

# UNE DÉCENNIE DE PRATIQUE DE CARYOTYPE AU LABORATOIRE DE CYTOGÉNÉTIQUE DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE LA SANTÉ DE COTONOU AU BÉNIN : BILAN D' ET PERSPECTIVES D'AVENIR

## KARYOTYPE REALISED BETWEEN 1999 TO 2008 IN CYTOGENETIC LABORATORY OF COTONOU HEALTH FACULTY SCIENCE

F GANGBO<sup>(1)</sup>, A LALEYE A<sup>(1)</sup>, MJ ALAO<sup>(2)</sup>, M ADJAGBA<sup>(1)</sup>, P LAWANI<sup>(3)</sup>, R DARBOUX<sup>(1)</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de Cytogénétique de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou ; 01 BP 188 Cotonou, Bénin;

<sup>2</sup> Unité d'Enseignement et de Recherche de Pédiatrie et de Génétique Médicale de la Faculté des Sciences de la Santé 01 BP 188 Cotonou, Bénin

<sup>3</sup> Hôpital Saint Jean de Dieu de Tanguiéta, Bénin

**Problématique:** Avant les années 1999, le Bénin envoyait ses prélèvements à des laboratoires étrangers, notamment en Belgique, pour y effectuer ses travaux de biologie moléculaire. La Faculté des Sciences de la Santé de l'Université d'Abomey - Calavi s'est progressivement dotée des ressources nécessaires pour le réaliser les caryotypes. Au bout de dix années de pratique, il était licite de faire l'état des lieux afin d'en apprécier la pertinence et la performance.

**Objectifs :** Cette étude visait deux objectifs :

- ♦ décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients et les résultats de caryotype réalisés de 1999 à 2009, au laboratoire de Cytogénétique de la Faculté des Sciences de la Santé (LaCyFSS) de Cotonou au Bénin;
- ♦ déterminer le degré de concordance entre les indications et ces résultats.

**Matériel et méthode :** Cette étude a porté sur les dossiers de patients ayant bénéficié de caryotypes entre 1999 et 2008.

**Résultats :** Le caryotype représentait 85,40% des examens biologiques effectués entre 1999 et 2008 au LaCyFSS (n= 769/925). Il était normal dans 70,61% des cas (n= 543/769).

La trisomie 21 était l'anomalie chromosomique dominante (19,73%). Elle a été retrouvée dans une cardiopathie congénitale sur deux. Le taux d'anomalies chromosomiques observé dans les cas de stérilité était de 12,74%, avec en tête de liste, le syndrome de Klinefelter.

**Conclusion :** Le LaCyFSS œuvre pour l'intégration et le développement des sciences fondamentales, biologiques au Bénin et dans la sous région Ouest-Africaine.

**Mots-clés :** cytogénétique, caryotype, trisomie 21, anomalie de développement sexuel.

**Problem :** The lack of a cytogenetic laboratory in Benin before 1999 imposes on some health practitioners to send samples abroad. Ten years after its installation and operation, it was important to assess its activities and performance.

**Objective :** This study have two objectifs :

- ♦ assess epidemiological values of the patients and karyotyp results
- ♦ appreciate concordance degy between those results and karyotype indications.

**Methodology :** This retrospective and analytical study concerns the period 1999 - 2008. The files of patients who were tested for karyotype.

**Results:** Karyotype was the most important biology exams realised (85,40%) from 1999 to 2008 in LaCyFSS.

Normal karyotyp was observed in 70,61% cases (n= 543/769). Trisomy 21 was predominant chromosomal abnormality; its also was observed the half cardiopathy abnormalities. In human sterility 12,74% chromosomal abnormalities has been noted.

**Conclusion :** The LaCyFSS is an important tool for diagnosis and research. It helps clinicians solving genetic problems that are encountered in Benin and in the neighboring countries. Its expansion and development through fetal cytogenetics and FISH techniques is essential.

**Key-words:** Karyotype, trisomy 21.

## INTRODUCTION

Suite à une étude qui avait été réalisée en 1998, le laboratoire de Cytogénétique de la

Faculté des Sciences de la Santé a démarré la réalisation du caryotype standard à partir des lymphocytes sanguins (G banding).

