



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

UNIVERSITE ABBES LAGHROUR – KHENCHELA

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie



Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

Filière : Biologie

Option : Génétique

Thème

**Etude progressive Des Maladies Génétiques Dans
La Région De Khenchela - Tébessa**

Présenté par :

Ghouari Chahrazed

Abderrazek Souria

Encadré par :

Dr Sebihi F.Z

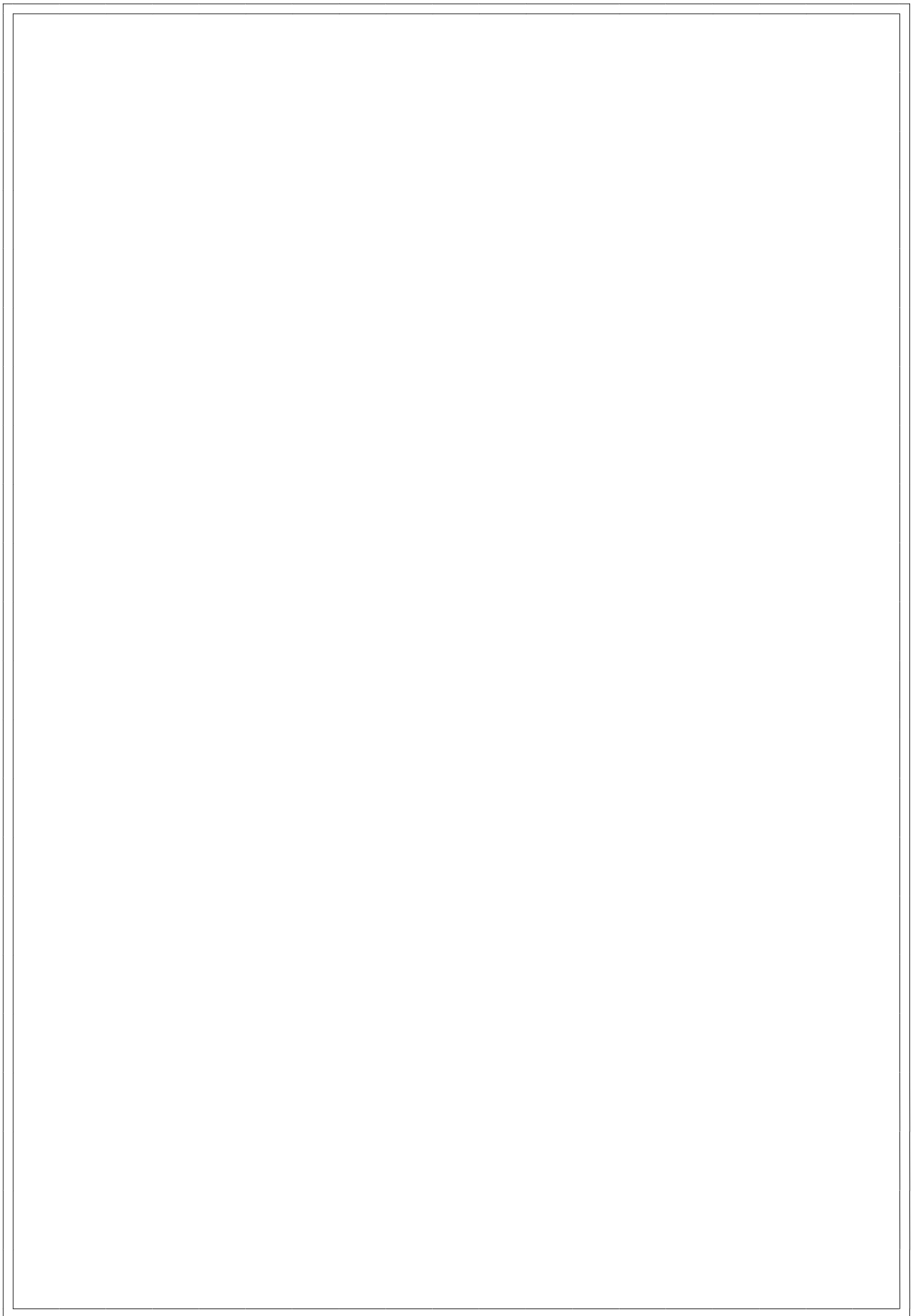
Jury de soutenance :

Présidente : **Mme Benjemana K** Professeur **Université Abbès Laghrouour**

Examinatrice : **Mme Derouiche F** M.C.B **Université Abbès Laghrouour**

Encadreur : **Mme Sebihi F.Z** M.C.B **Université Abbès Laghrouour**

Promotion : 2018/2019





République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

UNIVERSITE ABBES LAGHROUR – KHENCHELA

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie



Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

Filière : Biologie

Option : Biologie Moléculaire et Génie Génétique

Thème

**Recensement Des Maladies Génétiques Dans
La Région De Khenchela - Tébessa**

Présenté par :

Ghouari Chahrazed

Abderrazek Souria

Encadré par :

Dr Sebihi F.Z

Jury de soutenance :

Présidente : **Mme Benjemana K** Professeur **Université Abbès Laghrou**

Examinatrice : **Mme Derouiche F** **M.C.B** **Université Abbès Laghrou**

Encadreur : **Mme Sebihi F.Z** **M.C.B** **Université Abbès Laghrou**

Promotion : Juin 2018

INTRODUCTION

La recherche est une composante importante de la génétique médicale .il ny a actuellement pas suffisamment de données disponibles concernant l'épidémiologie des maladies génétiques, la demande de services génétiques et la qualité, l'utilisation et les résultats de ces services dans les pays en développement. Des systèmes de surveillance efficaces (registres et bases de données) et un investissement continu dans la recherche génétique sont essentiels pour le succès des interventions de santé publique, en particulier là où il y a peu de ressources

Aujourd'hui on connaît environ 6000 maladies génétiques dans le monde . Certaines détruisent les muscles, comme la myopathie. d'autres empêchent de respirer , comme la mucoviscidose.(1).

Chez L'homme, l'interaction des gènes les uns avec les autres et avec des facteurs environnementaux est sous-jacente à bien des aspects de la maladie. Les maladies génétiques sont habituellement regroupées en maladies mono génique d'une part (hémoglobinopathies et hémophilie....) et maladies chromosomique de l'autre (trisomie 21, entre autres) (2) .

Une maladie est considérée comme rare lorsqu'elle touche moins 1 personne sur 2000 dans une population. L'Algérie compte entre 2 millions et 2.5 millions de personnes souffrant de maladies rares et il convient de noter que 75% de ces maladies affectent les enfants (3).

Du fait de leur rareté, ces maladies sont oubliées de la médecine et même la recherche. Aucune statistique fiable à propos de ces maladies ne peut être donnée puisque aucune étude réalisée.

C'est dans ce sens que s'inscrit notre travail qui porte sur l'étude progressive des maladies génétique (chromosomique/mono génique) les plus répandues dans une population de la région de l'est Algérien, Khenchela et Tébessa.

Nous prendrons en considération les anomalies mono géniques.

L'objectif primordial de cette recherche consiste à la détermination des maladies ainsi que la connaissance de leur déterminisme génétique, il peut s'agir de maladies héréditaire, génétique ou encore de maladies peu ou pas connues.

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier Allah le tout puissant et miséricordieux, qui nous a Donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

J'adresse mes plus sincères remerciements à Notre encadreur

Mme FZ. Sebifi

Pour avoir encadrée et dirigée ce travail avec la plus grande rigueur scientifique. Sa compétence et la qualité de ses conseils, le soutien et ses aides durant toute la période du travail.

Nous tenons également à remercier les membres du jury,

Mme K, Bendjemana

Mme F. Darouiche

d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Nous tenons également à exprimer nos remerciements aux enseignants,

Nous tenons à remercier particulièrement toute ma famille pour son soutien moral pendant toutes nos années d'études.

Enfin, on remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Un grand merci à tous les enseignants de la spécialité Génétique pour leurs qualités scientifiques et pédagogiques.

Chahrazed - Souria

RESUME

Le présent travail que nous avons réalisé souligne la gravité des maladies génétique et faire le recensement des maladies génétiques dans la région du Khenchela et Tébessa, et la connaissance des maladies le plus fréquente, et la recherche sur les causes qui ont contribué à l'apparition de ces maladie.

Processus de recensement a montré que les maladies génétique les plus courantes sont les maladies du sang , Hémophilie c'est le plus élevé (30 %);beta thalassémie (23%);trisomie 21(25%); drépanocytose (7%); xéroderms pigmentusm (5%) la dystrophie musculaire facio-scapuli-humérale (4%); maladie Wilson (3%) ; maladies Friedrich (2%); maladies willbrand (1%).

L'incidence élevée des maladies du sang est due au taux élevé de consanguinité dans la région Khenchela et Tébessa, il peut également y avoir d'autres facteurs associés à l'apparition des maladies génétique.

Mots clés: maladies génétique ; consanguinité; recensement.

ABSTRACT

This work that we to realize underlines the genetic gravity of the diseases and to make census of genetic diseases in the area kenchela and tebessa and knowledge of the diseases most frequent and research on the causes which contributed to the appearance of these diseases.

Process of census showed that the most current genetic diseases are the blood diseases;hemophiliac(30%); beta thalassemia(23%); sickle cell(5%); trisomy21(25%);muscular dystrophy facio humeral(4%) ;xeroderma pigmentosum(7%);wilson diseases(3%);willbrand diseases(1%)

The high incidence of the blood diseases is owing to the blood diseases is owing to the high rate of consanguinity in the area kenchela and tebessa ,it can also have other factors associated with the genetic appearance of the diseases.

Keywords: genetic diseases, consanguinity, census.

ملخص

من خلال هذه الدراسة اردنا تسليط الضوء على خطورة الأمراض الوراثية الموجودة في كل من ولايتي خنشلة و تبسة ، و ذلك بإحصاء الأمراض الوراثية في كل من هاتين المنطقتين ومعرفة الامراض الأكثر انتشارا فيها ، وكذلك البحث في الأسباب التي ساهمت في ظهور هذه الأمراض .

النتائج المتحصل عليها أظهرت أن امراض الدم هي الأكثر انتشارا ، بحيث :

- نرف الدم الوراثي (الهيموفيليا) بأعلى نسبة (30%) ،
- بيتا الثلاسيميا (23%) ،
- متلازمة داون (25%) ،
- فقر الدم المنجلي (7%) ،
- مرض جفاف الجلد المصطبغ أو مرض أطفال القمر (5%) ،
- ضمور عضلي قلبي-عضلي (4%) ،
- مرض ويلسون أو التَّنكس الكبدي (3%) ،
- أمراض فريديريش (2%) ،
- أمراض ويل براند (1%).

ويرجع ارتفاع معدل الإصابة بأمراض الدم إلى ارتفاع نسبة زواج الاقارب في كل من منطقة خنشلة و تبسة ، كما يرجح ان يكون هذا الارتفاع مرتبط بأسباب اخرى.

الكلمات المفتاحية : امراض وراثية ، زواج الاقارب ، الاحصاء.

ABSTRACT

Progressive study of genetic diseases in tebessa and khenchela region

This work that we to realize underlines the genetic gravity of the diseases and to make census of genetic diseases in the area khenchela and tebessa and knowledge of the diseases most frequent and research on the causes which contributed to the appearance of these diseases.

process of census showed that the most current genetic diseases are the blood diseases; hemophiliac (30%); beta thalassemia (23%); sickle cell (25%); trisomiy 21 (25%); muscular dystrophy facio humeral 4%; xeroderma pigmentosum (7%); wilson diseases (3%); willbrand diseases (1%)

the high incidence of the blood diseases is owing to the blood diseases is owing to the high rate of consanguinity in the area khenchela and tebessa ,it can also have other factors associated with the genetic appearance of the diseases

keywords : genetic , consanguinity, progressive study

ملخص

دراسة متعمقة لأمراض الوراثة في منطقة تبسه و خنشلة

إن العمل الذي قمنا به يسلط الضوء على خطورة الأمراض الجينية والقيام بعملية تعداد لهذه الأمراض في سكان منطقة خنشلة و تبسه و معرفة الأمراض الأكثر انتشارا و البحث على الأسباب التي ساهمت في ظهور هذه الأمراض .

الدراسة المعمقة أظهرت أن الأمراض الجينية الأكثر انتشارا فيها ة وكذلك البحث في الاسباب التي ساهمت في ظهور هذه الامراض.

النتائج التحصل عليها اظهرت :

يحتل مرض ايموفيلي اعلي نسبة 30% ويليه مرض بينا تلامي نسبة 23% و دريبانوسيتوز بنسبة 7% و التريزومي بنسبة 25% و الضمور العضلي المفرد الكبدي 4% و مرض جفاف الجلد المصطبغ 5% و مرض ويل براند 1%

و يعود سبب ارتفاع نسبة أمراض الدم إلي ارتفاع نسبة زواج الأقارب في المنطقة . كما توجد عوامل أخرى مرتبطة بظهور الأمراض الجينية .

الكلمات المفتاحية : امراض وراثية , زواج الاقارب دراسة معمقة

Dédicace

Je remercie Dieu tout puissant qui m'a donné la force et le courage pour arriver au terme de ce travail.

Je dédie ce modeste travail à :

A mes Grands Parents

A Mes Très Chers Parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé bonheur et longue vie.

A mes très chers frères

Je voudrais à travers ce travail ; vous exprimer l'amour que je vous porte. Je vous souhaite un très bel avenir ; aussi grand que votre gentillesse ; aussi beau que votre pureté d'âme.

A mes oncles et tantes ; A mes cousins et cousines

Que ce travail soit le témoin de mon amour et mon estime pour vous.

Puisse dieu vous préserver santé et bonheur.

A mes très chères amies Nihad, Mitou, Hasna, Imen, Sara et Yasmine

Vous êtes mes amies les plus proches et les plus fidèles.

je vous souhaite tout le bonheur dans votre vie conjugale et professionnelle.

Et de réaliser tout vos rêves .

A tous Mes Amies : Saida, Nadjet, Sara, Safia, Lamia ,Houda

,Amina, HAdjira ,Namoussa .Noussa.Warda

Merci pour votre amour votre amitié .je n'oublierai jamais les moments agréables qu'on a vécus ensemble et je vous souhaite beaucoup de bonheur dans votre vie future en espérant de tout mon cœur que notre amitié durera toute la vie .A vous tous ,je souhaite un avenir plein de joie, de bonheur et de succès .

Merci pour votre gentillesse, votre soutien, votre serviabilité et votre présence.

*Un Spécial remerciement a monsieur **Belluna Mohamed** merci pour tout les belles choses que tu fait pour moi.*

A toute la promotion de la Biologie Moléculaire et la Génie Génétique

2018 /2019.

A tous les enseignants qui ont contribué à ma formation

Tous ceux qui utilisent la science pour le bonheur.

Je dédie ce mémoire

Ghouari Chahrazed

Dédicace

À l'aide de dieu tout puissant, nous pu réaliser ce modeste travail que je dédie :

À ma très chère et douce Mère ; à mon très cher Père

Aucun mot, aucune dédicace ne peut exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être.

Je t'aime Papa ; je t'aime Maman et sachez que je vous reconnaisant.

À mes très chères soeurs «Asema et Kawela »,

À mes très chers frères «Mohamed et Zaid »,

À toutes ma chère famille,

À tous ceux qui m'aiment,

À tous ceux que j'aime,

À tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin,

À tous ceux qui utilisent la science pour le bonheur,

Je dédie ce mémoire.

