

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*

\*\*\*\*\*

**Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen**

\*\*\*\*\*



**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers**  
**Département d'Écologie et Environnement**

\*\*\*\*\*

*Mémoire*

Présenté par :

**M<sup>lle</sup> Fayza BELMOKHTAR**

Pour l'obtention du diplôme de

**MAGISTER EN BIOLOGIE**

*Option : Génétique Moléculaire des Populations Humaines*

\*\*\*\*\*

*Thème :*

**ÉTUDE DE L'ORIGINE DE LA NON-DISJONCTION CHEZ LES FAMILLES DE TRISOMIQUES 21**

*Soutenu le : 24/12/2014*

*Devant le jury composé de :*

\*\*\*\*\*

**Présidente :** M<sup>me</sup> ATIK BEKKARA Fawzia

Pr. Université de Tlemcen

**Examineur :** M<sup>f</sup> BABA HAMED Mohamed Bey

Pr. Université d'Oran

**Examineur :** M<sup>f</sup> HEBRI Sid Tedj

MCA. Université de Tlemcen

**Directeur :** M<sup>f</sup> KERFOUF Ahmed

Pr. Université de Sidi-Bel-Abbès

**Année Universitaire : 2014-2015**

***A** mes très chers parents pour l'amour qu'ils me portent,  
pour leur soutien et pour tout ce qu'ils font pour moi*

***A** mes frères et sœurs pour leur aide précieuse au quotidien  
**A** ma sœur et ma jumelle Rahma. Merci pour tous les moments que  
nous avons passés côte à côte, pour ton bonne humeur  
et pour la confiance que tu as toujours eu en moi*

***A** tous les membres de ma grande famille*

***A** mes ami(e)s pour leur présence dans les moments difficiles*

***A** tous ce qu'ils me connaissent de près ou de loin.*

*Je dédie ce travail*

# REMERCIEMENTS

*Je* désire remercier chaleureusement mon encadreur, Monsieur **KERFOUF Ahmed**, Professeur à la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Djillali Liabès de Sidi Bel Abbès, pour m'avoir donné l'opportunité d'être un élément dans son équipe, pour son ouverture d'esprit et son dynamisme qu'il insuffle dans son équipe.

Votre gentillesse, votre générosité et votre disponibilité, Monsieur, m'ont toujours beaucoup touché. Je vous remercie Monsieur sincèrement pour tous les précieux conseils que vous m'avez prodigués tout au long de ce travail. Votre aide Monsieur était dans un moment difficile. Merci de m'avoir accordé votre confiance, de m'avoir soutenu, et de m'avoir permis de mener à terme ce projet. Soyez assuré Monsieur de ma reconnaissance sincère, de ma gratitude et de mon profond respect.

Avec beaucoup de gratitude, je remercie Madame **ATIK BEKKARA Fawzia**, Professeur à la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers, Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle me fait d'accepter la présidence de ce jury. Merci Madame pour vos précieux conseils, vos encouragements et pour votre grande qualité humaine. Veuillez trouver ici Madame, le témoignage de mon très grand respect et l'expression de mes sincères remerciements.

*Je* témoigne ma reconnaissance à Monsieur **BABA HAMED Mohamed Bey**, Professeur à la faculté des Sciences, Université d'Oran, pour avoir accepté de juger ce travail malgré ses multiples préoccupations. Veuillez trouver ici Monsieur, l'expression de ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

*Mes* vifs remerciements s'adressent également à Monsieur le docteur **HEBRI Sid Tedj**, Maître de conférences hospitalo-universitaires de classe A à la faculté de médecine, Université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen, pour avoir accepté d'examiner ce travail. Soyez assuré Monsieur de ma profonde reconnaissance.