Ce laboratoire a connu un développement progressif tant au plan des ressources

Tiré à part : F GANGBO Laboratoire de Cytogénétique de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou ; 01 BP 188 Cotonou, Bénin

humaines, matérielles que financières et son expertise s'est affinée.

Cette étude avait pour objectifs de: 1) décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients et leurs résultats de caryotype suite aux différents examens réalisés entre 1999 et 2009, au laboratoire de Cytogénétique de la Faculté des Sciences de la Santé (LaCyFSS) de Cotonou au Bénin; 2) apprécier le taux de concordance entre les indications et les caryotypes.

CADRE ET METHODE D'ETUDE

Notre étude s'est déroulée dans le laboratoire de Cytogénétique de la Faculté des Sciences de la Santé (LaCyFSS).

Type et matériel d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant porté sur les dossiers de tous les malades qui ont bénéficié entre 1999 et 2008 de caryotype, d'un diagnostic moléculaire de la tuberculose, d'un diagnostic anténatal de la drépanocytose et de la recherche de paternité par méthode moléculaire. Il s'agit de 790 de dossiers de caryotype reçus depuis 1999.

Critères d'inclusion et de non inclusion

Ont été inclus dans notre étude, les dossiers de patients jugés complets et qui comportaient les renseignements généraux, l'indication ou le motif de l'examen demandé, le type d'examen réalisé et le résultat biologique obtenu.

Variables étudiées

- Variables épidémiologiques : année de réalisation, sexe des patients, provenance des demandes, âge des patients, motif des demandes.
- Variables biologiques : résultat du caryotype (caryotype normal, caryotype anormal avec anomalie de nombre/ de structure/ de nombre et de structure).

Collecte, traitement et analyse des données

Les données épidémiologiques et biologiques ont été recensées sur des fiches de collecte conçues à cet effet. Toutes les données ont été enregistrées dans le logiciel Epi Data puis analysées par le logiciel SPSS 13. Nous avons calculé les fréquences simples et croisé les données deux à deux avec le classeur EXCEL 2007.

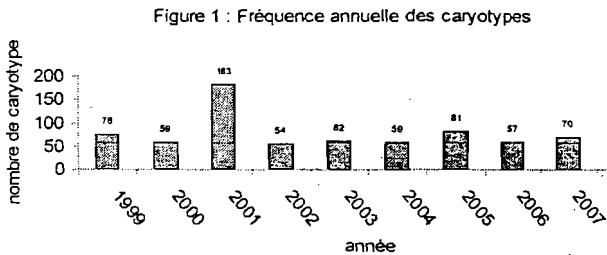
RESULTATS

Aspects épidémiologiques

Fréquence annuelle

Le caryotype représentait 85,40% des examens biologiques effectués entre 1999 et 2008 au LaCyFSS (n= 790/925), incluant la recherche de microdélétion du chromosome Y (n = 20) ; de drépanocytose en anténatal (n = 67) de la tuberculose paucibacillaire (n = 25); de test de paternité (n = 23).

La moyenne des caryotypes était de 77 par an (Fig 1). L'effectif le plus important (23,8%) de caryotypes a été observé en 2001 (n = 183/769).



68,01% des caryotypes (n= 523/769) ont été prescrits au Bénin. Les autres demandes provenaient du Togo (17,82%), de la Côte d'Ivoire (4,16%), du Niger (0,52%), du Congo (0,26%). L'origine n'était inconnue dans 9,23% des cas.

## Répartition des patients selon l'âge et le sexe inscrit

La majorité (54%) des patients était de sexe masculin. On notait une anomalie du développement sexuel dans environ une fois sur dix. Le caryotype était plus souvent demandé chez les enfants (60% des cas) et le plus souvent chez ceux de moins d'un an (31%).

## Motifs des demandes de caryotypes

Les motifs habituels étaient par ordre décroissant (tableau I) : la suspicion de la trisomie 21 (21,46%) ; venaient ensuite les bilans de stérilité (20,42%) et les syndromes malformatifs (14,17%). Les demandes pour avortements spontanés récidivants (3,77%) et pour hémopathies (1,95%) étaient plutôt rares.