Abberrazak Souria

Liste des Matières

Remerciement

Résumé

Dédicace

Liste des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction 01

Partie I : Partie Bibliographique

I. Les anomalies chromosomiques

II. Les Maladies Mono Géniques

II.1. Critères d'une maladie autosomique dominante 03

II.2. Critères d'une maladie autosomique récessif 03

II.3. Critères d'une maladie dominante liée à l'X..... 04

II.4. Critères d'une maladie récessif liée à l'X 04

II.5.définition de méiose 05

II.5.1. Non- disjonction de la première division méiotique 05

II.5.2. Non-disjonction de la deuxième division méiotique 06

III. Hémophilie

III.1. Les différentes formes de la maladie 06

a. L'hémophilie A 06

b. L'hémophilie B 06

III.2. Les causes de l'hémophilie 06

III.3. Les manifestations 07

III.4. Les types de l'hémophilie 08

III.4.1. Hémophilie légère 08

III.4.2. Hémophilie moyenne	09
III.4.3. Hémophilie aiguë	09
IV. La Thalassémie	
IV.1. Beta thalassémie	11
IV.2. Les bases moléculaires des syndromes beta-thalassémie	11
IV.2.1. Les mutations ponctuelles	11
a. Mutation β^0 Thalassémique	12
b. Mutation β^+ Thalassémique	12
IV.2.2. Les larges délétions β Thalassémique	12
a. Délétions emportant le gène HBB	12
b. Délétions emportant la région régulatrice	12
IV.3. Classification des β Thalassémies.....	13
IV.4. Les manifestations	14
IV.4.1. Beta thalassémie en majeure	14
IV.4.2. Beta thalassémie intermédiaire	14
IV.4.3. Thalassémie mineure	14
V. Drépanocytose	
V.1. Causes de la maladie	15
V.2. Bases moléculaires des drépanocytoses	16
a. Drépanocytose : mutation β^S	16
b. Hémoglobine C : mutation β^C	16
c. Hémoglobine E : mutation β^E	16
V.3. Mutation	16
V.4. Les Manifestations	17
VI. La Trisomie	
VI.1. La trisomie 21 libre et homogène	17
VI.2. La Trisomie 21 par translocation	18
VI.3. Le Caryotype.....	18

VI.4. Les Manifestations	20
a. Cardiaques	20
b. Digestives	20
VII. La Dystrophie Musculaire facio-scapulo-humérale (FSH)	
VII.1. Localisation et identification du gène	21
VII.2. Manifestations de la myopathie facio-scapulo-humérale	21
VIII. Xeroderma Pigmentosum	
VIII.1. Causes de la maladie	23
VIII.2. Les Manifestations	24
VIII.2.1. Manifestations cutanées et cancers	24
VIII.2.2. Manifestations Oculaire	25
VIII.2.3. Déficience immunitaire	25
IX. Maladie de Wilson	
IX.1. Les causes génétiques	26
IX.2. Les Manifestations de la maladie de Wilson	26
X. Ataxie Friedrich	28
X.1. Les Causes de la maladie	28
X.2. Les Mutations	28
X.3. Mode de transmission.....	28
X.4. Les Manifestations.....	29
XI. Maladie de Willebrand	
XI.1. Les Causes.....	30
XI.2. Rappels sur l'hémostase.....	30
XI.3. Rôle du facteur Willebrand (FvW)	30

XI.4. Les différents types et les manifestations de la maladie	32
--	----

Partie II : Partie Pratique

I. Matériel et Méthodes	33
II. Résultats	34
III. Discussion	35
Conclusion	38
Liste des références	

Liste des Abréviations

- **%** : Pourcent
- **AA** : Acide Aminé
- **AD** : Autosomique Dominante
- **ADN** : Acide Désoxyribo Nucléique
- **AR** : Autosomique Récessif
- **ARNm** : Acide Ribo Nucléique messenger
- **CIA** : Communication Inter Auriculaire
- **CIV** : Communication Inter Ventriculaire
- **DIX** : Dominante Liée à l'**X**
- **FIX** : Facteur de coagulation **IX**(neuf) de l'hémophilieB
- **FVIII** : Facteur de coagulation **VIII** (huit) de l'hémophilieA
- **FSH** : Facteur anti hémophilique
- **FSH** : Dystrophie Musculaire Facio-Scapulo-Humérale
- **GR** : Globule Rouge
- **Hb** : Hémoglobine
- **HBB** : Hémoglobine Béta
- **HBF** : Hémoglobine Fœtale
- **HBS** : Hémoglobine S
- **KDa** : Kilo Dalton
- **MW** : Maladie de Wilson
- **MWd** : Maladie de Willebrand
- **NMD** : Non-sense Mediated Decay
- **RFDA** : Ataxie Friedreich
- **RIX** : Récessif Liée à l'**X**
- **T21** : Trisomie 21

- **UV** : **Ultra Violet**
- **VWF** : **Facteur Von Willebrand**
- **XP** : **Xeroderma Pigmentosum**

Liste des Tableaux

• Tableau 01 : Les signes d'hémophilie	08
• Tableau 02 : Comparaison de l'hémophilie légère, modérée et grave	10
• Tableau 03 : Les différentes classes de β -thalassémies	13
• Tableau 04 : Caractéristiques des différents groupes de xeroderma pigmentosum	24
• Tableau 05: Principales manifestations de la Maladie de Wilson	27
• Tableau 06: classification, physiopathologie, mode de transmission et fréquence de la maladie de willebrand.....	32
• Tableau 07: Le nombre des maladies génétiques dans les deux régions (Khenchela et Tebessa).....	34

Liste des Figures

• Figure 01 :	Arbre généalogique d'une maladie autosomique dominante.....	03
• Figure 02 :	Arbre généalogique d'une maladie autosomique récessif.....	03
• Figure 03 :	Arbre généalogique d'une maladie Récessif liée à l'X.....	04
• Figure 04 :	(A) Méiose normale. (B, C, D) Différents mécanismes de formation des aneuploïdies lors de la méiose.....	05
• Figure 05 :	Coagulation chez un hémophile	06
• Figure 06 :	La transmission de l'hémophilie d'une famille.....	06
• Figure 07:	Localisations dangereuses des hématomes	07
• Figure 08 :	Saignement intra-articulaire.....	07
• Figure 09 :	Arbre généalogique d'une famille dont les deux parents sont porteurs d'une mutation.....	11
• Figure 10 :	Mutations responsables de beta-thalassémie.....	13
• Figure 11 :	Globules rouges normaux, en forme de disques biconcaves.....	15
• Figure 12 :	Chez la personne drépanocytaire, les globules rouges prennent la forme allongée d'une faucille.....	17
• Figure 13 :	La drépanocytose au niveau du génotype.....	17
• Figure 14 :	La drépanocytose au phénotype moléculaire.....	18
• Figure 15 :	Fille trisomique (Tessnim B).....	20
• Figure 16 :	Présente un caryotype normal.....	20
• Figure 17 :	Présente le caryotype d'un enfant atteint de trisomie21.....	21
• Figure 18 :	La transmission autosomique dominante.....	22
• Figure 19 :	Contraction de la région D4Z4.....	23
• Figure 20 :	Principaux muscles atteints dans la dystrophie FSH.....	25
• Figure 21 :	Patiente suivi au niveau du « Bougarra Boularese » de Tébessa présente XP....	26
• Figure 22 :	Lésion de type kératose solaire	28
• Figure 23 :	Emplacement du gène muté sur le chromosome	29

• Figure 24 :	La répétition de triplet GAA dans l'intron1 du gène FXN	29
• Figure 25:	Effet de la FDAR sur le corps	30
• Figure 26:	Représentation schématique de la sécrétion plasmatique de facteur Von willebrand (FvW)et de la formation des multimères.....	30
• Figure 27 :	Pourcentage des maladies	34

I. Les anomalies chromosomiques

Les anomalies chromosomiques peuvent être présentes dès la naissance, on dit qu'elles sont constitutionnelles. Lorsque les anomalies sont le résultat d'un mécanisme tumoral, elles sont présentes uniquement au niveau des cellules tumorales, et ces anomalies sont dites acquises. Les anomalies chromosomiques sont la conséquence d'un accident survenu soit au cours de la méiose, soit au cours d'une mitose. Elles peuvent impliquer un ou plusieurs chromosomes. Les anomalies chromosomiques sont dites homogènes, quand toutes les cellules examinées portent l'anomalie, et en mosaïque, quand une fraction seulement des cellules est anormale. Les anomalies chromosomiques concernent soit le nombre de chromosomes présents dans les cellules, soit la structure du chromosome. Les anomalies de nombre résultent le plus généralement d'une non-disjonction chromosomique. Les anomalies de structure impliquent une ou plusieurs cassures chromosomiques suivies d'un recollement anormal. Elles peuvent affecter un, deux voir plusieurs chromosomes. Elles peuvent être équilibrées ou non équilibrées (4).

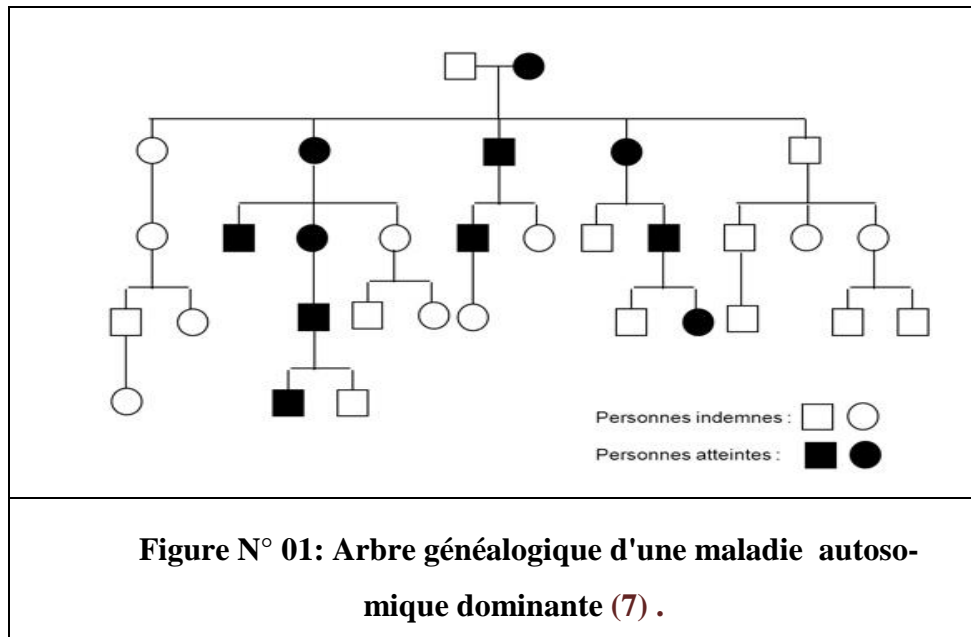
II. Les maladies mono géniques

L'hérédité mono factorielle s'intéresse aux caractères déterminés par la présence d'un allèle spécifique dans un locus donné sur un seul ou sur une paire de chromosomes. Le mode de transmission d'un caractère mono génique dépend de deux facteurs essentiels :

- La localisation du locus sur un autosome ou sur un chromosome sexuel,
- La force d'expression du gène : il peut être DOMINANT ou RECESSIF (5).

II. 1. Critères D'une Maladie Autosomique Dominante

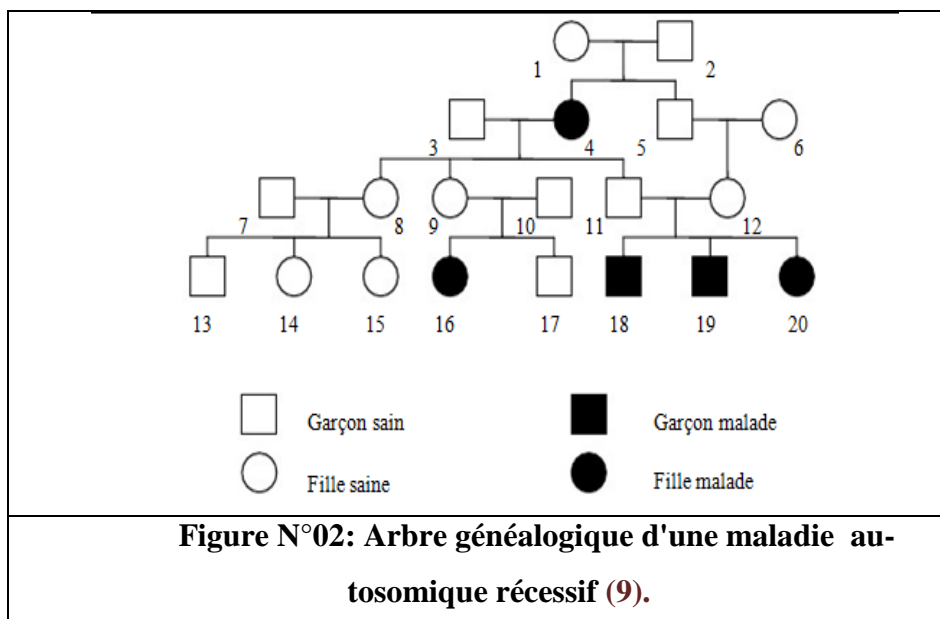
- Les deux sexes, garçons ou filles sont touchés de façon égale,
- Les sujets malades naissent d'un parent malade (transmission verticale d'une génération à une autre),
 - Dans la descendance des sujets malades, en moyenne, un enfant sur deux est malade,
 - Les sujets malades naissent en général d'un mariage entre un homozygote normal **AA** (**A: dominant**) et un hétérozygote malade **Aa** (**A: dominant ; a : récessif**)
 - Les sujets sains sont homozygotes **AA** (**A: dominant**) pour l'allèle normal et leurs enfants sont Normaux (6).



II. 2. Critères D'une Maladie Autosomique Récessif

Les caractères de la maladie ne se manifestent que chez les individus homozygotes,

- Il y a une équirépartition entre les deux sexes,
- Les deux parents peuvent être sains mais vecteurs (phénotype normal mais génotype avec mutation),
- L'apparition de la tare n'est pas systématique à chaque génération,
- La fréquence est augmentée dans les familles avec les mariages consanguins (car on augmente la présence de cette allèle atteinte)
- La ségrégation attendue des génotypes suit le rapport 1-2-1 : 25% homozygote sain, 50% hétérozygote et 25% homozygote atteint (8).



II. 3. Critères D'une Maladie Dominante liée à l'X

Les deux sexes peuvent être touchés par la maladie

- En général, les filles hétérozygotes sont moins sévèrement malades que les garçons,
- Les femmes atteintes peuvent transmettre leur maladie aux enfants des deux sexes avec un risque de 1/2,
- Dans la descendance d'un homme atteint, toutes les filles reçoivent le gène muté ; en revanche, il n'y a jamais de garçon atteint (pas de transmission père-fils),
- Comme pour l'hérédité AD, la pénétrance peut être incomplète et l'expressivité peut varier (4).

II. 4. Critères d'une Maladies Récessif liée à l'X :

- Transmise par la mère,
- Seuls les garçons sont atteints (sauf exception), les filles sont la plupart du temps vectrices,
- En générale les parents sont sains,
- Dans la fratrie d'une femme qui donne un enfant mâle atteint, il y a d'autres cas,
- Lorsqu'elle est typique, l'hérédité liée à l'X est facile à reconnaître : Les hommes atteints apparaissent dans des générations consécutives, mais toujours par les lignées maternelles,
- La transmission père-fils d'un caractère lié à l'X est impossible puisqu'un fils hérite du chromosome Y de son père.

Inactivation de l'X peut conduire à expression de la maladie chez certaines femmes hétérozygotes (10).

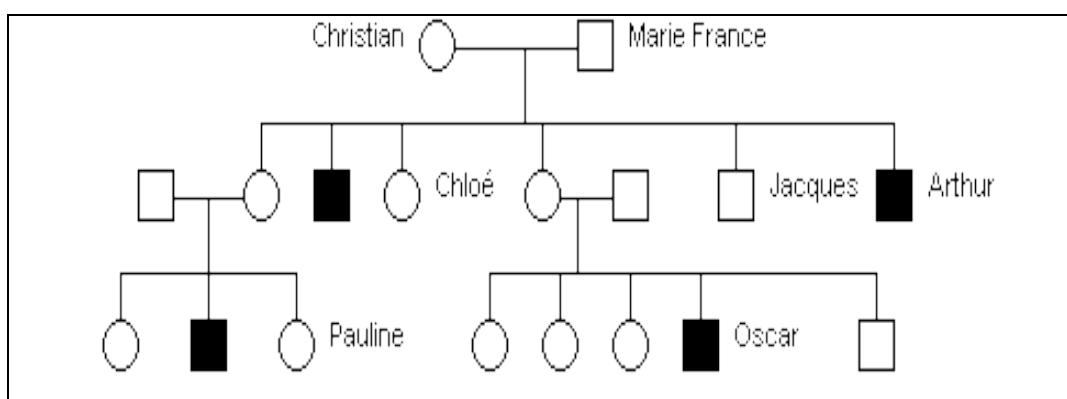


Figure N°03 : Arbre généalogique d'une maladie Récessif liée à l'X (11)

II. 5. Définition de méiose

La méiose est une division qui intéresse les cellules germinales, spermatozoïdes et ovocytes. C'est le mécanisme par lequel une cellule diploïde produit, par deux divisions successives, quatre cellules haploïde. La première division dite réductionnelle, réduit de moitié le nombre de chromosomes présents dans la cellule initiale. La seconde division intéressant chacune des deux cellules filles haploïdes, elle est dite équationnelle (12).