*Un* grand merci s'adresse à l'ensemble du personnel de service de pédiatrie de l'Établissement Public Hospitalier de Maghnia, et aux équipes des laboratoires d'analyses

médicales que j'ai eu l'occasion de travailler avec eux pour leur accueil chaleureux et leur soutien technique. Merci à vous pour les nombreuses discussions scientifiques très intéressantes qu'on a pu avoir lieu et pour vos conseils que je les retrouve très impressionnants.

*Je remercie énormément l'ensemble du personnel de centre psychopédagogique pour enfants inadaptés mentaux de Maghnia, pour leur accueil, leur disponibilité et leur soutien quotidien durant mes séjours au niveau du centre.*

*Un grand hommage à tous les enfants trisomiques 21 qui ont fait l'objet de cette étude ainsi que leurs parents. Merci pour votre confiance, votre accueil chaleureux, votre bonne humeur et pour vos belles sourires que je les retiens toujours en mémoire, sans vous ce travail n'aura jamais vu la lumière.*

*Enfin, je remercie toutes les personnes qui, de près ou de loin, consciemment ou inconsciemment, passées ou présentes ont participé à mes années de formations académiques, scientifiques et personnelles. Soyez assurés Mesdames et Messieurs de mes sincères remerciements.*

# RÉSUMÉ

*La trisomie 21 est la première cause génétique du retard mental et l'anomalie chromosomique la plus fréquente.*

*Dans le but d'étudier l'origine de la non-disjonction chromosomique chez les cas trisomiques 21, ainsi que d'évaluer l'aspect sociodémographique, clinique et biologique, une étude a été menée sur 40 familles dont 22 ont un enfant trisomique et 18 familles témoins. Une enquête génétique a été performée à toutes les familles dans le but de dresser l'histoire familiale, et une étude cytogénétique a été réalisée par l'établissement du caryotype (coloration directe au Giemsa, en bandes R et en bandes G).*

*L'étude a révélé que l'âge moyen des enfants trisomiques était de 11.22 ans avec un sexe ratio de 1.75, la prédominance masculine est marquée (63.6%). L'âge moyen des mères à la conception des enfants trisomiques était de 36 ans, Il est significativement plus élevé par rapport aux cas témoins. 50% des grossesses ont été suivies sans avoir bénéficié d'un dépistage prénatal, ni de conseil génétique vue leur niveau socioéconomique bas. L'âge paternel reste sans effet. Les garçons trisomiques présentent un IMC moyen supérieur à celui des sujets témoins. 28.57% des garçons trisomiques de 15 à 19 ans ont un retard mental sévère. La majorité des enfants trisomiques souffrent de troubles visuelles et le syndrome dysmorphie est retrouvé dans tous les cas avec une intensité variable. La consanguinité reste sans effet significatif direct. Les paramètres biochimiques, hormonaux et hématologiques ne montrent pas une différence significative entre les cas et les témoins. L'étude génétique a montré que tous les cas étudiés présentent une trisomie 21 libre et homogène (47,XX,+21 ; 47,XY,+21), les caryotypes des parents étaient normaux (46,XX ; 46,XY).*

*La présente étude suggère que la non-disjonction chromosomique dans la trisomie 21 était essentiellement d'origine maternelle, étant donné que les femmes âgées présentent un risque accru. Cependant, d'autres facteurs associés peuvent être existés chez les femmes plus jeunes.*

**Mots clés :** Trisomie 21, Caryotype, Chromosome, Non-disjonction, Conseil génétique.

# ABSTRACT

*Trisomy 21* is the first genetic cause of mental retardation and the most common chromosomal abnormality.