Tableau I : Les motifs de demande du caryotype

Motifs	Nbre	%
• Anomalies chromosomiques de nombre (n= 165)		
- Suspicion de trisomie 21	134	17,43
- Suspicion d'aberration chromosomique	20	2,6
- Suspicion de syndrome de Turner	4	0,52
- Suspicion de trisomie 18	3	0,39
- Suspicion de trisomie 13	2	0,26
- Suspicion de syndrome de Klinefelter	2	0,26
• Bilan de stérilité	157	20,42
• Syndrome malformatif	109	14,17
• Retard mental	70	9,1
• Anomalie du développement sexuel	62	8,06
• Cardiopathie congénitale	43	5,59
• Retard de croissance	36	4,68
• Avortement spontané récidivant	29	3,77
• Suspicion de leucémie myéloïde chronique	15	1,95
• Signes d'appel échographique	14	1,82
• Aménorrhée primaire	9	1,17
• Glaucome congénital	4	0,52
• Aménorrhée secondaire non gravidique	4	0,52
• Retard pubertaire	3	0,39
• Age maternel avancé	1	0,13
• Autres	48	6,24
<b>TOTAL</b>	<b>769</b>	<b>100</b>

## Fréquences et résultats des caryotypes

Le caryotype était normal dans 70,61% des cas (n= 543/769) (Tableau II).

Les anomalies chromosomiques étaient soit de nombre, de structure ou les deux associées (Tableau II).

Trois caryotypes sur dix (29,39%) ont révélé des anomalies chromosomiques réparties en anomalies de nombre et de structure (tableau II).

Tableau II: Fréquences et résultats des caryotypes

Résultats des caryotypes	Nbre	%
<b>Caryotypes normaux</b> (n = 543)		
46, XX (n = 226)	226	29,39
46, XY (n = 317)	317	41,22
<b>Anomalies chromosomiques</b> (n = 226)	226	29,39
♦ <b>De nombre</b> (n = 167)		
o Trisomie 21	144	
o Syndrome de Klinefelter	8	
o Syndrome de Turner	6	
o Trisomie 13	5	
o Trisomie 18	4	
♦ <b>De structure</b> (n = 54)		
o <i>Inversion</i>		
46, XX inv9 (p11 q12)	13	1,69
46, XY inv9 (p11 q12)	4	0,52
o <i>Isochromosomie</i>		
46, XX, i (21)	7	0,91
46, XY, i (21)	5	0,65
46, XX, i (X)	2	0,26
o <i>Translocation</i>		
46, XY, t (9; 22) (q34; q11)	7	0,91
46, XX t (X; 15) (q23; q26)	3	0,39
46, XY, t (1; 3)	2	0,26
46, XX, t (4; X) (p q)	1	0,13
o <i>Anneau</i>		
46, XY r (4) (p16 q34)	3	0,39
46, XY r (15)	2	0,26
o <i>Délétion</i>		
46, XX del (11q)	1	0,13
o <i>Autres</i>		
46, XX, 16qh+	3	0,39
46, XY, r (4) (p16q34), dup (p)	1	0,13
♦ <b>De nombre et de structure</b> (n = 5)		
45, XO/46, XX, r(X)	2	0,26
47, XY + 21, inv 9	2	0,26
47, XX + 21, inv 9	1	0,13
<b>TOTAL</b>	<b>769</b>	

Parmi les anomalies de nombre, venaient en tête de liste, la trisomie 21 (Fig. 2) et le syndrome de Klinefelter (Fig. 3) dans respectivement 19,73% et de 1,04% des cas.

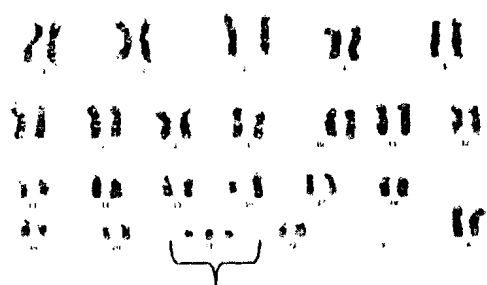


Figure 2: illustration d'une trisomie 21 (le chromosome surnuméraire est indiqué par une accolade)

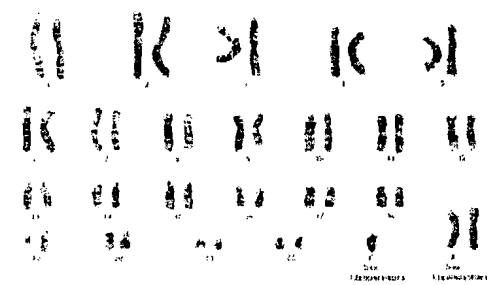


Figure 3: illustration du syndrome de Klinefelter (le chromosome surnuméraire est indiqué par une flèche)

Les anomalies de structure les plus fréquemment rencontrées étaient : l'inversion du chromosome 9, l'isochromosomie des chromosomes 21 et X et les translocations dans respectivement 2,21%, 1,82%, 1,69% des cas.