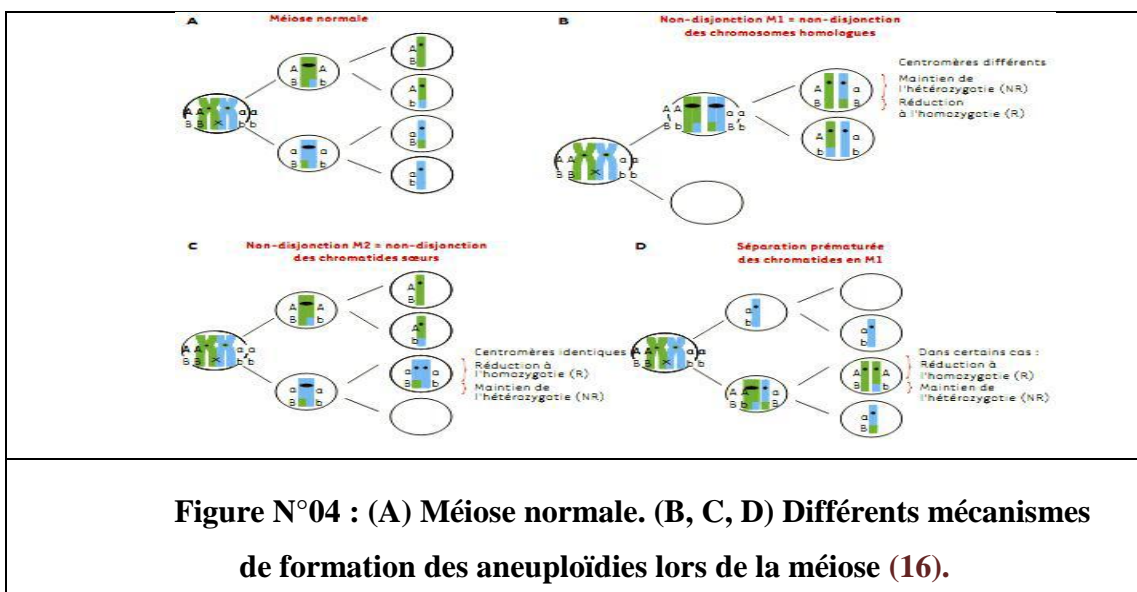
II. 5. 1. Non-disjonction de la première division méiotique

Dans le cas d'une non-disjonction de la première division méiotique, les deux chromosomes homologues de la même paire chromosomique vont migrer vers le même pôle cellulaire, aboutissant à la formation de gamètes possédant deux ou aucun chromosome de cette paire (chromosome 21), les gamètes portent donc 24 ou 22 chromosomes (13,14).

Après fécondation par un gamète normal (portant 23 chromosomes), il y'a formation d'un zygote aneuploïde à 47 chromosomes ou à 45 chromosomes, cette dernière situation est létale le plus souvent (figure B) (15).

II. 5. 2. Non-disjonction de la deuxième division méiotique

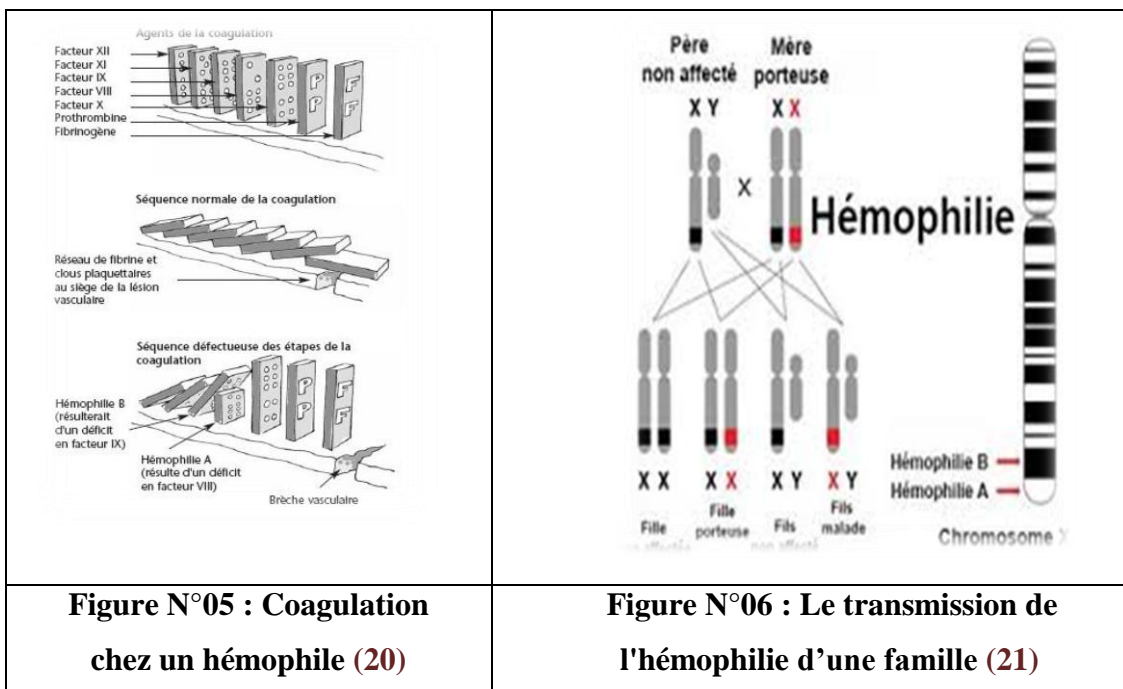
Dans le cas d'une non-disjonction de la deuxième division méiotique, les deux chromatides sœurs du même chromosome vont migrer vers le même pôle cellulaire. Les gamètes formés possèdent soit un, deux ou aucun chromosome. Après fécondation par un gamète normal, les cellules seront trisomiques (47 chromosomes), disomiques (46 chromosomes) ou monosomiques (45 chromosomes) (figure .C) (12).



III. L'hémophilie

L'hémophilie est une affection hémorragique constitutionnelle due à une carence en facteur anti hémophilique (FSH) VIII (hémophilie A) ou IX (hémophilie B)(17).

- Le facteur VIII qui joue le rôle essentiel de cofacteur du FIX dans la voie intrinsèque de la coagulation est défaillant,
 - Notons que la voie exogène est la principale lors d'une hémorragie mais que nous n'avons toujours pas résolu pourquoi chez un hémophile, le déficit en FIX (hémophilie B) ou FVIII n'est pas compensé par la voie extrinsèque (18).
- La maladie présente une hérédité liée au chromosome X. il ya des cas rare qui touche les filles (19).



III. 1. Les différentes formes de la maladie

a. L'hémophilie A : également connue sous le terme *hémophilie classique* parce qu'elle est la plus fréquente. Dans cette maladie, le facteur de coagulation VIII (huit) est absent ou diminué en quantité (22).

b. L'hémophilie B : également appelée *maladie de Christmas*. Dans cette maladie, le facteur de coagulation IX (neuf) est absent ou diminué en quantité (22).

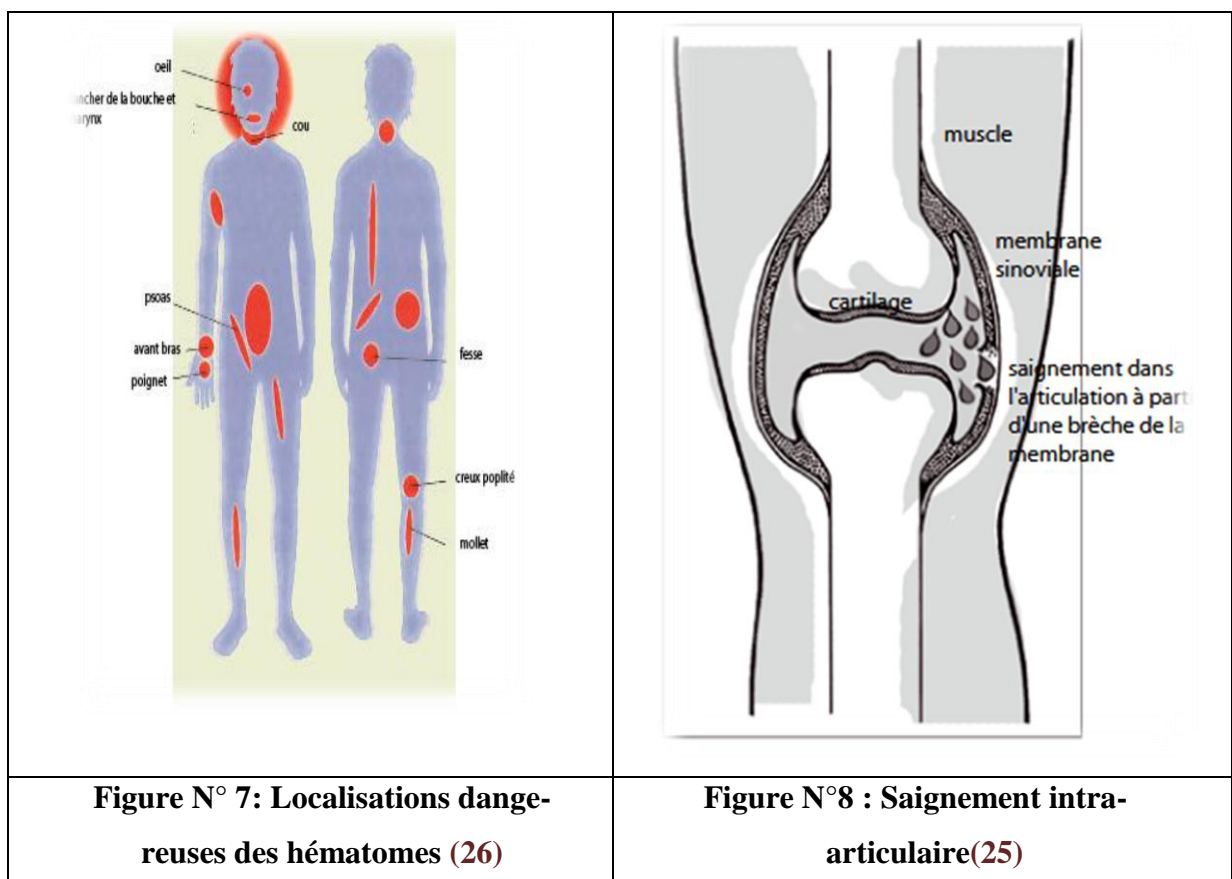
III. 2. Les causes de l'hémophilie

Les lésions moléculaires à l'origine de l'hémophilie sont très diverses :

- évènements modifiant de façon très importante la structure du gène : il s'agit dans la majorité des cas de délétions partielles ou totales du gène, et quelques fois d'insertions,
- réarrangement du gène brut (inversion unique),
- mutations non-sens (phénotype sévère) et mutations faux-sens (intensité du déficit plus variable et probabilité de développer un inhibiteur moins importante). (23-24).

III. 3. Les symptômes

L'hémophilie peut se manifester pour la première fois dès l'âge de 3 à 6 mois, ou plus tard, lorsque l'enfant commence à se déplacer à quatre pattes. Des bleus (ecchymoses) apparaissent au niveau des jambes, des genoux... Ces bleus sont sans gravité car ils sont superficiels. Plus tard, à partir de l'acquisition de la marche et la vie durant, d'autres saignements se manifestent au niveau des muscles (hématome) et des articulations (hémarthrose). Ils peuvent être très douloureux (25).



Si elles ne sont pas rapidement prises en charge, les hémorragies internes graves peuvent être mortelles. C'est pourquoi il est important de reconnaître les symptômes des saignements pouvant être graves :

Tableau N°01: Les signes d'hémophilie

<p>Signes d'hémorragie cérébrale</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête persistants ou s'intensifiant, • Vomissements répétés, • Somnolence ou comportement inhabituel, • Faiblesse ou maladresse subite d'un bras ou d'une jambe, • Raideur du cou ou douleur à la mobilisation du cou, • Vision double, • Strabisme (yeux qui louchent), • Perte d'équilibre à la marche ou manque de coordination, • Convulsions ou contractions spasmodiques des membres.
<p>Saignements qui pourraient</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Obstruer les voies respiratoires : dans la région du cou, • La gorge ou sur la langue ; des difficultés respiratoires sans cause apparente.
<p>Saignements musculaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Peuvent comprimer des nerfs et des vaisseaux importants.
<p>Saignements dans les articulations</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Surtout aux genoux, aux chevilles et aux coudes (Figure7), • D'autres articulations sont moins fréquemment compromises, comme la hanche ou l'épaule, • Le premier signe est une sensation de compression relativement indolore au niveau de l'articulation.

Pourquoi une personne atteinte d'hémophilie saigne-t-elle parfois plus longtemps que les autres ?

Chez l'hémophile, un facteur de coagulation est absent ou insuffisant. Le sang a donc de la difficulté à former un caillot. C'est pourquoi le saignement dure plus longtemps que la normale, mais il n'est pas plus abondant. Comme il y a beaucoup de facteurs de coagulation dans le plasma, on les désigne par un chiffre romain (ex. : VII, VIII, IX, etc.)(27).

III. 4. Les types de l'hémophilie

Il y a deux types d'hémophilie A et B, dans les deux cas l'hémophilie peut être légère, moyenne ou aiguë, selon la quantité de facteur de coagulation qui manque dans le sang (27).

III. 4. 1. Hémophilie légère

- 5 % - 30 % de l'activité normale du facteur de coagulation
- Saignement parfois prolongé lors d'une chirurgie ou d'une blessure grave
- Aucun problème de saignement = possible
- Saignements peu fréquents
- Aucun saignement à moins d'une blessure (27).

III. 4. 2. Hémophilie moyenne

- 1 % - 5 % de l'activité normale du facteur de coagulation,
- Saignement parfois prolongé lors d'une chirurgie, d'une blessure grave ou de soins dentaires,
- Saignement possible environ une fois par mois,
- Saignement sans cause apparente = rare (27).

III. 4. 3. Hémophilie aiguë

- Moins de 1 % de l'activité normale du facteur de coagulation,
- Saignements fréquents dans les muscles ou les articulations,
- Saignement possible une ou deux fois par semaine,
- Saignements sans cause apparente (27).

Tableau N° 02 : Comparaison de l'hémophilie légère, modérée et grave(22).

Classification de l'hémophilie	Types les plus courants de saignements	Causes habituelles des saignements	Fréquences des saignements (en l'absence de prophylaxie)
Légère	<ul style="list-style-type: none"> • Saignement des muqueuses (des tissus ou membranes humides, comme la bouche, le nez, etc) • Saignement interne 	<ul style="list-style-type: none"> • Blessures sportives graves , • Traumatismes graves, • Extractions dentaires, • Chirurgie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Assez rare.
Modérée	<ul style="list-style-type: none"> • Tout ce qui précède en plus de saignements .. • Articulaires • Musculaires • Tissulaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Tout ce qui précède, en plus de ... • Blessures sportives mineures, • Saignements sans cause apparente/connue (surtout si les taux de facteur sont inférieurs 2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Valable, selon les individus et les taux de facteurs.
Grave	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les types 	<ul style="list-style-type: none"> • Tout ce qui précède, en plus de ... • Saignements sans cause apparente/connue • Torsions ou chocs mineurs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Plusieurs épisodes chaque mois.