*In order to study the origin of chromosomal non-disjunction in trisomy 21 cases and to assess the sociodemographic, clinical and biological features. A study was carried out among 40 families of which 22 have a child with Down syndrome and 18 control families. A genetic survey was performed to all families in order to establish family history and cytogenetic analyses were realized using Karyotype methods (direct coloration Giemsa, R banding and G banding).*

*The study revealed that the average age of children with Down syndrome was 11.22 years old with a sex ratio of 1.75, the male predominance was marked (63.6%). The average age of mothers at the conception of children with Down syndrome was 36 years old. It was significantly higher in trisomic patients than control subjects. 50 % of the pregnancies were followed without having benefited neither from a prenatal screening, nor from a genetic counseling because their low socioeconomic level. The paternal age had no effect. Boys with Down syndrome had an average BMI greater than the control subjects. 28.57% of boys with Down syndrome aged from 15 to 19 had severe mental retardation. The majority of the trisomic children suffered from visual disorders. Dysmorphic syndrome was found in all cases with a variable intensity. Consanguinity had no direct significant effect. Biochemical, hormonal and hematological parameters didn't show significant differences between cases and control subjects. The genetic analyses showed that all studied cases had a free and homogeneous trisomy 21 (47,XX,+21; 47,XY,+21), the karyotypes of the parents were normal (46,XX; 46,XY).*

*The present study suggests that maternal origin of chromosomal non-disjunction was the main cause of trisomy 21. The older women have an increased risk. However, other associated factors may be existed among younger women.*

**Key words:** Trisomy 21, Karyotype, Chromosome, Non-disjunction, Genetic counseling

## الملخص

التثالث الصبغي 21 هو السبب الجيني الأول للتأخر الذهني وهو التشوه الصبغي الأكثر انتشاراً.

بهدف دراسة اصل عدم الانفصال الصبغي عند الأشخاص الذين يعانون من التثالث الصبغي 21، وكذا تقييم الوضع الاجتماعي-الديمقراطي، الطبي والبيولوجي، قمنا بدراسة 40 عائلة، منها 22 لديهم على الأقل طفل واحد يعاني من هذا المرض و 18 عائلة شاهدة. الاستقصاء الجيني كان موجهاً لكل العائلات وذلك بهدف دراسة التاريخ العائلي، كما أن الدراسة الضبقية كانت بانحاز لوحة الصبغيات (صبغ مباشر أو على شكل شرائط R و G)

الدراسة أظهرت أن متوسط سن الأطفال المعاقين هو 11.22 سنة، نسبة الأجناس هي 1.75 مع هيمنة الجنس الذكري في 63.6%. متوسط عمر أمهات الأطفال المعاقين عند الحمل هو 36 سنة، والذي يبقى مرتفعاً مقارنة بالشهود. 50% من النساء الحوامل لا يستفدن من معاينات خاصة في مرحلة ما قبل الولادة، ولا أيضاً من أي نصيحة وراثية نظراً للمستوى الاجتماعي - الاقتصادي المتردد. السن الأبوي يبقى بدون تأثير. متوسط الوزن لدى الأولاد المعاقين يبقى مرتفعاً مقارنة بالشواهد. 28.57% من الأولاد المعاقين والذي تتراوح أعمارهم ما بين 15 و 19 سنة لديهم تأخر ذهني متطور، معظم الأطفال المعاقين يعانون من اضطرابات نظرية مع وجود تشوهات بنسب متفاوتة. الزواج بالقرابة ليس له تأثيراً مباشراً. فيما يخص المعطبات البيوكيميائية، الهورمونية والدموية، النتائج لا تظهر أي إختلاف ما بين المعاقين والشواهد. الدراسة الوراثية أظهرت أن جميع الحالات التي درست تعاني من التثالث الصبغي 21 حر ومتجانس (47,XY,+21 ; 47,XX,+21) لوحة الصبغيات للأبوين لم تظهر أي مرض (46,XY ; 46,XX).

الدراسة الحالية أظهرت أن عدم إنفصال الصبغي عند حالات الإعاقة بالتثالث الصبغي 21 راجعة أساساً إلى الأم، ذلك أن السيدات الأكبر سناً يكن أكثر تعرضاً لهذه الظاهرة، لكن تبقى هناك عوامل أخرى مرتبطة بهذا المرض عند السيدات الأصغر سناً.

