Biologie Moléculaire de la FSS, 52 étaient en rapport avec un dysgonosomie. Ainsi la prévalence des dysgonosomies dans le dit Laboratoire était de 2,6% avec une incidence annuelle de trois cas comme représenté sur la figure 1.

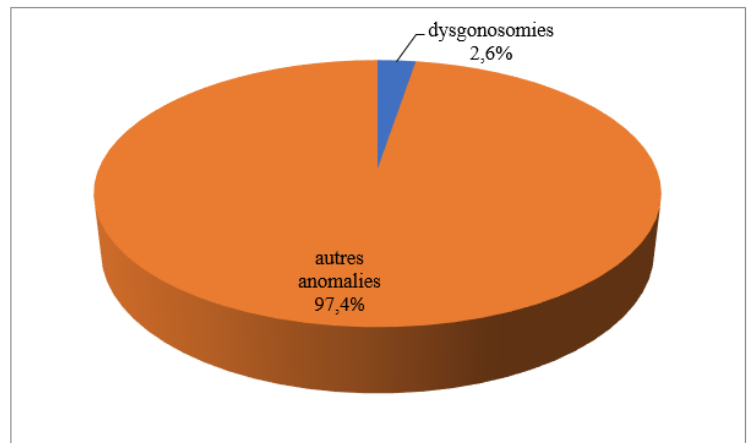


Figure 1 : Dygonosomies au Laboratoire de Cytogénétique et de Biologie Moléculaire

L'âge moyen des patients était de 15,16 ans \pm 13,55 avec des extrêmes de deux jours et de 40 ans. Il y avait une prédominance masculine avec une sex-ratio de 1,08. La plupart des demandes d'examen de caryotype pour dysgonosomie était adressée par des médecins, aussi bien du public que du privé.

Données cliniques

Les motifs de demande étaient par ordre de fréquence décroissante les anomalies de développement sexuel (59,61%), l'infertilité, l'aménorrhée non gravidique, l'atrophie testiculaire, le retard pubertaire et la suspicion de la trisomie 21 tel que consigné dans le tableau 1.

Tableau 1 : Motifs de demande de caryotype

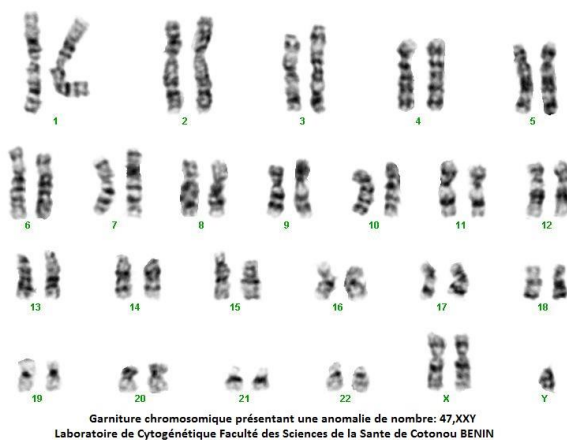
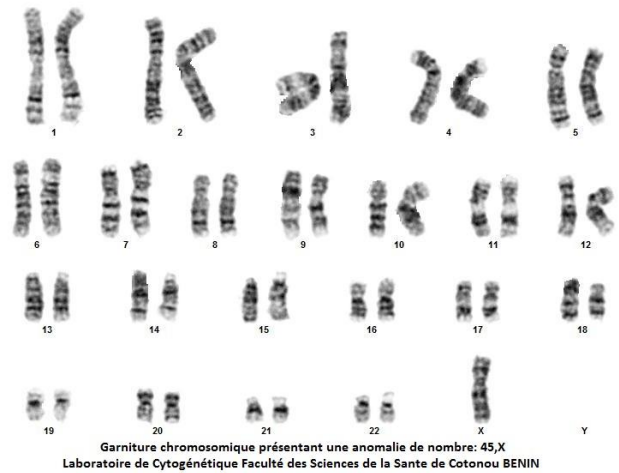
	Effectif	%
Anomalies de développement sexuel	30	59,61
Infertilité	8	15,38
Atrophie testiculaire	3	5,76
Aménorrhée non gravidique	3	5,76
Retard pubertaire	2	3,84
Suspicion de Trisomie 21	2	3,84
Retard staturo pondéral	1	1,92
Suspicion de Syndrome de Klinefelter	1	1,92
Suspicion de syndrome de Turner	1	1,92
Total	52	100

Données cytogénétiques

La présentation génotypique des dysgonosomies était représentée par les anomalies de développement sexuel (n=30), le syndrome de Klinefelter (n=12 ; figure 2) et le syndrome de Turner (n=6 ; figure 3) comme indiqué dans le tableau 2.