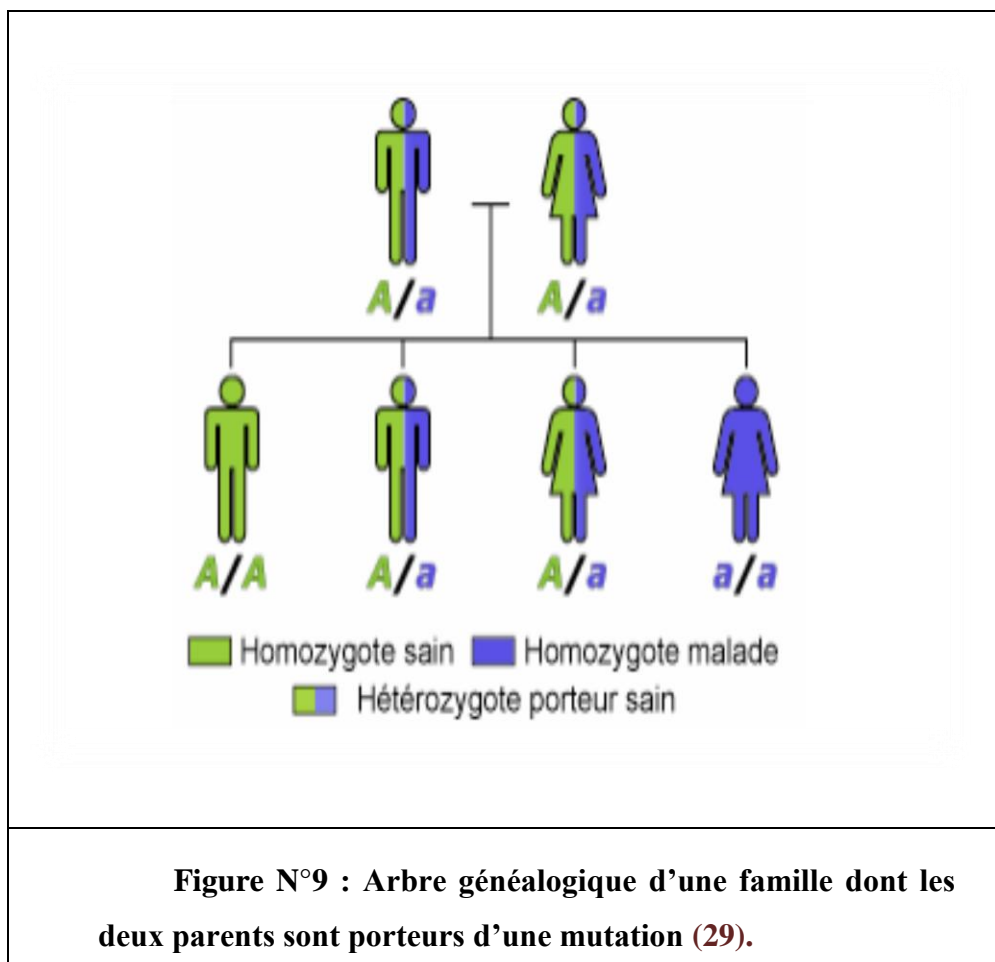
IV. La Thalassémie

Le terme thalassémie provient du grec (Thalassa : qui désigne la mer méditerranéenne, en référence à la distribution géographique historique de la maladie et hémia : sang). Elle est considérée comme une anémie infantile héréditaire, à transmission autosomique récessive. Elle est caractérisée par la réduction ou l'absence de synthèse d'une ou de plusieurs chaînes de globines constituant l'hémoglobine. En fonction du type de chaîne mutée (chaîne α ou β), on distingue l'alpha thalassémie et la bêta thalassémie (28).

IV. 1. Beta Thalassémie

La bêta-thalassémie est une maladie génétique de l'hémoglobine, substance contenue dans les globules rouges du sang qui permet de transporter l'oxygène à travers le corps. Causée par des mutations des gènes codant pour la globine beta. (29)

- Mode de transmission est une maladie génétique à transmission autosomique récessive (30).



IV. 2. Les bases moléculaires des syndromes beta-thalassémie

IV. 2. 1. Les mutations ponctuelles

a. Mutations β^0 thalassémiques

Ce sont des mutations qui touchent principalement, soit le codon d'initiation qui conduisent à l'abolition complète de l'étape de transcription, ou les sites d'épissage dont la conséquence est l'inhibition totale de l'épissage du pré-ARNm β -globine.

D'autres mutations donnent également naissance à des allèles β^0 thalassémiques, telle que les mutations non sens et les délétions/insertions courtes, mais uniquement lorsqu'elles touchent les deux premiers exons du gène, entraînant un décalage du cadre de lecture, causant la dégradation précoce, avant l'étape de traduction de l'ARNm beta par la machinerie cellulaire (système NMD), ce qui évite la synthèse d'une chaîne de globine anormale et instable (30).

b. Mutations β^+ thalassémiques

Il s'agit souvent des mutations au niveau des séquences régulatrices comme les séquences conservées du promoteur (TATA box, CAAT box ou motif CACCC) conduisant à une diminution de la fixation des facteurs de transcription (mais pas nulle), ou au niveau des séquences 5', 3' non traduites (la queue poly A). D'autres mutations faux-sens sont également observées et entraînent des anomalies sur les chaînes de globine (31).

IV. 2. 2. Les larges délétions β thalassémiques

a. Délétions emportant le gène HBB

Elles emportent soit le gène HBB de façon isolé (β^0 -thal), soit en association avec d'autres gènes du locus. Les délétions emportant les gènes beta /delta globines et les régions régulatrices des gènes fœtaux (situés en 3') responsables de leur répression durant la vie adulte, permettent la persistance d'Hb F pendant la vie adulte, induisant l'atténuation du tableau clinique de beta-delta thalassémie, à l'état homozygote (32).

b. Délétions emportant la région régulatrice

Ce sont des délétions emportant tout ou une partie de la région régulatrice de la transcription de l'intégralité du cluster β globine, qui est la région HS (33).

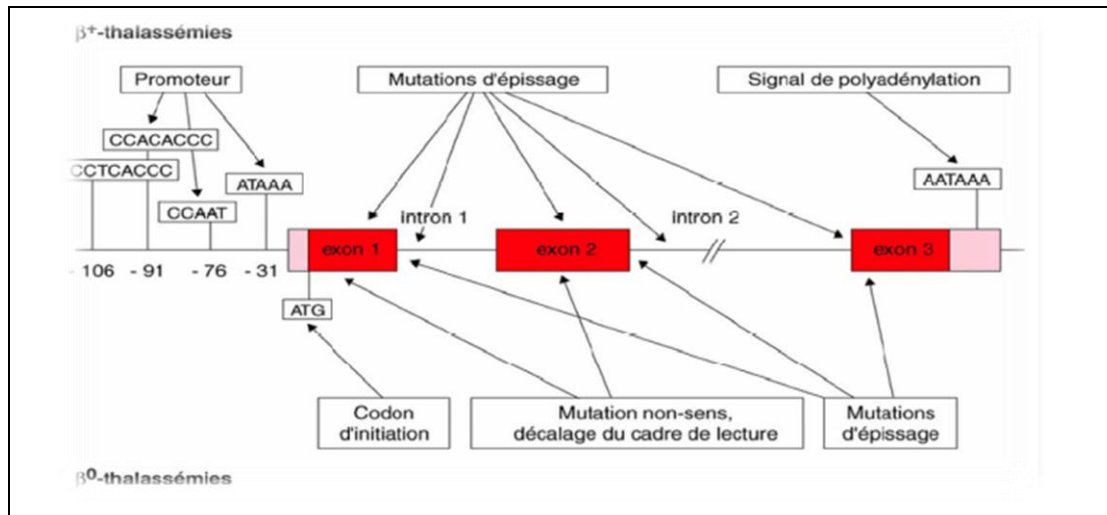


Figure N°10 : Mutations responsables de beta-thalassémie .on a représenté dans la partie supérieure de la figure les grands types de défauts moléculaires responsables d'une B^+ thalassemie, et dans la partie inférieure ceux qui entraînent une B^0 _thalassemie (34).

IV. 3. Classification des β -thalassémies

Selon le type, l'impact des mutations observées et l'importance des besoins transfusionnels, trois types de syndromes β thalassémiques sont distingués (35).

Tableau N°03 : les différentes classes de β -thalassémies (36,37).

Beta thalassémie majeure	Beta thalassémie intermédiaire	Beta thalassémie mineure
Appelée maladie de Cooley, souvent de génotype homozygote β^0/β^0 et parfois avec la combinaison allélique β^+/β^0	Elle regroupe environ 10% des formes homozygotes β^+/β^+ et de nombreuses formes d'hétérozygotie composite β^+/β^0 , permettant ainsi la fabrication d'hémoglobine en quantité réduite	Elle est due à la mutation d'un seul des deux gènes de β globines, ce qui conduit à la formation de deux types d'hétérozygoties, β^+/β ou β^0/β

IV. 4. Les symptômes

IV. 4. 1. Beta thalassémie en majeure

Les premières manifestations apparaissent généralement entre 6 à 24 mois, lors de la commutation de la chaîne γ en chaîne β , donnant une anémie sévère qui se traduit par une pâleur, un essoufflement, une fatigue et parfois un ictère. À long terme, l'anémie conduit à l'apparition d'autres signes cliniques tels que : l'hépto-splénomégalie, des déformations osseuses (déformation de la mâchoire, aplatissement de la racine du nez et espacement excessif des yeux) et retard de croissance. Des calculs peuvent survenir à l'intérieur de la vésicule biliaire susceptibles d'être douloureux (36).

Par Ailleurs, les patients et surtout les enfants, atteints de la β -thalassémie sévère, sont très sensibles aux infections telles que les pneumonies, les méningites, les septicémies et la grippe surtout si leur rate a été enlevée (37). Toutes ces complications apparaissent en l'absence de toute possibilité transfusionnelle ou suivi médical aboutissant à la mort du patient avant l'âge de la puberté (38).

IV. 4. 2. Beta Thalassémie intermédiaire

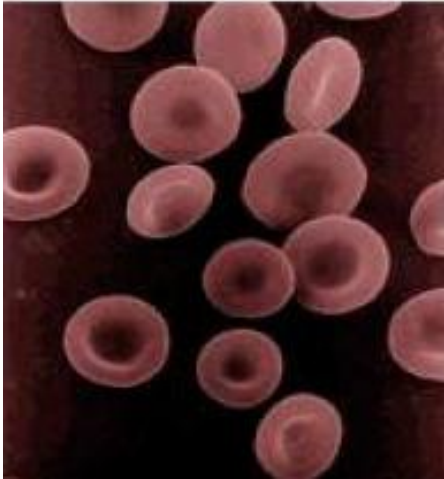
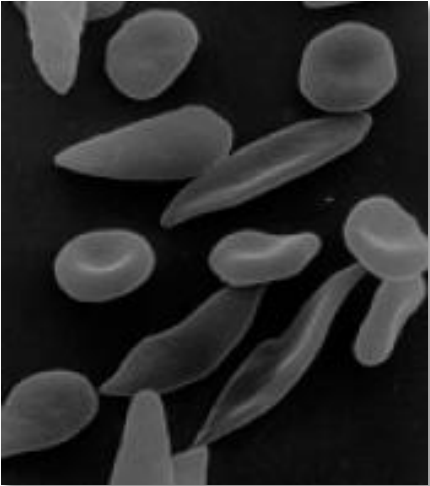
Les signes cliniques de cette forme apparaissent plus tardivement, après l'âge de 2 ans, mais sont beaucoup moins importants que ceux de la forme majeure. Cette catégorie est caractérisée par une anémie bien modérée et ne nécessite pas de transfusion mensuelle (occasionnelle). Cependant elle peut s'aggraver brutalement en cas d'infections, obligeant le patient à être transfusé. Les enfants ont une croissance staturo-pondérale normale et une puberté souvent retardée, mais généralement complète. Dans cette forme de thalassémie, les calculs biliaires sont fréquents, ainsi que la splénomégalie qui peut évoluer vers un hypersplénisme nécessitant aussi des transfusions (39).

IV. 4. 3. Thalassémie mineure

Où tous les symptômes de la maladie de Cooley peuvent être retrouvés, mais très atténués. Quant à la thalassémie dite minime, elle réalise une forme cliniquement latente de la maladie, donc la forme hétérozygote ne se traduit pas, en règle générale, par une anémie (forme minime) (40). L'anémie de la thalassémie mineure est moins marquée dans les populations noires que dans les populations méditerranéennes (41).

V. Drépanocytose

La drépanocytose est une maladie du sang qui se caractérise par une anomalie de l'hémoglobine, protéine présente dans les globules rouges, qui assure le transport de l'oxygène dans le sang. Chez les drépanocytaires, les globules rouges prennent la forme de faucille, ce qui leur fait perdre leur élasticité. Ces globules rouges déformés obstruent les petits vaisseaux sanguins. Ils sont fragiles et se détruisent également plus rapidement (42). Le mode de transmission de la maladie se fait selon le mode autosomique récessif (43).

	
<p>Figure N°11 : globules rouges normaux , en forme de disques biconcaves (34).</p>	<p>Figure N°12 : chez la personne drépanocytaire , les globules rouges prennent la forme allongée d'une faucille (35).</p>

V. 1. Causes de la maladie

La drépanocytose est due à une anomalie de l'hémoglobine. L'hémoglobine est le constituant principal du globule rouge et assure le transport d'oxygène dans le sang pour le distribuer à tous les organes. L'hémoglobine est constituée de quatre «briques» appelées chaînes, assemblées entre elles. L'hémoglobine A, majoritaire chez l'adulte, est ainsi constituée de deux chaînes dites alpha (ou a) et de deux chaînes dites bêta (ou b)(43).

En cas de drépanocytose, les chaînes b sont anormales. L'hémoglobine formée à partir des chaînes b anormales et des chaînes a normales est une hémoglobine qui « s'agglomère » dans les globules rouges (cette hémoglobine anormale est appelée hémoglobine S, abréviation pour le mot anglais « sickle » qui signifie faucille). Un globule rouge a

normalement la forme d'un disque dont chaque face est un peu creuse (on parle de disque biconcave) (43).

En cas de drépanocytose, l'agglomération de l'hémoglobine S conduit les globules rouges à prendre la forme d'une faucille ou d'un croissant dans certaines conditions (lorsque la quantité d'oxygène est plus faible). Leur déformation « en faucille » est appelée falciformation et les globules rouges déformés sont qualifiés de « falciformes ». Dans le sang, on trouve donc une majorité de globules rouges d'aspect normal et des globules rouges falciformes, encore appelés drépanocytes. C'est pourquoi la drépanocytose est parfois appelée anémie falciforme, ou anémie à hématies falciformes (43).

V. 2. Bases moléculaires des drépanocytoses

Les anomalies moléculaires les plus fréquentes au locus β sont de type mutations ponctuelles, réparties sur les régions codantes et régulatrices. La plupart sont rares et seules trois d'entre elles atteignent des fréquences suffisantes pour être retrouvées à l'état homozygote. Ce sont les mutations p.Glu6Val, p.Glu6Lys et p.Glu26Lys qui sont responsables respectivement de la formation des chaînes de globines βS , βC et βE respectivement (46).

a. Drépanocytose : mutation βS

C'est sûrement la plus grave et la plus fréquente des hémoglobinopathies. La substitution de la glutamine en position 6 par une valine permet d'établir des liaisons hydrophobes avec d'autres chaînes β , en particulier avec la phénylalanine 85 et la leucine 88. À basse pression en oxygène, cette liaison entraîne la polymérisation de l'hémoglobine et la fragilisation cellulaire (46).

b. Hémoglobine C : mutation βC

Contrairement à la mutation βS , celle-ci n'entraîne pas la formation de polymères. En revanche, la substitution d'une glutamine en position 6 par une lysine semble produire une cristallisation intra-érythrocytaire (46).

c. Hémoglobine E : mutation βE

Cette mutation crée un site alternatif d'épissage partiellement utilisé et qui dévie une partie de l'ARN messager vers une maturation anormale. Contrairement aux mutations précédentes, cette substitution d'une glutamine par une lysine en position 26 ne conduit pas à la formation d'une hémoglobine de fonction anormale, mais plus simplement à un défaut de production (46).

V. 3. La mutation

La drépanocytose est due à la mutation du gène qui code pour la chaîne Bêta de l'hémoglobine et porté sur le chromosome 11p15.5; la version mutée de ce gène est appelée l'allèle "S". La mutation de cet allèle correspond à la substitution du nucléotide en dix-septième position. Sur l'allèle Bêta A d'un individu sain, il s'agit d'une adénine, tandis que sur l'allèle Bêta S d'un individu drépanocytaire, ce dix-septième nucléotide est une thymine (47).