**الكلمات المفتاحية:** التثالث الصبغي 21، لوحة الصبغيات، الصبغي، عدم الإنفصال، النصيحة الوراثية.

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Présentation schématique des différents types de chromosomes humains.....	05
<b>Figure 2.</b> Subdivision d'un chromosome 21 en bandes et sous bandes (bandes R).....	05
<b>Figure 3.</b> Représentation schématique d'inversions péri (A) et paracentriques (B).....	09
<b>Figure 4.</b> Représentation schématique d'insertions directes (A) et inversées (B).....	10
<b>Figure 5.</b> Représentation schématique d'une translocation Robertsonienne impliquant les chromosomes 14 et 21 (A), et d'une translocation réciproque (B).....	11
<b>Figure 6.</b> Représentation schématique d'une délétion terminale (A), et d'une délétion interstitielle (B).....	11
<b>Figure 7.</b> Représentation schématique d'un chromosome en anneau.....	12
<b>Figure 8.</b> Représentation schématique d'une duplication.....	12
<b>Figure 9.</b> Prévalence totale et celle des nouveaux-nés pour 10 000 naissances de trisomie 21 dans 12 pays européens, d'après les données des registres EUROCAT pour la période (1990-2009).....	18
<b>Figure 10.</b> Prévalence (%) de la trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge maternel...	21
<b>Figure 11.</b> Augmentation de la proportion d'ovocytes trisomie 21 dans l'ovaire âgé.....	22
<b>Figure 12.</b> (A) Méiose normale. (B, C, D) Différents mécanismes de formation des aneuploïdies lors de la méiose.....	28
<b>Figure 13.</b> Configuration d'une paire de chromosomes acrocentriques présentant un échange chiasmatique en prométaphase 1, métaphase 1 et anaphase 1.....	30
<b>Figure 14.</b> Cartographie du chromosome 21.....	33
<b>Figure 15.</b> Régions synténiques entre le chromosome 21 humain (HSA21) et les chromosomes murins (MMU) 10, 16 et 17.....	34
<b>Figure 16.</b> Cartographie moléculaire de 24 phénotypes du SD sur le HSA21.....	36
<b>Figure 17.</b> Signes cliniques de la trisomie 21.....	38
<b>Figure 18.</b> Caryotype en bande G d'une trisomie 21 libre chez une fille (47,XX,+21), présence de 3 copies de chromosomes 21.....	45
<b>Figure 19.</b> Caryotype en bandes R d'une trisomie 21 libre et homogène chez une fille (47,XX,+21), présence de 3 copies de chromosomes 21.....	45
<b>Figure 20.</b> Caryotype en bande G d'une trisomie 21 par translocation Robertsonienne chez une fille (46, XX, der(21;21)(q10;q10),+21).....	46
<b>Figure 21.</b> Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence sur noyaux interphasique d'un fœtus trisomique 21.....	48
<b>Figure 22.</b> Principe de l'hybridation génomique comparative sur puce à ADN (CGH array).....	49
<b>Figure 23.</b> PCR fluorescente quantitative de marqueur D21S1270 d'une trisomie 21 libre en (B) et sa mère en (A).....	52
<b>Figure 24.</b> Principe du dosage de TSH par la technique d'électrochimiluminescence (ECLIA) (méthode de sandwich).....	59
<b>Figure 25.</b> Répartition des enfants trisomiques 21 selon les tranches d'âges.....	68