Tableau 2 : Anomalies caryotypiques

	Effectif	%
Anomalies de développement sexuel	30	59,61
Syndrome de Klinefelter	12	23,07
Syndrome de Turner	06	11,53
46, X, i (X)	01	1,92
48, XXYY	01	1,92
46, XX,i (X)	01	1,92
48, XXYY	01	1,92
Total	52	100

**Figure 2** : Caryotype avec une anomalie de nombre (47, XXY) déterminant un syndrome de Klinefelter**Figure 3** : Caryotype avec une anomalie de nombre (45, X) déterminant un syndrome de Turner

Il y avait par ailleurs quatre cas de mosaïsme avec un syndrome de Turner (45, X0 / 46, XX, r (X) et 45, X0 / 46, XX) dans deux cas et un syndrome de Klinefelter (46, XY / 47, XXY et 46, XX/ 47, XXY) également dans deux autres cas donnant un pourcentage de 7,7.

DISCUSSIONS

Cette présente étude a été conduite sur une période de 17 ans et a permis de colliger 52 cas de dysgonosomies. La prévalence institutionnelle était de 2,6% dans le laboratoire de Cytogénétique et Biologie Moléculaire de la Faculté des Sciences de Santé de Cotonou. Cette prévalence est bien différente des 0,07% retrouvé à Strasbourg en France dans un centre de références des anomalies du développement embryonnaire et des syndromes malformatifs [4]. Cette prévalence élevée proviendrait du fait que les patients adressés au laboratoire sont ceux qui sont déjà suspectés cliniquement d'anomalie chromosomique et il existait donc un biais de recrutement. De plus, les laboratoires offrant des examens de génétique sont très rares, voire inexistant dans les pays en développement surtout en Afrique au sud du Sahara.

L'âge moyen des patients était de 15,16 ans. Cet âge est relativement élevé par rapport aux séries occidentales dans lesquelles le diagnostic est parfois réalisé en période prénatale [5-7]. Ces découvertes tardives sont à mettre en lien avec la symptomatologie des dysgonoso-

mies qui est souvent silencieuse jusqu'à l'entrée dans la vie génitale ou sexuelle avec des questions d'anomalie de développement sexuel et surtout d'infertilité [8,9].

Par ailleurs, dans les pays en développement, notamment les pays tropicaux, le poids important des pathologies infectieuses est la base de la mise au second plan des pathologies génétiques. Ainsi donc l'étiologie génétique devant une pathologie est peu évoquée [10]. En outre, le diagnostic anténatal des pathologies chromosomiques en général et des dysgonosomies en particulier n'est pas pratiqué dans ces pays en développement du fait des difficultés techniques et des pesanteurs socio-culturelles et éthiques [9,11]. Il y avait une prédominance masculine avec une sex-ratio de 1,08. Cette prédominance masculine souvent rapportée proviendrait de la pauvreté du chromosome Y en gènes et du fait qu'il subit beaucoup des recombinaisons méiotiques [2,11-12]. Ce qui fait que son atteinte aboutit à des enfants vivants ayant différentes anomalies le plus souvent liées à la spermatogénèse et au développement sexuel.

A l'inverse, le chromosome X comporte énormément de gènes jouant d'importantes fonctions dans l'organisme. Ceci rend létale toute atteinte impliquant le chromosome X et donc sa rareté relative dans la population des dysgonosomiques [13]. Les anomalies caryotypiques retrouvées sont celles qui sont souvent rapportées dans la littérature [4,14-16]. Les deux formes les plus fréquentes qu'étaient les syndromes de Klinefelter et de Turner exposent les personnes atteintes à des difficultés de reproduction et doivent donc être connues des urologues et des obstétriciens pour un meilleur accompagnement voire un accès à la procréation médicalement assistée dans le respect des textes législatifs et réglementaires [14,16-17].