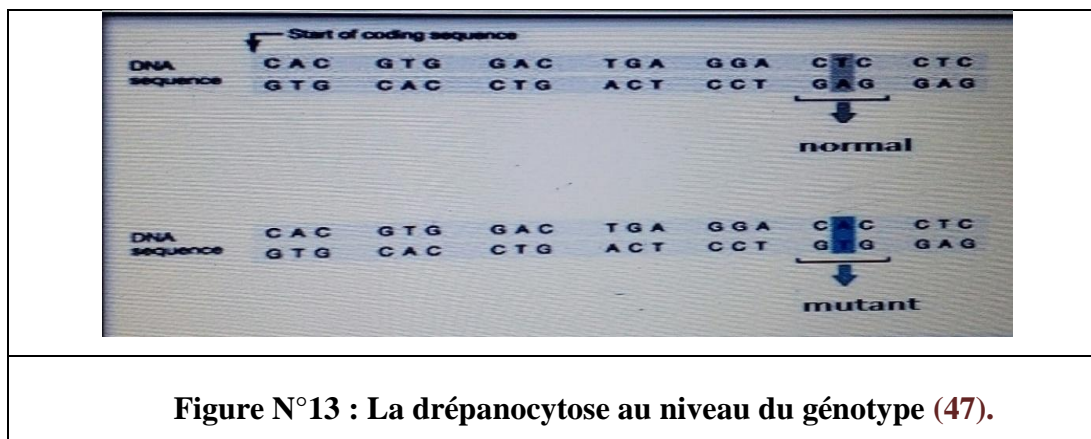


Figure N°13 : La drépanocytose au niveau du génotype (47).

Cette mutation provoque un remplacement d'un nucléotide A par un nucléotide T qui implique un changement de codon au niveau de l'ARN messager, servant à produire la protéine : le codon GAG devient GUG. Ainsi, la mutation indique un changement de l'acide aminé en sixième position sur la protéine de l'hémoglobine : l'acide glutamique est substitué par une valine (**figure 13-14**). L'hémoglobine qui résulte de cette substitution, appelée HbS, se condense sous forme de fibres puis, l'insolubilité de cette forme désoxygénée induit une cristallisation simple (47).

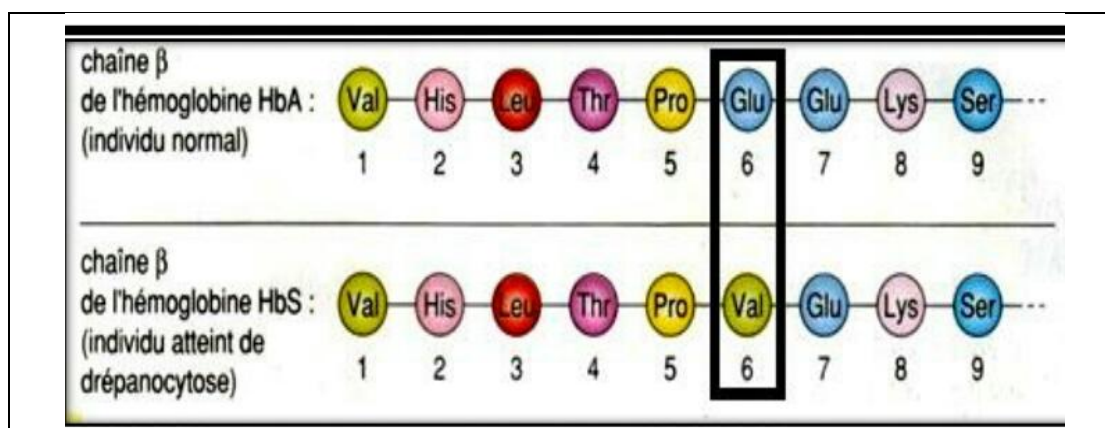


Figure N°14 : La drépanocytose au phénotype moléculaire (47).

V. 4. Les symptômes

La sévérité de la drépanocytose est très variable selon les personnes et au cours du temps pour une même personne. Certaines des informations ci-dessous peuvent paraître inquiétantes mais elles ne s'appliquent pas à tous les cas. Les manifestations peuvent apparaître dès l'âge de trois mois (il n'y en a aucune avant cet âge ni pendant la grossesse). Les trois principales manifestations sont : l'anémie, les crises douloureuses, qui peuvent toucher différents organes, et une moindre résistance à certaines infections. Les crises douloureuses sont plus fréquentes et plus graves durant la petite enfance. A l'âge adulte, d'autres complications peuvent apparaître (43).

VI. La Trisomie

La trisomie 21 ou syndrome de Down est une anomalie chromosomique définie par la présence d'un 3ème exemplaire, en totalité ou en partie, du chromosome 21. La trisomie 21 n'est pas une anomalie rare, mais son incidence à la naissance a diminué significativement dans plusieurs pays, après la mise en place du dépistage prénatal. La prévalence à la naissance est actuellement estimée à 1/2000 naissances vivantes (48) .



Figure N° 15 : Fille trisomique (Tessnim B.)

VI. 1. La trisomie 21 libre et homogène

La formule chromosomique de la personne est 47XX,+21 ou 47XY, +21. le chromosome 21 supplémentaire vient le plus souvent de la mère et l'origine de cette maladie se situe lors de la gamétogenèse. Lors de la première phase de la méiose, la répartition des chromosomes homologues se fait mal. Un des gamètes issu de cette division cellulaire

comportera deux chromosomes 21 alors que l'autre n'en aura aucun .au moment de la fécondation, la rencontre de ce gamète comportant deux chromosome 21 avec un gamète « normal » formera une cellule œuf avec trois chromosomes (**figure16**) (**49**) .

De plus, on dit qu'une trisomie 21 est homogène lorsqu'elle touche toutes les cellules, en effet la première cellule issue de la fécondation comporte déjà trois chromosomes (**49**).

Ce type de trisomie correspond à 95% des cas et son risque augmente avec l'âge maternel .il est le plus souvent accidentel .le risque de récurrence sera par conséquent assez faible : autour de 1% (**49**).

VI. 2. La Trisomie 21 par translocation

La translocation est un déplacement d'un segment de chromosome sur un chromosome non analogue. Elle représente environ 3 à 4% des cas de trisomie 21(**50**).

Elle est difficile à détecter, car il arrive qu'on retrouve chez un enfant tous les signes de la trisomie 21 et que son caryotype ne révèle que 46 chromosomes. Un examen très attentif montre qu'il existe bien 3 chromosomes 21 chez l'enfant : 2 sont libres et le dernier est fixé à un autre chromosome (**figure17**) (**50**).

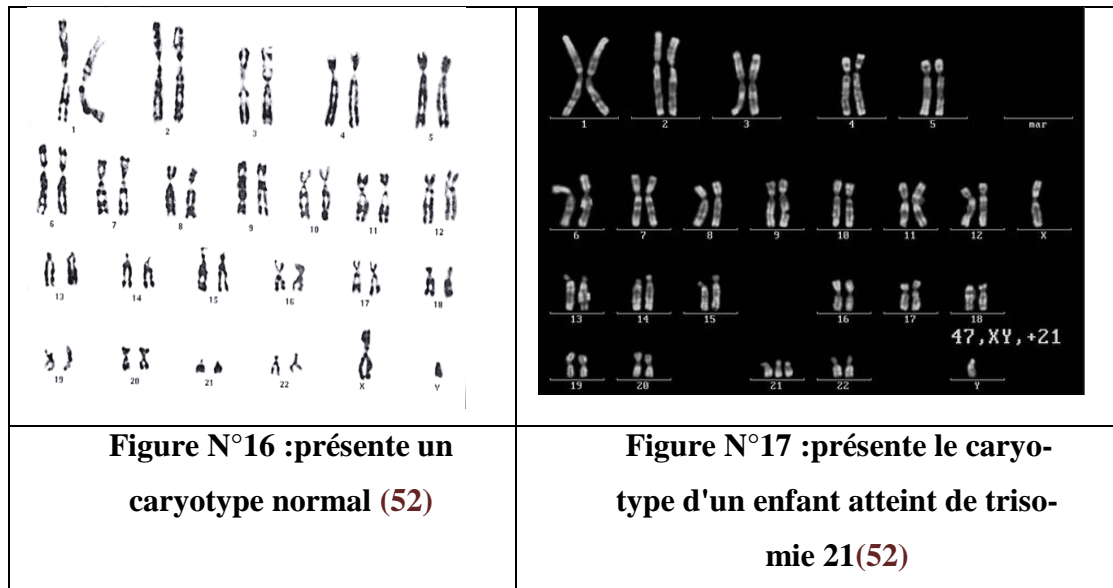
Ceci est très important car la trisomie par translocation comporte un risque de récurrence dans une famille ayant un enfant atteint de trisomie 21(**50**).

Cette translocation survient sélectivement et sur certains chromosomes (dont le 14, le 21). L'ensemble ou une partie d'un chromosome (souvent le chromosome 14) se transloque à une partie ou à la totalité du chromosome 21(**50**).

VI. 3. Le Caryotype

La trisomie 21 est caractérisée par la présence dans les cellules d'un chromosome surnuméraire placé à côté de la paire de chromosomes homologues du même type, ce qui porte le nombre total de chromosomes à 47 au lieu de 46 (nombre total de chromosomes chez un individu normal). Seul le caryotype diagnostique de façon précise la présence d'un chromosome surnuméraire sur la 21e paire. Sa représentation graphique d'arrangements chromosomiques (nombre, dimensions relatives et morphologie des chromosomes), confirme le phénotype observé par les médecins chez un nouveau-né (**51**).

Le caryotype confirme également la présence d'une partie si minime soit-elle de ce chromosome surnuméraire sur la 21e paire de même qu'il assure une représentation franche d'une translocation. La figure 21 présente un caryotype normal et la figure 22 présente le caryotype d'un enfant atteint de trisomie 21. Configuration chromosomique d'un caryotype normal 46, XY Configuration chromosomique d'un caryotype trisomique 21 et nomenclature 47, XY,+21(51).



VI. 4. Les symptômes

Certaines malformations sont plus fréquentes :

a. Cardiaques (30 a 40% des cas). La plus commune est le canal atrio-ventriculaire

(CAV), suivie par la communication inter ventriculaire (CIV), la communication.

- inter auriculaire (CIA), la tétralogie de Fallot et la persistance du canal artériel.

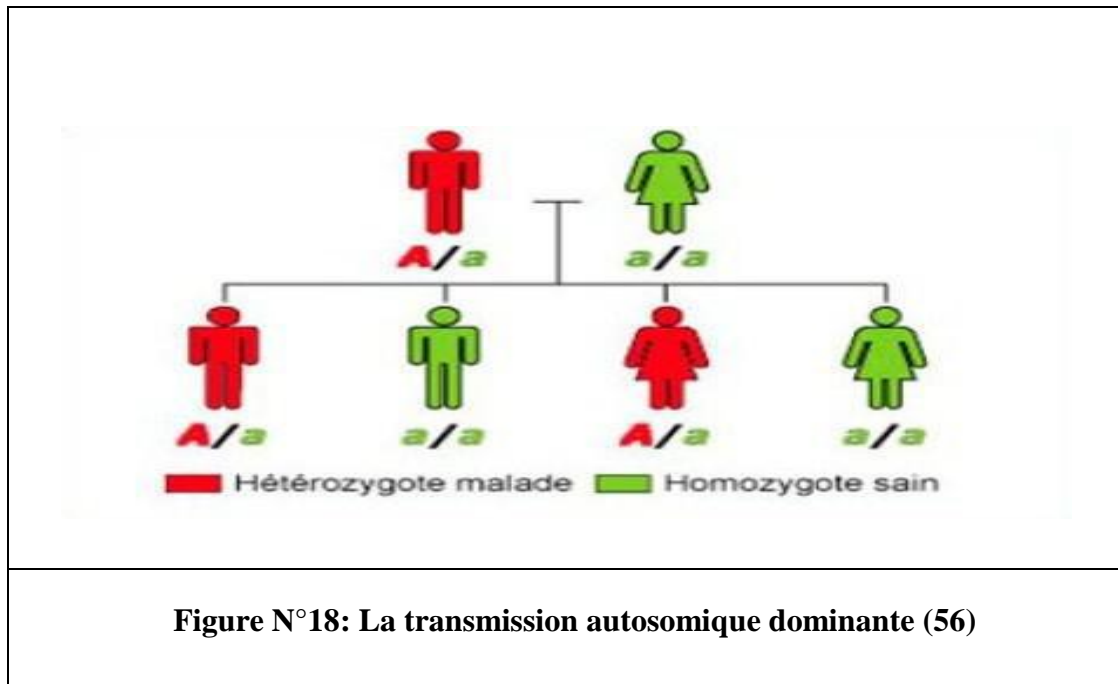
Elles sont la première cause de mortalité dans l'enfance.

b. Digestives (10%) : atresie duodenale, atresie de l'oesophage, Hirschsprung.

- (megacolon aganglionnaire), pancreas annulaire, atresie anale, ...
- Rénales : malformations banales (reflux vesico-ureteral, syndrome de la jonction, duplications, ...), parfois hypospade,
- Les malformations cerebrales sont possibles mais rares,
- Malformations de l'oreille moyenne et interne (53).

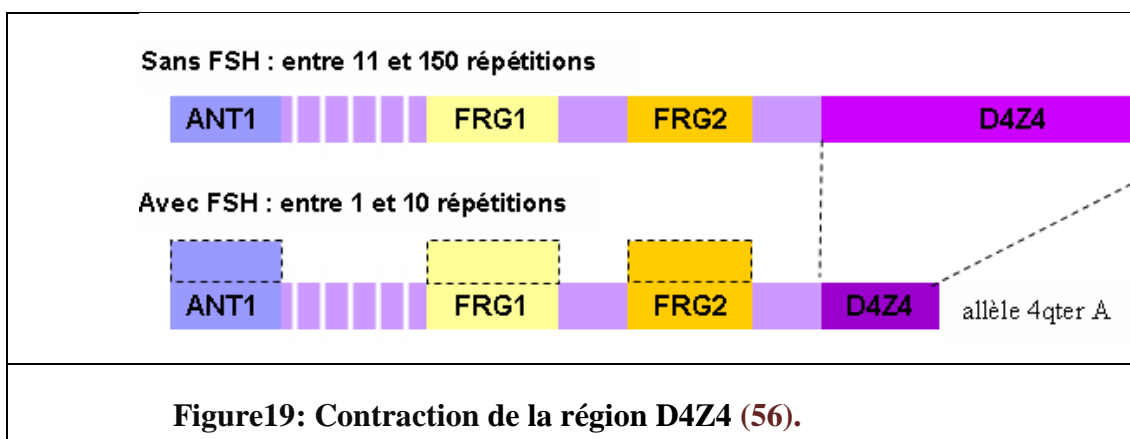
VII. La Dystrophie Musculaire facio-scapulo-humérale (FSH)

Est une *maladie* musculaire d'origine *génétique*. C'est une *maladie rare*, qui atteint les femmes comme les hommes. Ils utilisèrent le terme facio-scapulo-huméral parce qu'ils trouvèrent que leurs patients étaient touchés au niveau des muscles de la face (facies), des muscles qui entourent l'omoplate (scapula) et des muscles du bras (humérus)(54). La dystrophie FSH se transmet selon un mode autosomique dominant(55)



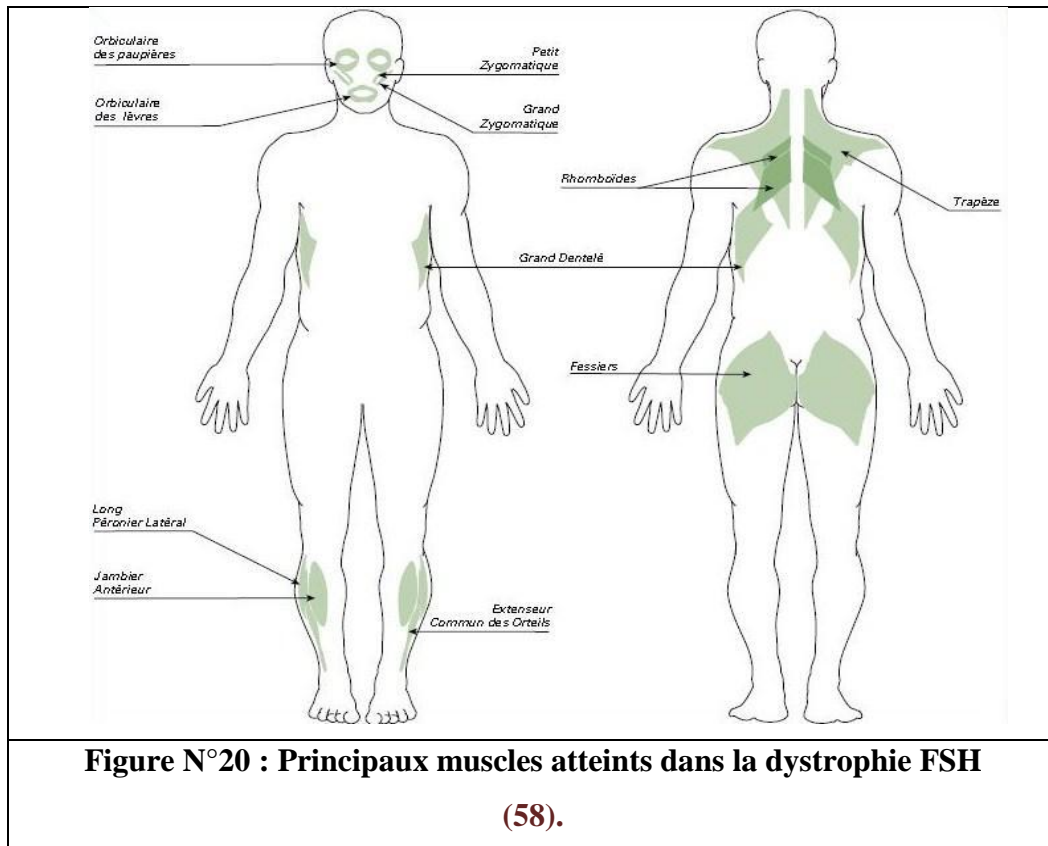
VII. 1. Localisation et identification du gène

L'anomalie génétique à l'origine de la dystrophie FSH se situe à l'une des extrémités du chromosome 4, dans une région particulière appelée D4Z4. Cette région est constituée de répétitions d'un fragment d'ADN de 3 000 bases environ. Chez les individus sains, le nombre de répétitions de ce fragment est entre 10 et 100 alors qu'il est diminué (entre 1 et 9 répétitions) chez les personnes atteintes de dystrophie FSH.) (55).