Dans notre série, l'anneau chromosomique (Fig 4) était plutôt rare (0,65%) des cas.

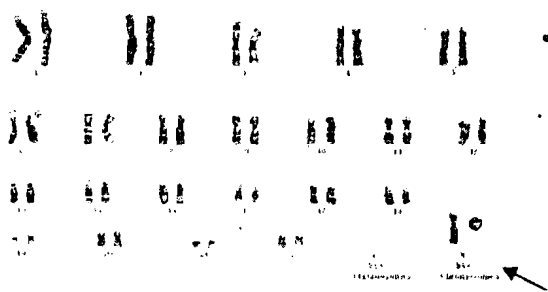


Figure 4: illustration de l'anneau du chromosome sexuel X indiqué par une flèche

La plupart des anomalies chromosomiques étaient homogènes sur les mitoses. Certaines étaient en mosaïque et d'autres associées à des anomalies de structure.

La plupart des anomalies chromosomiques étaient homogènes sur les mitoses. Certaines étaient en mosaïque et d'autres associées à des anomalies de structure.

### Résultats des caryotypes en fonction des principales indications hormis les suspicions d'anomalies chromosomiques

Au total, dans notre série, les 521 principales indications, hormis les suspicions d'anomalies chromosomiques, nous avons recensé

- 157 cas de bilans de stérilités, parmi lesquels, 12,74%, présentaient des anomalies chromosomiques, avec en tête de liste le syndrome de Klinefelter (tableau III).
- 109 cas de syndromes malformatifs, parmi lesquels, la proportion d'anomalies chromosomiques était de 28,44%, avec en tête de liste, la trisomie 21.
- 70 cas de retards mentaux, parmi lesquels 25,71% présentaient des anomalies chromosomiques dominées par la trisomie 21 et l'inversion du chromosome 9.
- 62 cas d'anomalies de développement sexuel parmi lesquels comportaient 17,74% d'anomalies chromosomiques dont les plus fréquentes étaient les trisomies 21,18, et 13), le chromosome 4 en anneau, l'isochromosome 21 et un syndrome de Turner en mosaïque (45, XO / 46, XY).

Tableau III : Résultats des caryotypes en fonction des principales indications hormis les suspicions d'anomalies chromosomiques

Principales indications	Résultats des caryotypes	N	%
Bilans de stérilité (n = 157)	Caryotypes normaux (n = 137)	137	26.29
	Anomalies chromosomiques (n = 20)		
	Trisomie 21	1	0.19
	Syndrome de Klinefelter	8	1.54
	Translocation . 46, X1 (X ; 15) (q23 ; q26)	1	0.19
	Inversion du chromosome 9	7	1.34