<b>Figure 26.</b> Répartition des enfants trisomiques 21 selon le sexe.....	69
<b>Figure 27.</b> Répartition des enfants trisomiques 21 selon le niveau socio-économique parental.....	69
<b>Figure 28.</b> Répartition des enfants trisomiques 21 selon leurs IMC.....	70
<b>Figure 29.</b> Evaluation du retard mental chez les enfants trisomiques 21 selon le sexe.....	71
<b>Figure 30.</b> Evaluation du retard mental chez les garçons trisomiques 21 selon les tranches d'âges.....	71
<b>Figure 31.</b> Pathologies fréquemment associées à la trisomie 21.....	72
<b>Figure 32.</b> Distribution de l'âge maternel d'enfants trisomiques 21.....	73
<b>Figure 33.</b> Fréquence de la trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge maternel.....	74
<b>Figure 34.</b> Fréquence de la trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge paternel.....	74
<b>Figure 35.</b> Fréquences de la consanguinité parentale chez les cas trisomiques 21 et les cas témoins.....	76
<b>Figure 36.</b> Fréquences des mères d'enfants trisomiques 21 réalisant un dépistage prénatal au cours de leurs grossesses.....	77
<b>Figure 37.</b> Distribution des groupes sanguins ABO (A) et Rhésus (B) chez les enfants trisomiques 21.....	79
<b>Figure 38.</b> Arbre généalogique de la famille 1.....	81
<b>Figure 39.</b> (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype normal par coloration simple du père (IV.4) (46,XY).....	81
<b>Figure 40.</b> (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype normal par coloration simple de la mère (IV.5) (46,XX).....	82
<b>Figure 41.</b> (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype par coloration simple de la fille (V.10) présentant une trisomie 21 libre et homogène (47,XX,+21).....	82
<b>Figure 42.</b> Arbre généalogique de la famille 2.....	83
<b>Figure 43.</b> (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype en bandes R du garçon (IV.5) présentant une trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21).....	83
<b>Figure 44.</b> Arbre généalogique de la famille 3.....	84
<b>Figure 45.</b> (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype en bandes G de la fille (III.10) présentant une trisomie 21 libre et homogène (47,XX,+21).....	84
<b>Figure 46.</b> Arbre généalogique de la famille 4.....	85
<b>Figure 47.</b> (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype en bandes G du garçon (IV.4) présentant une trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21).....	85
<b>Figure 48.</b> Arbre généalogique de la famille 5.....	86
<b>Figure 49.</b> (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype en bandes R du garçon (III.4) présentant une trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21).....	86
<b>Figure 50.</b> Arbre généalogique de la famille 6.....	87

---

<b>Figure 51.</b> (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype en début du bandes R du garçon (IV.4) présentant une trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21).....	88
<b>Figure 52.</b> Arbre généalogique de la famille 7.....	88
<b>Figure 53.</b> (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype standard par coloration simple du garçon (III.2) présentant une trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21).....	89
<b>Figure 54.</b> Arbre généalogique de la famille 8.....	90
<b>Figure 55.</b> (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype en bandes R du garçon (III.1) présentant une trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21).....	90
<b>Figure 56.</b> Arbre généalogique de la famille 9 (témoin).....	91
<b>Figure 57.</b> (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype normal en bandes G du garçon (III.2) (46,XY).....	91
<b>Figure 58.</b> Arbre généalogique de la famille 10 (témoin).....	92
<b>Figure 59.</b> (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype normal en bandes G de la fille (III.2) (46,XX).....	92

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Fréquences des anomalies chromosomiques chez les nouveau-nés.....	14
<b>Tableau 2.</b> Les principales dates dans la découverte de la trisomie 21.....	17
<b>Tableau 3.</b> Prévalence des cas de trisomie 21 dépistés dans différents pays européens (1990-2009).....	18
<b>Tableau 4.</b> Risque estimé de récurrence de la trisomie 21 en fonction de l'âge maternel.....	22
<b>Tableau 5.</b> Fréquences des variantes cytogénétiques de la trisomie 21 selon quelques études épidémiologiques.....	25
<b>Tableau 6.</b> Origine parentale de la trisomie 21.....	26
<b>Tableau 7.</b> Fréquences des problèmes médicaux associés au syndrome de Down.....	39
<b>Tableau 8.</b> Caractéristiques des chromosomes dans le caryotype humain.....	65
<b>Tableau 9.</b> Moyennes d'IMC chez les cas trisomiques 21 et les cas témoins.....	70
<b>Tableau 10.</b> Moyennes d'âges maternels et paternels chez les cas trisomiques 21 et les cas témoins.....	73
<b>Tableau 11.</b> Moyenne d'âge maternel à la naissance du premier enfant.....	75
<b>Tableau 12.</b> Valeurs moyennes des paramètres biochimiques, hormonaux et hémato- logiques chez les enfants trisomiques 21 et les enfants témoins.....	78
<b>Tableau 13.</b> Comparaison des groupes sanguins ABO/Rhésus des enfants trisomiques 21 et des cas témoins.....	79