VII. 2. Manifestations de la myopathie facio-scapulohumérale

L'atteinte musculaire se manifeste par une amyotrophie, particulièrement au niveau des muscles du visage (facio), des épaules (scapulo), et des bras (humérale), ainsi qu'une atteinte des muscles des membres inférieurs (figure). En général, la dystrophie FSH évolue selon un mode descendant. Cependant, les atteintes musculaires sont variables d'un individu à l'autre (57).



VIII. Xeroderma Pigmentosum

Le syndrome du Xeroderma pigmentosum est une maladie génétique rare ; c'est une maladie classée orpheline où moins de 3000 cas sont recensés dans le Monde (59). C'est une maladie autosomale récessive rare correspondant à une déficience en l'un des sept groupes de complémentation XP (A à G). Les patients XP sont extrêmement sensibles aux rayons ultraviolets (UV) et représentent un risque accru (multiplié par 2000) à développer des cancers de la peau (60).



Figure N°21 : patiente présente XP au niveau la peau (61)

VIII.1. Causes de la maladie

Les UV endommagent l'ADN des cellules exposées. L'ADN, qui contient les gènes, constitue le patrimoine génétique de chaque individu. Les UV provoquent l'altération (mutation) de certains gènes. Dans les cellules normales, la correction des gènes endommagés est assurée par un système de réparation de l'ADN. Chez les personnes atteintes de XP, ce processus de réparation de l'ADN fonctionne mal, car les gènes qui le contrôlent sont porteurs d'une erreur (mutation) transmise de manière héréditaire. Par conséquent, les dégâts causés par l'ADN non réparé s'accumulent et entraînent des modifications des cellules qui deviennent rapidement cancéreuses (62).

Le XP constitue un groupe de maladies, puisqu'on a dénombré en tout 8 gènes différents (situés sur des chromosomes différents) qui, lorsqu'ils sont mutés, entraînent un XP. Il existe 7 groupes de XP classique (de A à G, voir tableau 2) et un pour le XP variant (survenant à l'âge adulte). Il est souvent difficile de distinguer les différents types juste en se basant sur les symptômes, mais il existe tout de même quelques différences en fonction du gène muté (notamment au niveau de la sévérité des symptômes et de l'âge d'apparition) (62).

Tableau N° 04 : Caractéristiques des différents groupes de *xeroderma pigmentosum* (63).

Groupe de complémentation	Fréquences	Gravité	UDS	Activité NER		Gène	Localisation chromosomique	Phénotype
				TCR	GGR			
XP-A	Elevée	G	<5%	D	D	XPA	9q22.23	XP
XP-B	Très rare	M	3-40%	D	D	XPB	2q14.3	XP/SC,TT D
XP-C	Elevée	M/G	15-30%	N	D	XPC	3p25.1	XP
XP-D	inter-médiaire	M	15-50%	D	D	XPD	19q11.2	XP,XP/SC, TTD
XP-E	Rare	M	>=50%	?	?	XPE	11p11.2	XP
XP-F	Rare	V	15-30%	D	D	XPF	16q13.12	XP
XP-G	Rare	M/G	<5-25%	D	D	XPG	13q33.1	XP,XP/SC
XP-V	élevée	V	N	N	N	XPN	6p21.1	XP

D: déficient , N: normal , G: grave , M : moyenne , V: variable

VIII.2. Les symptômes

VIII.2.1. Manifestations cutanées et cancers



L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes varie entre un et deux ans. Ces symptômes sont initialement une sensibilité aigüe aux UV avec l'apparition de graves coups de soleil avec des cloques guérissant lentement, dès que les enfants s'exposaient à la lumière du jour même faible. Par la suite, leur peau présentait des troubles de pigmentation de type taches de rousseur au niveau des zones exposées à la lumière (63). de cette pigmentation anormale chez les enfants en dessous de l'âge de deux ans est un marqueur clinique de la maladie. La peau des enfants atteints du XP peut développer des lésions précancéreuses comme des kératoses actiniques et surtout des tumeurs malignes (64).

VIII. 2. 2. Manifestations Oculaire

Les problèmes cutanés, les personnes atteintes du XP présentent aussi des problèmes oculaires au niveau des paupières et de la cornée. Les anomalies ophtalmologiques sont généralement limitées au segment antérieur des yeux, exposé aux UV : conjonctive, cornée et paupières (65-66).

VIII. 2. 3. Déficience immunitaire

Les défenses immunitaires des patients XP sont aussi vraisemblablement affaiblies avec la diminution de l'activité des cellules tueuses « natural killer » responsables de l'immunité innée et la diminution de la production d'interféron dans les lymphocytes. 20% des patients XP présentent une immunodéficience (67-68).

IX. Maladie de Wilson

La maladie de Wilson ou dégénérescence hépatolenticulaire est une maladie génétique autosomique récessive provoquée par une accumulation de cuivre dans l'organisme (69).

Le cuivre est un métal naturellement présent dans divers aliments ; dans le corps, il est indispensable à la fabrication de nombreuses protéines, et joue un rôle, entre autres, dans la croissance, la solidité des os, le fonctionnement des globules rouges et blancs. Après ingestion, le cuivre est transporté vers le foie où il est stocké. Normalement, le cuivre en excès est éliminé majoritairement dans la bile (liquide produit par le foie), alors qu'une petite fraction est éliminée dans l'urine (70).

Enfin, une autre fraction du cuivre passe dans le sang en « s'accrochant » à une molécule (la céruléoplasmine) qui le transporte. Dans le cas de la maladie de Wilson, l'élimination du cuivre en excès se fait mal, provoquant une accumulation toxique de cuivre dans le foie. De plus, le cuivre qui passe dans le sang ne parvient pas à se lier correctement à la céruléoplasmine et il circule en partie sous une forme « libre », qui est toxique pour le cerveau ou les autres organes comme les yeux ou les reins (70).

IX. 1. Les causes génétiques

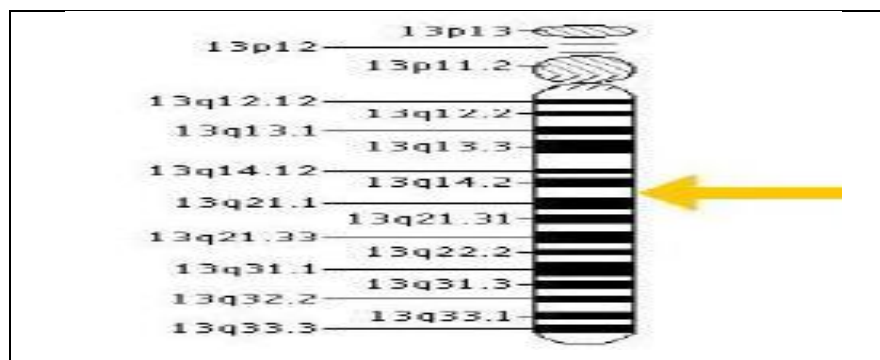


Figure N° 23 :Emplacement du gène muté sur le chromosome 13(71).

Elle est causée par des mutations du gène ATP7B localisé sur le chromosome 13(q14.3.-q21.1). Le gène Wilson contient 21 exons étendus sur 300Kb(ADN). La recherche directe des mutations est rendue difficile par leur nombre et par leur diversité .Si les mutations non-sens sont les plus fréquentes, les délétions ;insertions ;les mutations d'épissage ont aussi été rapportées .les grands réarrangements sont rares (70).

IX. 2. Les symptômes de la maladie de Wilson

La maladie se révèle exceptionnellement avant l'âge de 3ans, reflétant probablement les capacités considérables du foie à stocker l'excès de cuivre. Elle devient symptomatique dans la majorité des cas entre 5 et 35ans (70).

Elles sont très variées et rappelées dans le (tableau 3). Le diagnostic doit être évoqué à tout âge, une forme, récemment rapportée, ayant été révélée par un anneau de Kayser Fleischer à l'âge de 74 ans (71).

Tableau N° 05: Principales symptômes de la Maladie de Wilson (71).

Symptômes	<ul style="list-style-type: none"> • Découverte fortuite 	Anomalies biologiques : cytolyse, thrombopénie, anémie hémolytique (test de Coombs négatif); Hépatomégalie isolée ; Splénomégalie isolée
	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatiques 	Hépatite aiguë (voire fulminante); Cirrhose compensée ou décompensée
	<ul style="list-style-type: none"> • Neurologiques 	Dysarthrie ; Trouble d'attitude, en battement d'aile, de repos ; Dystonie focale, de fonction, généralisée ; Troubles de la marche ; Syndrome extrapyramidal Stéréotypies gestuelles ou verbales ; Troubles du comportement
	<ul style="list-style-type: none"> • Psychiatriques 	Dépression sévère ; Maladie bipolaire
	<ul style="list-style-type: none"> • Oculaires 	Anneau de Kayser-Fleischer quasi constant dans les formes neurologiques. Cataracte en fleur de tournesol ; Anomalie de l'oculomotricité
	<ul style="list-style-type: none"> • Endocriniennes 	Aménorrhée (7) ; Fausses couches à répétition ; Hypoparathyroïdie
	<ul style="list-style-type: none"> • Rénales 	Lithiases; Aminoacidurie ; Insuffisance rénale
	<ul style="list-style-type: none"> • Rhumatologiques 	Ostéoporose ; Ostéomalacie
	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiaques 	Troubles du rythme ; Cardiomyopathie

X. Ataxie Friedrich

La maladie de Friedreich ou ataxie de Friedreich est une affection génétique, évolutive, due à l'atteinte de certaines cellules du système nerveux (maladie neuro-dégénérative). Elle se traduit avant tout par des troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements volontaires (ataxie), c'est la forme la plus fréquente d'atrophie cérébelleuse. (72).

X. 1. Les Causes de la maladie

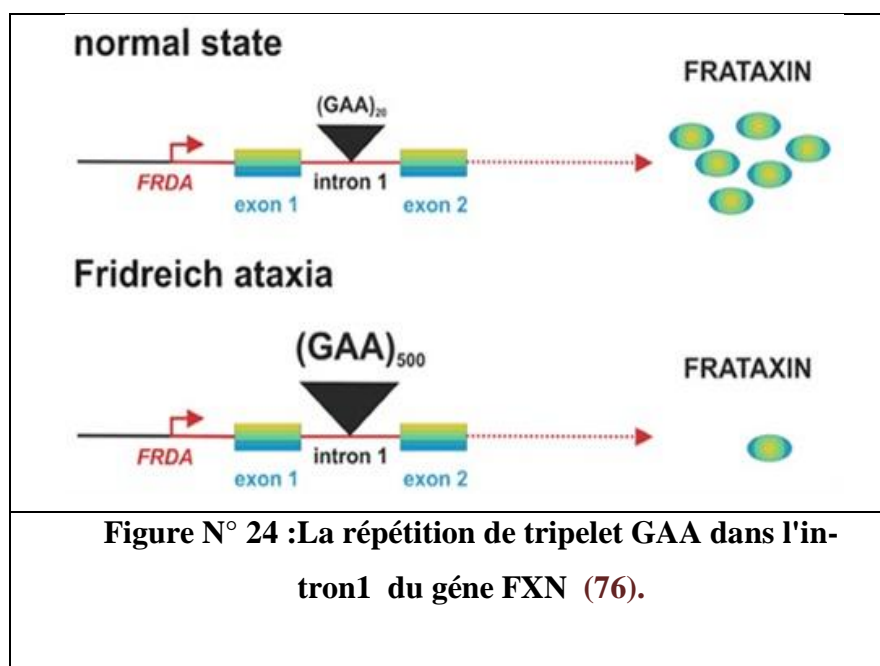
La RFDA est une maladie génétique. Elle est due dans plus de 96 % des cas à une expansion de la répétition de triplets GAA dans l'intron 1 du gène FXN, à l'origine de la perte de fonction d'une protéine appelée frataxine (73). Dans près de 4 % des cas, il existe, en plus de l'expansion, une mutation ponctuelle.

X. 2. Les Mutations

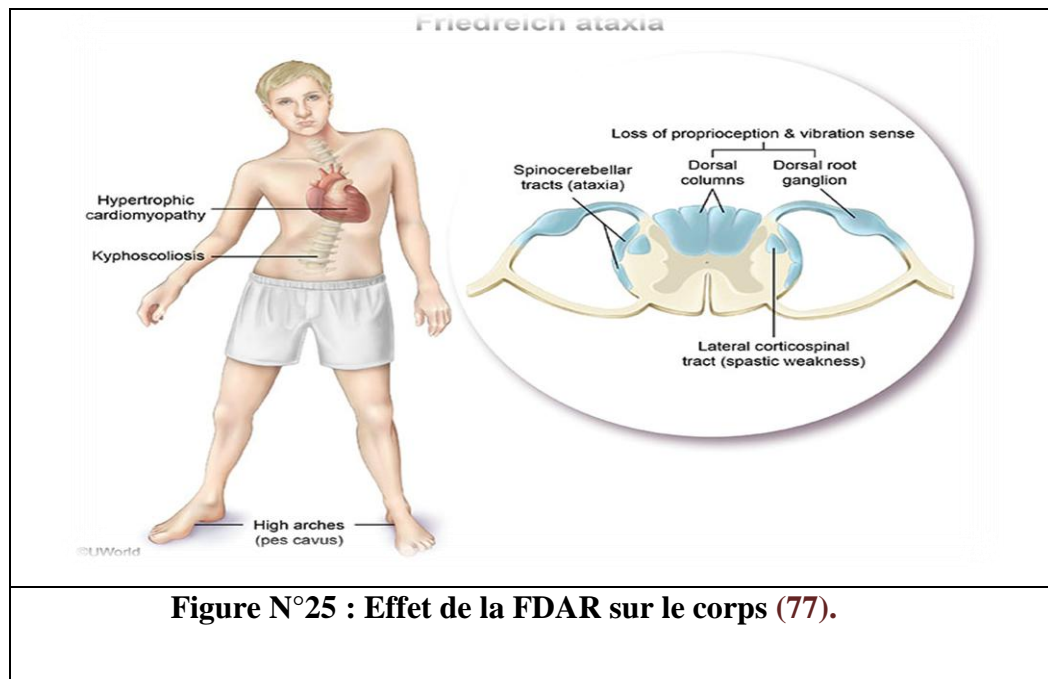
Ces mutations sont à l'origine d'une perte de fonction de la frataxine, protéine ubiquitaire mitochondriale impliquée notamment dans la biosynthèse de protéines à noyaux fer/soufre et l'homéostasie du fer dans la mitochondrie (74).