	Hétérochromosome : 46, XX, 16qh+	3	0,58
<b>Malformations (n = 109)</b>	Caryotypes normaux (n = 78)	78	14,97
	Anomalies chromosomiques (n = 31)		
	Trisomie 21	21	4,03
	Trisomie 13	2	0,39
	Délétion : 46, XX del (11q)	1	0,19
	Isochromosomie 21	4	0,77
	Translocation 46, XY, t (1; 3)	2	0,38
	Anneau du chromosome 4	1	0,19
<b>Retards mentaux (n = 70)</b>	Caryotypes normaux (n = 52)	52	9,98
	Anomalies chromosomiques (n = 18)		
	Trisomie 21	8	1,54
	Inversion du chromosome 9	6	1,15
	Trisomie 21+ inversion du chromosome 9	3	0,58
	Anneau du chromosome 15	1	0,19
<b>Anomalies de développement sexuel (n = 62)</b>	Caryotypes normaux (n = 51)	51	9,79
	Anomalies chromosomiques (n = 11)		
	Trisomie 21	2	0,38
	Anneau du chromosome 4	2	0,38
	Isochromosomie 21	2	0,38
	Trisomie 18	2	0,38
	Trisomie 13	1	0,19
	45, XO / 46, XY	1	0,19
	Autre: 46, XY, r (4) (p16q34), duo (d)	1	0,19
<b>Cardiopathies congénitales (n = 43)</b>	Caryotypes normaux (n = 24)	24	4,6
	Anomalies chromosomiques (n = 19)		
	Trisomie 21	17	3,26
	Trisomie 18	1	0,19
	Isochromosomie 21	1	0,19
<b>Retards de croissance (n = 36)</b>	Caryotypes normaux (n = 31)	31	5,95
	Anomalies chromosomiques (n = 5)		
	Trisomie 21	4	0,77
	Isochromosomie 21	1	0,19
<b>Avortements spontanés (n = 29)</b>	Caryotypes normaux (n = 27)	27	5,18
	Anomalies chromosomiques (n = 2)		
	Trisomie 21	1	0,19
<b>Suspensions de LMC (n = 15)</b>	Inversion du chromosome 9	1	0,19
	Caryotypes normaux (n = 6)	6	
	Anomalie chromosomique (n = 9)		
	Translocation : 46, XY, t (9; 22) (q34; q11)	9	1,73

- 36 cas de retards de croissance, parmi lesquels 13,89 % présentaient des anomalies chromosomiques, avec en tête de liste, la trisomie 21 libre et homogène.
- 27 cas de récidives d'avortements spontanés, parmi lesquels une trisomie 21 et une inversion du chromosome 9 ont été diagnostiquées.
- 15 cas de suspects de Leucémie Myéloïde Chronique, parmi lesquels 6 étaient associés à une translocation entre les chromosomes 9 et 22 (tableau III).

## Taux de concordance du caryotype

**Tableau IV : Corrélations entre suspicions diagnostiques et résultats**

Motifs	Suspicion		Confirmation		Rapport confirmation et indications
	N	%	N	%	
<b>Anomalies chromosomiques</b>					
- Trisomie 21	134	92,41	85	92,39	63,44
- Trisomie 18	3	2,07	1	1,09	33,33
- Trisomie 13	2	1,38	2	2,17	100
- Syndrome de Turner	4	2,76	3	3,26	75
- Syndrome de Klinefelter	2	1,38	1	1,09	50

Dans 63,45% des cas, les résultats sont compatibles avec les hypothèses diagnostiques (tableau V). Sur 145 suspicions d'anomalies chromosomiques, 92 caryotypes étaient en faveur. Tous les cas de trisomie 13 suspectés ont été confirmés.

## DISCUSSION

### Du point de vue épidémiologique

La moyenne annuelle des caryotypes réalisée était de 77. Cette moyenne reflète l'ampleur des demandes adressées par les praticiens. La provenance multiple des demandes (Bénin, Togo, Côte d'Ivoire, Niger, Congo) démontre que le LaCyFSS représente un instrument d'intégration et de développement des sciences

- 43 cas de cardiopathies congénitales, parmi lesquels 55,81% présentaient des anomalies chromosomiques, avec en tête de liste, la trisomie 21. L'isochromosomie 21 et la trisomie 18 ont été diagnostiquées dans deux cas.

fondamentales, biologiques tant au Bénin que dans la sous région Ouest-Africaine. Cette fréquence n'est peut être pas plus élevée du fait des difficultés d'acheminement des patients ou des prélèvements ou à un défaut d'information, soit au coût de l'examen qui est de vingt mille (20.000) francs CFA.

### Par rapport aux pathologies

Dans notre étude, les 12,74% d'anomalies chromosomiques observés **dans les cas de stérilité** sont supérieurs aux 2,2 % à 10,3% de la littérature [1]. Cette différence serait liée à la taille et au mode de recrutement des patients.

Le caryotype des hommes infertiles peut révéler une inversion dans 1,6% des cas et le syndrome de Klinefelter dans 2,8% des cas [2].

La fréquence de 8,06% d'**anomalies du développement sexuel**, retrouvée dans notre étude est largement supérieure aux 0,54% obtenus au Mali [3] et située entre les 2,5% à 12% en Inde [4].