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>ADN</b>	Acide Désoxyribo Nucléique
<b>AFP</b>	$\alpha$ -foetprotéine
<b>ARN</b>	Acide Ribo Nucléique
<b>BAC</b>	Bacterial Artificial Chromosome
<b>CGH array</b>	Comparative Genomic Hybridization array
<b>der</b>	Chromosome dérivé
<b>DSCR</b>	Down Syndrome Critical Region
<b>EBS</b>	Earl Balanced Salt
<b>EUROCAT</b>	European Surveillance of Congenital Anomalies
<b>FISH</b>	Fluorescent <i>In Situ</i> Hybridization
<b>FNS</b>	Formule Numération Sanguine
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>hCG</b>	human Chorionic Gonadotropin
<b>HSA21</b>	Homo Sapiens 21-chromosome 21 humain-
<b>IMG</b>	Interruption Médicale de Grossesse
<b>iso</b>	Isochromosome
<b>Kb</b>	KiloBase
<b>Mb</b>	Mégabase
<b>MMU</b>	Mus Musculus
<b>NOR</b>	Organisateurs Nucléolaires
<b>OMS</b>	Organisation Mondial de la Santé
<b>P</b>	Probabilité
<b>PAPP-A</b>	Pregnancy-Associated Plasma Protein A
<b>pb</b>	Paire de base
<b>PBS</b>	Phosphate Buffer Salt
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PHA</b>	Phytohématoagglutinine
<b>Rob</b>	Translocation Robertsonienne
<b>RS</b>	Régions de susceptibilités
<b>RT-PCR</b>	Reverse Transcriptase- Polymérase Chain Réaction.
<b>SD</b>	Syndrome de Down
<b>SNP</b>	Single Nucleotide Polymorphism
<b>STR</b>	Short Tandem Repeats
<b>t</b>	Translocation
<b>T21</b>	Trisomie 21
<b>TSH</b>	Thyroid Stimulating Hormone
<b>uE3</b>	Unconjugated Estriol
<b><math>\beta</math>hCG</b>	Bêta hormone Chorionique Gonadotrope

# T ABLE DES MATIÈRES

Remerciements.....	
Résumé.....	
Abstract.....	
Résumé en arabe.....	
Liste des figures.....	
Liste des tableaux.....	
Liste des abréviations.....	
<b>Introduction.....</b>	<b>01</b>
<b>Partie 1 : Synthèse Bibliographique</b>	
<b>Chapitre 1 : Généralités sur les chromosomes et les anomalies chromosomiques.....</b>	<b>04</b>
1.1 Chromosomes.....	04
1.2 Anomalies chromosomiques.....	06
1.2.1 Anomalies de nombre.....	06
1.2.1.1 Polyploïdies.....	06
1.2.1.2 Aneuploïdies.....	07
1.2.1.2.1 Monosomie.....	07
1.2.1.2.2 Trisomie.....	07
1.2.1.2.3 Cas particulier: chromosomes marqueurs.....	07
1.2.2 Anomalies de structure ou remaniements chromosomiques.....	08
1.2.2.1 Remaniements équilibrés.....	08
1.2.2.1.1 Inversions.....	08
1.2.2.1.2 Insertions.....	09
1.2.2.1.3 Translocations.....	10
1.2.2.2 Remaniements déséquilibrés.....	11
1.2.2.2.1 Délétions.....	11
1.2.2.2.2 Chromosomes en anneaux.....	12
1.2.2.2.3 Duplications.....	12
1.2.2.2.4 Isochromosomes.....	13
1.2.3 Fréquences des anomalies chromosomiques.....	13
<b>Chapitre 2 : Trisomie 21.....</b>	<b>15</b>
2.1 Définition.....	15
2.2 Historique.....	15
2.3 Epidémiologie.....	17
2.3.1 En Europe.....	17