X. 3. Mode de transmission

Autosomique récessif, la répétition excessive des nucléotides guanine-adénine-adénine (GAA) composant le gène FRDA, situé sur le chromosome 9(75).



X. 4. Les symptômes



La FRDA débute en moyenne aux alentours de 16 ans, habituellement entre sept et 25 ans mais des âges de début allant de deux à plus de 60 ans ont été observés (73). De nombreux signes peuvent être volontiers rencontrés dans la FRDA tel qu'une dysarthrie cérébelleuse. Des troubles de la déglutition, un signe de Babinski bilatéral associé à un déficit moteur des membres inférieurs, une scoliose (qui peut être le signe inaugural de la maladie), une cardiomyopathie hypertrophique (dans environ 60 % des cas) habituellement révélée par l'échographie cardiaque, un diabète (dans près de 30 % des cas) alors que le nystagmus n'est pas un signe habituel de la pathologie), et de façon moins fréquente une atrophie optique ou des pieds creux. Les patients perdent progressivement la marche en huit ans environ(73) .

XI. Maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand (MWd) (ou maladie de von Willebrand) désigne toute pathologie hémorragique génétique due à un défaut de la quantité, de la structure ou de la fonction d'un facteur participant à la phase initiale du processus de la coagulation (hémostase) appelé facteur Willebrand, du nom du docteur Erik von Willebrand, médecin finlandais qui a décrit la maladie en 1926 (78).

XI. 1. Les Causes

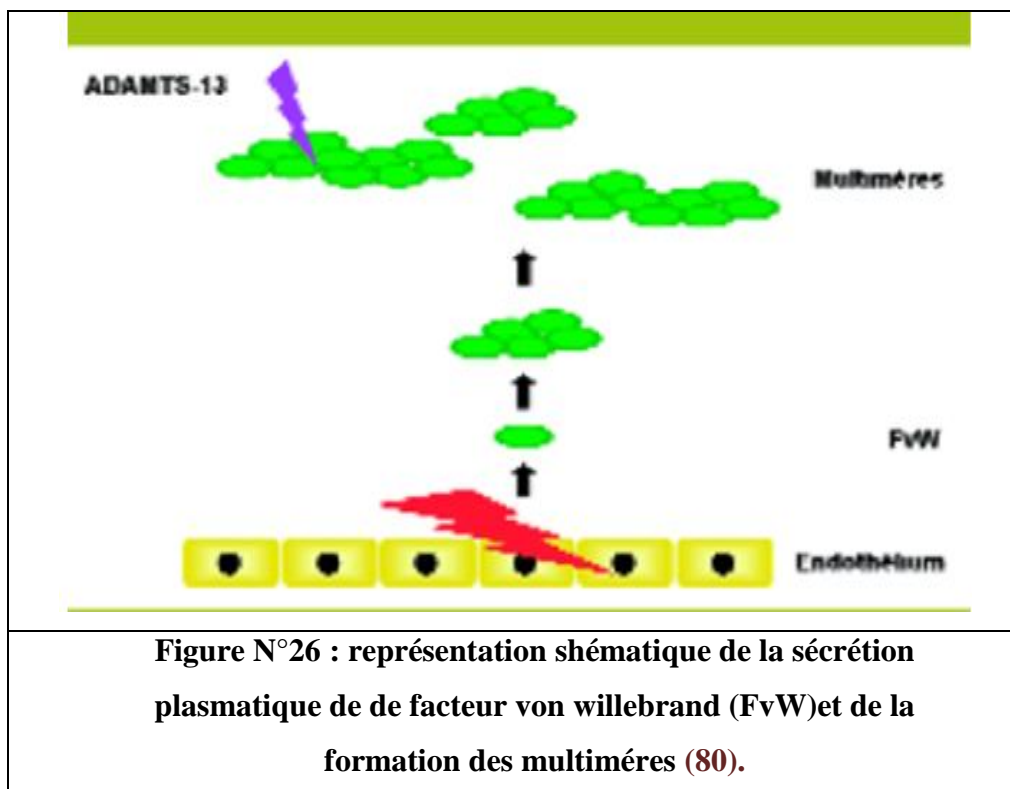
La maladie de Willebrand est une maladie génétique et héréditaire. Elle est causée par une altération (mutation) d'un gène appelé VWF et localisé sur le chromosome 12(99)(79). Ce gène possède l'information permettant de fabriquer une protéine appelée facteur Willebrand, présente dans le sang circulant et la paroi des vaisseaux, qui intervient dans l'hémostase (initiant le processus de la coagulation du sang). Il n'est pas exclu que d'autres gènes puissent jouer un rôle dans la régulation de la quantité (concentration) du facteur Willebrand dans la circulation (79).

XI. 2. Rappels sur l'hémostase

L'hémostase regroupe un ensemble de mécanismes dont le but est l'arrêt de saignements. On distingue classiquement trois étapes étroitement intriquées :

- L'hémostase primaire
- L'hémostase secondaire ou coagulation
- La fibrinolyse (78).

XI. 3. Rôle du facteur Willebrand (FvW)



Le FvW a deux fonctions principales

Il joue un rôle clé dans les interactions des plaquettes (via des récepteurs plaquet-taires tels que le complexe glycoprotéique Ib-IX-V) avec la paroi vasculaire lésée (liaison au collagène du sous-endothélium) mais aussi dans les interactions des plaquettes entre elles, particulièrement à vitesse de cisaillement élevée (via un autre récepteur plaquettaire, le complexe glycoprotéique IIb-IIIa) et permet donc la formation du thrombus plaquettaire. Par ailleurs, le FvW protège et assure le transport du facteur VIII (FVIII). Un déficit en FvW peut donc retentir sur l'hémostase primaire (adhésion et agrégation plaquettaires) et secondaire (taux de facteur VIII). Les anomalies moléculaires du FvW peuvent affecter sa synthèse, sa multimérisation, sa stabilité dans la circulation et ses interactions avec des li-gands spécifiques. La régulation de la synthèse du FvW est complexe, dépendante de fac-teurs génétiques et environnementaux ,explique la grande hétérogénéité clinique et biolo-gique de cette maladie. **(81).**

XI. 4. Les différents types et les manifestations de la maladie

Il existe trois grands types de maladie de Willebrand. Les manifestations dépendent du type.

- **Le type 1** correspond à un déficit quantitatif modéré en FvW dont la fonction est conservée. Il constitue 65 à 80% des cas.
- **Le type 2** est un déficit qualitatif du FvW, il survient chez 20 à 35% des cas, et re-groupe quatre sous-types :
 - ✓ **Le type 2A** caractérisé par un défaut de liaison du FvW aux plaquettes par ab-sence des multimères de haut poids moléculaire,
 - ✓ **Le type 2B** correspond à une augmentation anormale de l'affinité du FvW pour les plaquettes,
 - ✓ **Le type 2M** caractérisé par une diminution de l'affinité du FvW pour les pla-quettes mais avec un profil multimérique normal,
 - ✓ **Le type 2N** caractérisé par une diminution de l'affinité du FvW pour le facteur VIII,
- **Le type 3** est un déficit total en FvW, c'est la forme la plus sévère mais également la plus rare avec une prévalence estimée à 1/ 1million. **(81-82)**

Tableau N° 06 : Classification de Maladie de Willebrand (83).

Types	Sous types	Physiopathologie	Transmissions	Fréquences
1		Déficit quantitatif partiel en VWF	Dominant	70-80%
2		Déficit qualitatif en VWF	Dominant	20-25%
	2A	↓ de l'affinité du VWF pour les plaquettes , associée à la perte des multi-mètre de PM intermédiaire et de haut PM	Dominant	
	2B	↑de l'affinité de VWF pour les plaquettes	Dominant	
	2M	↓ de l'affinité de VWF pour les plaquettes sans anomalie des multi-mètres	Dominant	
	2N	↓ de l'affinité du VWF pour le facteurs VII	Récessive	
3		Déficit quantitatif total en VWF	Récessive	5%
VWF : Facteur von Willbrand , PM : Poids Moléculaire , ↑: augmentation , ↓ diminution				

I. Matériel et Méthodes

Notre travail consiste en un recensement des maladies génétiques dans la région de **KHENCHELA** et **TEBESSA** .

L'étude s'est déroulée au :

- Laboratoire d'analyse et service de médecine interne d'hôpital **AHMED BEN BELLA** à la wilaya de **KHENCHELA- Rue de BATNA**.
- Le service de pédiatrie et laboratoire d'analyse au sein de l'établissement **BELGASME SALHI (Maternité)** .
- L'hôpital **Boulevard djébel El Djof** et Directions de santé et de population(DPS) – **TEBESSA**.
- **Les centres psychologiques pour les enfants handicapés mentaux** 1et2 à la wilaya de **KHENCHELA**.
- Service épidémiologie et de médecine préventive , quartier 50 logement, **Tébessa**
- L'établissement publique "**BOUGERRA BOULARESE**", quartier 50 logement , la commune de bekkaria, **Tébessa**.
- **Centres médico-psycho-pédagogiques** CITE FATMA ZOHRA ROUTE DE ANNABA .

II. Résultats

Les informations regroupés des différents services hospitalières et des centres psychologiques , dans les deux régions (**Khenchela et Tebessa**), on permet de voir l'existence de quelques maladies génétiques ,qui sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau N° 07 : Le nombre des maladies génétiques dans les deux régions (Khenchela et Tebessa)

La maladie	Le nombre
Hémophilie	86
Béta-thalassémie	65
Drépanocytose	20
Maladie de Wilson	8
Maladie de Willebrand	3
Ataxie friedriech	6
Trisomie 21	72
La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale	11
Xeroderma pigmentosum	13

- **Présentation des maladies**

Dans notre étude nous avons remarquer que les maladies du sang , sont les plus répandus dans les deux wilaya, avec un pourcentage de 30% des hémophiles, et de 23% de thalassémiques.

Les trisomies représentent 25% de malades recensés , suivies par les autres maladies avec des pourcentages variant de 1% à 7%.

On n'a pas pu réaliser une étude exacte car les responsables des services dans les hôpitaux ne veulent pas nous donner des informations suffisantes pour notre étude car ces résultats sont des secrets et d'autre part le manque presque total des études et des analyses de ces maladies.

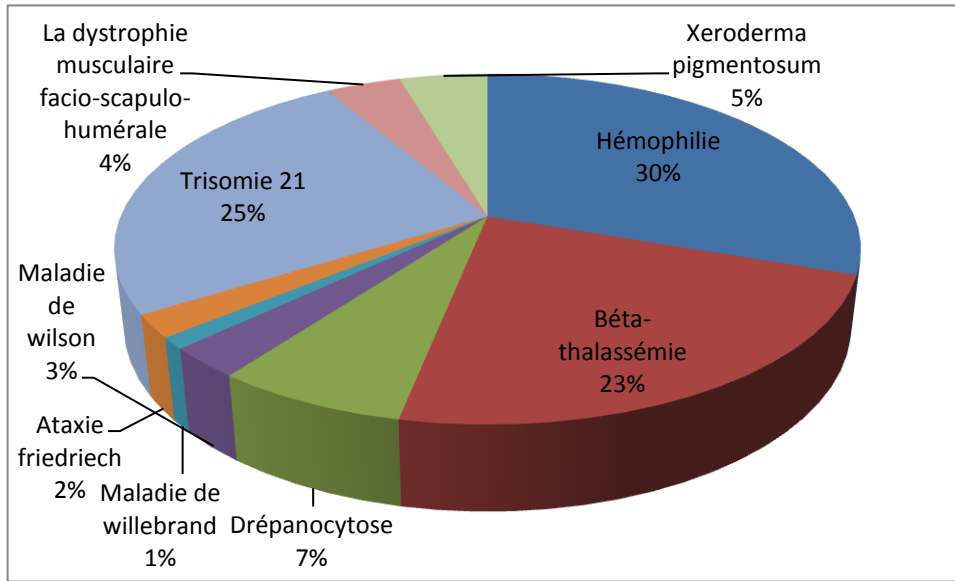


Figure N° 33 : Pourcentage des maladies

III. Discussion

Les maladies génétiques ont gravité variable, qui peut aller de la létalité avant la naissance jusqu'à la nécessité d'une prise en charge permanente ; elles apparaissent à tous les stades de la vie, depuis la petite enfance jusqu'à la vieillesse.

Tout le monde présente un risque de maladies dues à des mutations génétiques ; il en existe près de 6 000 maladies différentes. La plupart d'entre elles sont rares et peu connues du grand public, et même de certains professionnels de santé. Leurs causes sont aussi diverses que les symptômes qui en découlent (84). Toutefois la prévalence plus élevée des maladies génétiques observée dans certaines communautés pourrait être due à des facteurs sociaux ou culturels, notamment à la tradition des mariages consanguins, qui provoquent une fréquence plus élevée des maladies à transmission autosomique récessive, se traduisant notamment par des malformations congénitales, une mortinatalité ou une arriération mentale. En outre un âge maternel supérieur à 35 ans est associé à une fréquence plus élevée des anomalies chromosomiques chez les enfants.

En Algérie, le mariage consanguin est l'une des causes les plus fréquentes des maladies génétiques. Dans notre société. Les spécialistes mettent cela sur le compte de l'ignorance et le manque de sensibilisation qui empêchent de nombreuses familles de voir en face les dangers d'une alliance entre proches, notamment de premier degré (85).

Nous avons pu recenser quelques maladies génétiques dans les wilayas de **Tébessa** et **Khenchela**. La fréquence très élevée du mariage consanguin dans cette région des Aurès a favorisé la transmission des allèles responsables des maladies, et l'augmentation du risque d'avoir des enfants malades. D'autre part l'absence du conseil génétique dans ces wilayas et même des études génétiques approfondies, plus les facteurs environnementaux jouent un rôle très important dans l'apparition des maladies génétiques.

Parmi les maladies les plus courantes dans ces deux régions, nous avons trouvé les maladies du sang, tel que : l'hémophilie, la B thalassémie, et la drépanocytose.

Alors que dans le monde, le nombre estimé de personnes atteintes d'hémophilie est de 400 000 (106). Le dernier recensement de l'effectif des hémophiles en Algérie fait en 2016, était de 2448 malades (85).

D'autres maladies impliquant les composants du sang qui est l'hémoglobine. Cette dernière est un pigment présent dans les globules rouges du sang, et qui sert à transporter l'oxygène dans le sang.

La bêta-thalassémie est une maladie dite "rare" en Europe et en Amérique du Nord où elle toucherait une personne sur 200 000. Pourtant, c'est une maladie assez fréquente dans les régions du monde où elle est présente (Pourtour méditerranéen, Moyen-Orient, Asie et Afrique Noire) **(86)**.

Selon l'association thalassémique algérienne, 2 % de la population en Algérie est touchée par la thalassémie.

Aussi connue sous le nom d'anémie falciforme, la drépanocytose, Cette maladie est la maladie génétique la plus répandue dans le monde. Elle est plus fréquente dans les populations d'origine africaine sub-saharienne, des Antilles, d'Inde, du Moyen-Orient et du bassin méditerranéen. Près de 50 millions d'individus en sont atteints dans le monde. Pour l'Organisation mondiale de la santé, l'Unesco et l'ONU, la drépanocytose occupe le quatrième rang dans leurs priorités de santé publique mondiale derrière le cancer, le VIH et le paludisme **(88)**. C'est une maladie affecterait plus de 500 millions de personnes dans le monde **(87)**. Dans l'Algérie le nombre de malade n'est pas connu **!(88)**

Pour la Trisomie 21 qui est aussi une maladie génétique très fréquente, la prévalence est comprise entre 1 sur 1.000 et 1 sur 1.100 naissances vivantes à travers le monde. Chaque année, environ 3.000 à 5.000 enfants naissent avec cette anomalie chromosomique **(89)**.