CONCLUSION

Les dysgonosomies sont des anomalies des chromosomes sexuels entraînant très souvent des anomalies de croissance staturopondérale dans l'enfance et plus tard des troubles de la fertilité. Elles sont dominées dans le Laboratoire de Cytogénétique et de Biologie Moléculaire

par le syndrome de Klinefelter et le syndrome de Turner en dehors des anomalies de développement sexuel. Les dysgonosomies ne sont pas rares dans la population de Cotonou et elles doivent être évoquées devant des troubles de développement et des difficultés de procréation.

REFERENCES

- 1- Eberhard P. Atlas de Poche de Génétique. 3^{ème} édition. Paris : Flammarion Médecine Sciences ; 2008, 968p.
- 2- Linden MG, Bender BG, Robinson A. Clinical manifestations of sex chromosome anomalies. *Compr Ther* 1990; 16: 3-10.
- 3- Schrock E, Veldman T, Schoell B, Wienberg J, Ferguson-Smith MA et al. Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes. *Sciences*. 1996; 273(5274) :494-97.
- 4- Roy B. Epidémiologie, clinique, génétique et présentation des malformations congénitales, Registre des malformations congénitales d'Alsace 1995-2009. Thèse de médecine : Université de Strasbourg école doctorale des Sciences de la vie et de la Santé ; 2013, 175p.
- 5- Ataman E, Cogulu O, Durmaz A, Karaca E, Durmaz B, Akin H et al. The Rate of Sex Chromosome Aneuploidies in Prenatal Diagnosis and Subsequent Decisions in Western Turkey. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2012; 16(2): 150-153.
- 6- Liao C, Yi X-C, Li D-Z. Prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidies: experience at a mainland Chinese hospital. *J Obstet Gynaecol* 2013 ; 33 : 827-829.
- 7- Perrotin F, Guichet A, Marret H. Devenir prénatal des anomalies des chromosomes sexuels diagnostiquées pendant la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000; 29 (7):668-76.
- 8- Layman C, Lissens W. The genetic basis of male and female infertility. *In: Emery and Rimoin Principles and practice of Medical genetics*, 4th ed. Churchill Livingstone, London, 2002: 947-81.
- 9- Azonbakin S, Awede B, Avakoudjo J, Sissoko S, Ouedraogo A, Adjagba M, Alao MJ, Darboux RB, Laleye A. Anomalie du développement sexuel (DSD, 46 XY) par déficit en 17 β -hydroxystéroïde deshydrogénase de type 3 : aspects clinique et biologique. *Journal de la*

société de biologie clinique du Bénin, 2016 ; 25 :70-73.

10- Alao MJ, Gangbo F, Laleye A, Darboux R et Ayivi B. Génétique Clinique dans le Service de Pédiatrie et de Génétique médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou : Etat des Lieux et Perspectives. *Clinics in Mother and Child Health*. 2011; 8:5 pages

11- Robinson A, Linden MG, Bender G. Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. In: Milunsky A. *Genetic disorders and the fetus*. 4d Ed. New York Plenum Press, 1998, 249p.

12- Van Assche E, Jennings K, Hosono S, Howeil S, Verhegen G, Devroey P et al. Cytogenetic of infertile men. *Hum Reprod*. 1996; 11 Suppl 4: 1-24.

13- Abramsky L, Chapple J. 47, XXY (Klinefelter Syndrome) and 47, XYY: Estimated rates and indications for postnatal diagnosis with implication for prenatal counseling. *Prenatal Diagn*. 1997; 17: 363-68.

14- Plotton I, Brosse A, Lejeune H. Faut-il modifier la prise en charge du Syndrome de Klinefelter pour améliorer les chances de paternité ? *Ann Endocrinol* 2010 ; 71 : 494-504.

15- Frikha R, Abdelmoula Bouayed N, Rebai T. Prévalence des anomalies cytogénétiques parentales au cours de l'avortement spontané récurrent à propos de 168 couples. *Elsevier Masson*. 2012 ; 27: 223-232.

16- Monney C, Pescia G, Addor MC. Le syndrome de Turner 52 observations du Registre Vaudois des Anomalies Congénitales. *Schweil Med Wochensher*. 2000; 130 (38): 1339-43.

17- Hager K, Jennings K, Hosono S, Howeil S, Gruen R J, Rivkees S et al. Molecular diagnostic testing for Klinefelter syndrome and other male sex chromosome aneuploidies. *Inter J Pediatr Endocrinol* 2012; 2012: 1-10.