2.3.2 En Amérique.....	19
2.3.3 En Afrique.....	19
2.3.4 Prévalence et espérance de vie.....	20
2.4 Facteurs de risque.....	20
2.4.1 Effet de l'âge maternel sur la fréquence de trisomie 21.....	20
2.4.2 Récurrence de la trisomie 21.....	22
2.4.3 Antécédent familiale de trisomie 21.....	23
2.4.4 Consanguinité.....	23
2.4.5 Descendance des parents atteints de trisomie 21.....	23
2.4.6 Environnement.....	23
2.5 Mécanismes cytogénétiques de survenue de la trisomie 21.....	24
2.5.1 Trisomie 21 libre et homogène.....	25
2.5.1.1 Ovogénèse et la non-disjonction méiotique.....	26
2.5.1.2 Mécanismes de la non-disjonction méiotique.....	27
2.5.1.2.1 Non-disjonction de la première division méiotique.....	27
2.5.1.2.2 Non-disjonction de la deuxième division méiotique.....	28
2.5.1.3 Anomalies de recombinaisons génétiques.....	28
2.5.2 Trisomie 21 en mosaïque.....	30
2.5.3 Trisomie 21 par translocation.....	31
2.5.3.1 Translocation robertsonienne.....	31
2.5.3.2 Translocation réciproque.....	31
2.5.4 Trisomie 21 partielle.....	32
2.5.5 Trisomie 21 associée à d'autres anomalies génétiques.....	32
2.6 Bases moléculaires de la trisomie 21.....	32
2.6.1 Chromosome 21.....	32
2.6.1.1 Cartographie physique du chromosome 21.....	32
2.6.1.2 Cartographie génique du chromosome 21.....	33
2.6.2 Corrélations génotypes-phénotypes.....	34
2.6.2.1 Hypothèse de la région critique du syndrome de Down.....	35
2.6.2.2 Hypothèse d'instabilité de développement.....	36
2.6.2.3 Nouvelles hypothèses.....	37
2.7 Aspects cliniques de la trisomie 21.....	37
2.7.1 Anomalies morphologiques.....	37
2.7.2 Retard mental.....	38
2.7.3 Pathologies fréquemment rencontrées.....	39
2.8 Dépistage et diagnostic prénatal de la trisomie 21.....	40
2.8.1 Dépistage prénatal de la trisomie 21.....	40
2.8.2 Diagnostic prénatal de la trisomie 21.....	41
2.8.3 Conseil génétique.....	42

**Chapitre 3 : Apport des techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire dans la détection des remaniements génomiques liés à la trisomie 21..... 43**

3.1 Technique de cytogénétique conventionnelle: Caryotype.....	43
--	----

3.2 Techniques de cytogénétique moléculaire fondées sur l'hybridation.....	46
3.2.1 Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence (FISH).....	46
3.2.2 Hybridation Génomique Comparative (CGH) sur métaphase.....	48
3.2.3 Hybridation Génomique Comparative sur puces à ADN (CGH array).....	48
3.2.4 Puces à SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms).....	50
3.3 Technique de biologie moléculaire fondée sur la PCR fluorescente quantitative.....	50