En Algérie, plus 80.000 enfants sont atteints de trisomie 21. On dénombre deux naissances de bébés trisomiques par jour, ce qui équivaut à environ 800 enfants par année. Abandonnés par les pouvoirs publics, ces enfants et leurs familles n'ont, pour seule aide, que les associations qui œuvrent courageusement pour offrir une scolarité et un avenir meilleur à ces concitoyens marginalisés **(89)**.

La lutte contre les maladies génétiques doit être basée sur une stratégie intégrée et exhaustive associant une prévention et un traitement optimaux par le biais de la sensibilisation communautaire. Du dépistage en population, du conseil génétique et de la possibilité d'un diagnostic précoce. Les services de génétique que l'on introduit pour lutter contre les maladies génétiques doivent servir de base solide à partir de laquelle appliquer la technologie génétique à un éventail plus large de problèmes de santé publique.

CONCLUSION

Les gens atteints de maladies génétiques rares ont du mal à se faire traiter, car rien n'incite les firmes pharmaceutiques à investir dans la recherche-développement des médicaments nécessaires pour les soigner, en l'absence d'un retour sur investissement potentiel. Les progrès sont plus rapides dans le développement des techniques de dépistage de ces maladies que dans leur traitement. Le fait d'avoir connaissance d'un problème génétique en l'absence de solutions thérapeutiques risquerait de perturber inutilement les gens et de leur faire courir un risque de discrimination et de stigmatisation. Les agents de santé doivent admettre et bien comprendre que l'information génétique est une information sensible.

Les services de génétique doivent être appuyés par des structures réglementaires protégeant la vie privée des malades et la confidentialité des données génétiques les concernant afin de prévenir toute discrimination, en particulier s'agissant des volets assurance ou emploi. Les communautés scientifiques, médicales et non professionnelles doivent veiller à ce que l'information et la technologie soient employées de manière à préserver la dignité de l'individu et de sa famille. Enfin, l'examen des répercussions éthiques, juridiques et sociales de la prestation de services de génétique médicale et de l'application des techniques de génie génétique doit faire partie intégrante de l'enseignement de la génétique à tous les niveaux.

Références

- 01 **Pellestor Frank** . (1990), étude cytogénétique de l'ovocyte humain, Médecine/Sciences . France: John Libbey Euroyet, p966-970
- 02 disponible sur : <https://w.w.w.génétiq-ue-médicale.fr>
- 03 disponible sur: <https://w.w.w.huffpostmaghreb.com>
- 04 **Université Médicale Virtuelle Francophone** -Support de Cours (Version PDF)
- 05 **Dr Boudiaf Benaferi R** ; Module de génétique
- 06 **Abdelaziz SEFIANI** *Septembre 2011*Cours de Génétique Médicale ;université mohammed V ,faculé de médecine et pharmacie RABAT Maroc
- 07 <http://www.chu-st-etienne.fr/ActiviteSoins/CtreReference/STBourneville/Aspects.asp>
- 08 **Mme MARTIN ,Zoé LEPELTIER**;(12/09/2017) ; Anastasiia MAMAYSUR ;UE3 – Génétique
- 09 <http://biofaculte.blogspot.com/2015/12/5-exercices-corriges-en-genetique-humain.html>
- 10 <http://terravita.chez.com/exo3genetik.htm>
- 11 **Abdelali, Mohamed**. (2006),Genetique humaine. Ed.OPU, p53.
- 12 **Céleste, Bernadette. Lauras, Benoit**.(2000), Le jeune enfant porteur de trisomie 21. Paris: 2ème Ed. Nathan Université/HER,p176
- 13 **Carlier, Michéle. Ayoun ,Catherine**.(2007); Déficiences intellectuelles et intégration sociale. Ed. Mardaga,p221
- 14 **Girard-Orgeolet S, Choiset A**. 1999; Formes cytogénétiques et épidémiologie de la trisomie 21.*Cahier de formation Bioforma* p13-18
- 15 **Turleau C, Vekemans M** .2005, Nouvelles données en génétique chromosomique. *Med /Sci*,p63-940
- 16 **Bontoux D ,Debiais F, Azais** .(2014), Rhumatologie.2°Ed. Paris, Lavoisier;(p521
- 17 **FARNDAL R.W., SIXMA J.J., BARNES M.J. et DE GROOT P.G.** (2004)The role of collagen in thrombosis and hemostasis., pp. 561–73.
- 18 Société Canadienne de l'hémophilie. *Tout sur l'hémophilie: Un guide à l'intention des familles*. seconde édition. 2010. disponible sur <http://www.hemophilia.ca/fr/documentation/documents-imprimés/l-hemophilie/>. ISBN 978-1-897489-15-4.
- 19 **JOVER CERVERO A., POVEDA RODA R., BAGAN J. et JIMENEZ SORIANO Y.** (2007)Dental treatment of patients with coagulation factor altertions: An update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*..
- 20 Disponible sur <http://www.docteurcliv.com/maladie/hemophilie>
- 21 **François Jobin**, (1995).description générale l'hémophilie,preses université laval. p521
- 22 **LEE C., BERNTORP E. et HOOTS K.** .(2010) *Textbook of hemophilia*. 2nd ed. s.l. : Wiley-Blackwell.

- 23 **SULTAN Y.** *orpha*. [En ligne] 1999. [Citation : 15 octobre 2011.] www.orpha.net/data/patho/FR/fr-hemophilie.pdf
- 24 Encyclopédie, Orphanet (2006). disponible sur <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf> .consulte 22-4-2018.
- 25 **BERTHON-ELBER M.** La prophylaxie en hémophilie : pour quels bénéfices ? *Hémophilie*. décembre 2011, 196, pp. 14-17
- 26 l'hémophilie en images : guide de l'éducateur [pdf](2009);disponible sur www.wfh.org ,consulte le 18/3/2018.)
- 27 **Littee, K.** (2016), Analyse descriptive de quatre patients beta-thalassémiques majeurs avec un diagnostic néonatal : apport de la greffe de moelle osseuse allogénique intrafamiliale. Université bordeaux UFR des sciences pharmaceutiques.
- 28 **Bonello-Palot, N. Badens, C .** (2010) , Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de la beta-thalassémie. *Rev Med Genet Hum*.
- 29 **Forget BG .**(2001); Molecular mechanisms of b-thalassemia In: Steinberg MH
- 30 **Khajavi, M., Inoue, K. et Lupski, J.R.** (2006)Non sense-mediated mRNA decay modulates clinical outcome of genetic disease. *Eur Thum Genet*
- 31 **Weatherall, D.J. et Fuchroen, S.** (2012) The hemoglobin E thalasemias. Cold Spring Harbor perspectives in medicine.
- 32 **Sankaran, V.G., Xu, J., Byron,R., Greisman,H.A., Ficher,C., Weatherall,D.J.** (2011);A fonctional element necessary for fetal hemoglobin silencing. *N Engel T Med* , p365
- 33 **Joly, P., Lacan, P., Garcia, C., Meley, R., Pondarre, C. et Francina, A.**(2011), A nouvel délétion/insertion caused by a réplication error in the beta-globin gène locus control région. *Hémoglobin*.
- 34 **M. Roussey**,(2011) «Association Française pour le Dépistage et la Prévention des handicaps de l'Enfant,» Paris .
- 35 **Has, A.** (2008) Syndromes thalassemiques majeurs et intermediaire. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare .
- 36 **Chevet, E.** (2015) Nouvelle piste thérapeutique dans la β -thalassémie. UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé ;université Angers
- 37 **Thuret, I.** (2014); Prise en charge actuelle des thalassémies intermédiaire Transfusion clinique et biologique, pp143-149.
- 38 **Joly, P., Pondarre, C. et Badens, C.** (2014), Les beta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. *Annale de biologie clinique*.
- 39 **Belkadi, I.** (2009); La beta-thalassémie. Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme docteur en médecine, service d'hématologie, CHU de Tlemcen
- 40 **A.DOMART, G.BOURNEUF.** (1981),Nouveau Larousse médicale.ED.Larousse, Paris, pp1012-1013.
- 41 [www-medlib.med.utah.edu/web Path/HEMEHTML/HEMIDX.html](http://www-medlib.med.utah.edu/web_Path/HEMEHTML/HEMIDX.html)

- 42 Etablissement Français de sang ;Drépanocytose :aidez les malades donnez votre sang !!
- 43 La Drépanocytose , Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares Info Services
0 810 63 19 20 ,)
- 44 Wikipédia (<http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Sicklecells.jpg>)
- 45 **Labie D, Elion J.** (2005) , Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine.EMC – Hématologie; 13-000-S-10, 15 p.
- 46 **Faure Antoine, Adam Guerriere, Max Belloq.** (2011). Drépanocytose /paludisme., over blog
- 47 **Griffiths,Wessler.**(september 2006), Introduction à l'Analyse génétique ,4°Ed,paris
- 48 **Caldas C, Hahn SA, da Costa LT, Redston MS, Schutte M, Seymour AB, Weinstein CL, Hruban RH, Yeo CJ, Kern SE(1994).** Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p16 (MTS1) gene in pancreatic adenocarcinoma. *Nat Genet.*;8(1):27-32.)
- 50 **CELESTE B, LAURAS B.**(2000)*Le jeune enfant porteur de trisomie 21.* Nathan Université/HER, Paris ,2° édition ; 176 p.
- 51 Lac ST Jean . (Octobre 1997) . Étude de consanguinité et d'apparentement au Sgunay (Trisomie21) Université du Québec à Chicguimi
- 52 www.atlasgeneticsoncelogy.or
- 53 Université Médicale Virtuelle Francophone ;support de cour trisomie21
- 54 **Diaz, C.** Déficiences motrices et situation de handicaps.ed APF,p291
- 55 **Lefkowitz, S., Lefkowitz, D. & Kethley, J.** (2002)Treatment of facioscapulohumeral muscular dystrophy whit denosumab. *American journal of case reports*, 13, 66-68
- 56 **Urtizbera, J., Penisson-Besnier, I. & Lévy, N.** *La dystrophie facio-scapulo-humérale.*(2011) En ligne <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/DystrophieFSH-FRfrPub62v01.pdf>
- 57 Dystrophie facio-scapulo-humérale.orphanet.(2011). En ligne www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/DystrophieFSH-FRfrPub62v01.pdf
- 58 **Urtizbera, J.** *La myopathie facio-scapulo-humérale.*(2007). En ligne http://www.asrim.ch/cms/medias/Zoom_myopathie_facioscapulohumerale.pdf
- 59 **Urtizbera, J.** *Zoom sur la myopathie facio-scapulo-humérale.*(2007). En ligne <http://www.afm>
- 60 Diaz, C. *Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale.* (1998)Evry : éditions myoline.
- 61 **Kleijer, W. J., Laugel, V., Berneburg, M., Nardo, T., Fawcett, H., Gratchev, A., Jaspers,N.G., Sarasin, A., Stefanini, M. and Lehmann, A. R.** (2008)"Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy" .*DNA Repair (Amst)*, 7, 744-50
- 62 **Kraemer KH, Lee M-M, Andrews AD, Lambert WC.** (1994)The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer: the xeroderma pigmentosum paradigm.(1994), *Archives of Dermatology* , 1018-1021
- 63 le **xeroderma pigmentosum** , Encyclopédie Orphanet Grand Public (2008) .en ligne.www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/XerodermaPigmentosum-FRfrPub3253v01.pdf

- 64 **Kraemer et al, Kraemer KH, Lee MM, Scotto J.** (1987). XERODERMA-PIGMENTOSUM - CUTANEOUS, OCULAR, AND NEUROLOGIC ABNORMALITIES IN 830 PUBLISHED CASES. *Archives of Dermatology*, 241-250
- 65 **Zghal et al, Zghal M, Faza B, Kamoun M** (2006). Xeroderma pigmentosum. *EMC (Elsevier SAS, Paris) Dermatologie*. 98-66
- 66 **Dollfus H, Porto F, Caussade P, Speeg-Schatz C, Sahel J, Grosshans E, Flament J,** (2003), Sarasin A Ocular manifestations in the inherited DNA repair disorders. *Surv Ophthalmol*. 107-122
- 67 **Norgauer J, Idzko M, Panther E, Hellstern O, Herouy Y.**(2003). . Xeroderma pigmentosum. *Eur J Dermatol* . p 4-9
- 67 **Bridges BA.** (1998) UV-induced mutations and skin cancer: how important is the link? *Mutat Res* , 23-30
- 69 **Sarasin A.** (1999), The molecular pathways of ultraviolet-induced carcinogenesis. *Mutat Res*. 5-10
- 70 **Daya-Grosjean L, Sarasin A .**(2005), The role of UV induced lesions in skin carcinogenesis: an overview of oncogene and tumor suppressor gene modifications in xeroderma pigmentosum skin tumors. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 43-56
- 71 **Didier Bessis, Camille Francés, Bernard Guillot,**(2012), manifestations dermatologiques des maladies d'organes ;paris p80.
- 72 L'ataxie de Friedreich Encyclopédie, Orphanet .(2006) .disponible sur <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/AtaxiedeFriedreich-FRfrPub45.pdf> .consulté 24/3/2018
- 73 **Reetz K, Dogan M, Costa A, Dafotakis M,** (2015) .Biological and clinical characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: a cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol* Feb:174-82
- 74 **Campuzano. V, Monterminé.**(1996) .Friedreich ataxia ,autosomal recessive disease caused by intronic GAA tripelet repeat expansion. *Science (New York)* p271
- 75 **Cossee M, Durr A, Schmitt M, Dahl N, Trouillas P, Allinson P.** (1999). Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. *Annals of neurology* 200–6.
- 76 **C. Strazielle, R. L.**(2002). Les caractéristiques neuropsychologiques de l'ataxie de Friedreich *Revue de neuropsychologie* vol. 12: pp.437-456
- 77 (ÉPI) GÉNÉTIQUE /OGM - www.neurologie-de-l-environnement.fr
- 78 <https://www.memorangapp.com/flashcards/150283/UWorld+2>
- 79 98 Encyclopédie Orphanet Encyclopédie (2006)
.(en ligne) <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Willebrand-FRfrPub3497.pdf>
- 80 **F. Boehlen H. Robert-Ebadi P. de Moerloose. Rev Med Suisse** (2007); volume 3. 31997. Disponible sur <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-97/31997>
- 81 **F. Boehlen H. Robert-Ebadi P. de Moerloose.; Rev Med Suisse** (2007); volume 3. 31997 <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-97/31997>
- 82 **Sutherland MS, Cumming AM, Bowman M.** (2009). A novel deletion mutation is recurrent in von Willebrand disease types 1 and 3. *Blood*;114:1091–1098.

- 83 **Marrache D, Boyer-Neumann C, Mercier F.**(2004)*Maladie de Willebrand, grossesse et accouchement. Le praticien en anesthésie-réanimation*
- 83 <https://www.canadian-nurse.com/fr/articles/issues/2015/avril-2015/les-chiffres-le-17-avril-est-la-journee-mondiale-de-lhemophilie>
- 84 http://www.elwatan.com/regions/est/annaba/86-nouveaux-hemophiles-diagnostiques-en-2018-23-04-2018-366781_133.php
- 85 <https://www.doctinews.com/index.php/doctinews/dossier/item/2111-la-thalass%C3%A9mie>
- 86 https://www-reflexiondz-net.cdn.ampproject.org/v/s/www.reflexiondz.net/2-de-la-population-en-Algerie-est-touchee-par-la-thalassemie_a18816.amp.html?amp_js_v=a1&_gsa=1&usqp=mq331AQCCAE%3D#amp_tf=Source%2A%3A%20%251%24s&share=https%3A%2F%2Fwww.reflexiondz.net%2F2-de-la-population-en-Algerie-est-touchee-par-la-thalassemie_a18816.html
- 87 <https://www.parisglobalforum.org/2018/01/25/la-drepanocytose-premiere-maladie-genetique-au-monde/>
- 88 <http://www.un.org/fr/events/downsyndromeday/background.shtml>
- 89 https://www-algerie--focus-com.cdn.ampproject.org/v/www.algerie-focus.com/2015/03/journee-mondiale-de-la-trisomie/amp/?amp_js_v=a1&_gsa=1&usqp=mq331AQCCAE%3D#amp_tf=Source%2A%3A%20%251%24s&share=http%3A%2F%2Fwww.algerie-focus.com%2F2015%2F03%2Fjournee-mondiale-de-la-trisomie%2F