Cette variation de fréquence serait probablement liée au mode de recrutement des patients. En effet, des auteurs ont recensé au cours des consultations d'endocrinologie 2223 patients parmi lesquels, douze d'entre eux, avaient une anomalie de développement sexuel; dans leur étude, l'échantillonnage était de type systématique [3].

Au Bénin, la découverte d'une anomalie du développement sexuel est généralement source de perturbation psycho-sociale et de détérioration de la qualité de vie des patients et de leur famille. Pour certains auteurs, le fait de savoir que l'enfant n'apparaît pas typiquement comme une fille ou un garçon pousse à la détresse, à la confusion et à l'incertitude [5].

Au Bénin, parmi 42 patients présentant un **retard mental** inexpliqué ou un trouble de développement, 8 étaient porteurs de trisomies 21 libres et 2 cas de trisomies 21 associées à une inversion du chromosome 9 [7]. Dans notre étude, les retards mentaux occupent la troisième place. Les 1,51% de trisomie 21 qui y ont été détectés sont inférieurs aux 10,8 % à 34,01% rapportés dans la littérature [7, 8, 9], les différences

pouvant être dues à la taille et au mode de recrutement de son échantillon.

Dans le retard mental, un cas d'inversion du chromosome 9 a été associé à des désordres psychotiques [10]; une inversion du chromosome 9 était associée à la trisomie 21 [11].

### CONCLUSION

La moyenne annuelle des caryotypes réalisée était de 77. Cette moyenne reflète l'ampleur des demandes adressées par les praticiens. La provenance multiple des demandes (Bénin, Togo, Côte d'Ivoire, Niger, Congo) démontre que le LaCyFSS représentait un instrument d'intégration et de développement des sciences fondamentales, biologiques tant au Bénin que dans la sous région Ouest-Africaine. Son extension se fera grâce à la poursuite de cette collaboration et à l'ouverture à d'autres laboratoires; cela permettra de développer la cytogénétique foetale et l'hybridation in situ en fluorescence.

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- PELLESTORF, SELE B. : Etude cytogénétique du sperme humain. Medecine Sciences 1989 ; 5 : 244-251.
- 2- BOURROUILLOU G, BUJAN L, CAVAS P, COLOMBIES P, MANSAT A, FONTONNIER F. : Place et apports du caryotype dans l'infertilité masculine. Progrès en Urologie 1992; 2: 185-191.
- 3- SIDIBET AT, CISSE I, DIARA AS, BOCOUM IA, DEMBELE M, TRAORE HA. : Les ambiguïtés sexuelles en médecine interne à l'hôpital du Point G de Bamako. Mali Médical 2005; n°1&2: 37-39.
- 4- SRIDHA R, GUMPENY. : Socio Psychological Aspects of Artificial sex change. J. Assoc Physicians India 1999; 47: 1217- 1218.
- 5- FRADER J, ALDERSON P, ASCH A, ASPINALL C, DAVIS D, DREGER A, EDWARDS J. : Health Care Professionals and Intersex Conditions. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 426-428.
- 6- CORA T, DEMIREL S, ACAR A. : Chromosomal abnormalities in mentally retarded Children in the Konya region-Turkey. Genet Couns 2000; 11(1):55-55.

7- GANGBO F, LALEYE A, SILEU N, ADJAGBA M, DARBOUX R, PARMA J, DELNESTE D. : Anomalies chromosomiques chez des patients présentant un retard mental sans cause anatomique évidente. *Bénin médical* 2003 ; 24 :13-16.

8- HOU JW, WARLG TR, CHWANG SM. : Annetiological study of children with intellectual disability in Taiwan. *J. Intellect Disability* 1998; 42: 137-143.

9- ANUPAM K, SURBHI M, JAI RS. : Cytogenetic Profile of Individual with Mental Retardation. *Int J Hum Genet* 2003; 3 (1): 13-16.

10- MIYAOKA T, SENO H, ITOGA M. : A case of small cerebral cyst and pericentric inversion of chromosom 9 that developed schizophrenia like psychosis. *Psychiatry and clinical Neurosciences* 1999; 53(5): 599-602.

11- BLANCO J, EGOZCUE J. : Interchromosomal effect for chromosome 21 in a carrier of structural chromosome reorganization determined by fluorescence in situ hybridation on sperm nuclei. *Human Genetics* 2000; 106 (5): 500- 505.