## **Partie 2 : Méthodologie**

<b>Chapitre 1 : Matériel et méthodes.....</b>	<b>53</b>
1.1 Objectifs du travail.....	53
1.2 Type d'étude.....	53
1.3 Cadre d'étude.....	53
1.4 Population d'étude.....	54
1.5 Critères de sélection.....	54
1.5.1 Critères d'inclusion.....	54
1.5.2 Critères d'exclusion.....	54
1.6 Méthode d'étude.....	54
1.7 Examens de diagnostic.....	55
1.7.1 Examen clinique.....	55
1.7.2 Examens biologiques.....	56
1.7.2.1 Prélèvements sanguins.....	56
1.7.2.2 Principes et techniques de dosage utilisés.....	56
1.7.2.2.1 Paramètres biochimiques.....	56
1.7.2.2.2 Paramètres hormonaux.....	58
1.7.2.2.3 Paramètres hématologiques.....	59
1.7.3 Analyse cytogénétique : mise au point du caryotype sur sang total.....	60
1.7.3.1 Principe du caryotype.....	60
1.7.3.2 Caryotype standard sur sang total.....	60
1.7.3.2.1 Coloration directe au Giemsa.....	63
1.7.3.2.2 Dénaturation thermique en bandes R.....	63
1.7.3.2.3 Dénaturation enzymatique en bandes G.....	64
1.7.3.3 Principes d'identification chromosomique.....	65
1.8 Analyse statistique.....	66
<b>Chapitre 2 : Résultats.....</b>	<b>68</b>
2.1 Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude.....	68
2.1.1 Répartition des enfants trisomiques 21 selon tranches âges.....	68
2.1.2 Répartition des enfants trisomiques 21 selon le sexe.....	68
2.1.3 Niveau socioéconomique parental.....	69
2.2 Caractéristiques cliniques de la population d'étude.....	70
2.2.1 Répartition des enfants trisomiques 21 selon leurs IMC (Indice de Masse Corporelle).....	70

---

2.2.2 Evaluation du retard mental chez les enfants trisomiques 21.....	71
2.2.3 Pathologies fréquemment rencontrées chez les enfants trisomiques 21.....	72
2.3 Antécédents personnels de la trisomie 21.....	73
2.3.1 Impact de l'âge maternel sur la trisomie 21.....	73
2.3.2 Impact de l'âge paternel sur la trisomie 21.....	74
2.3.3 Primiparité.....	75
2.3.4 Consanguinité.....	75
2.3.5 Réalisation d'un dépistage ou diagnostic prénatal.....	76
2.4 Paramètres biologiques.....	77
2.5 Distribution des groupes sanguins ABO et Rhésus chez les enfants trisomiques 21.....	78
2.6 Analyse cytogénétique.....	80
<b>Discussion générale.....</b>	<b>93</b>
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>102</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>105</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>123</b>

# I NTRODUCTION

La trisomie 21 ou syndrome de Down constitue l'aberration chromosomique viable la plus fréquente, et la première cause du retard mental chez l'enfant. Elle touche un enfant pour 700 naissances vivantes (Doubaj *et al.*, 2010). On compte 6 millions de cas dans le monde (Roizen et Patterson, 2003). Près de 80.000 trisomiques 21 sont actuellement comptés en Algérie (ANET, 2012).

Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1866 par John Down qui a fait une description détaillée des personnes trisomiques. Puis, en 1959, Jérôme Lejeune et ses collaborateurs ont découvert l'existence d'un troisième chromosome sur le 21<sup>ème</sup> paire chromosomique chez ces patients à l'origine du syndrome.

La trisomie 21 se traduit par de multiples malformations anatomiques, un aspect morphologique particulier et un retard mental constant plus ou moins sévère (Bouizegarène *et al.*, 2008).

L'étude des marqueurs génétiques a montré que la trisomie 21 résulte dans 90% des cas d'une erreur (non-disjonction du chromosome 21) au cours de la méiose maternelle, environ 8% des cas résultent d'une erreur paternelle et dans 4% des cas il existe une non-disjonction mitotique postzygotique (Turleau et Vekemans, 2010). L'âge maternel avancé est à l'origine d'une non-disjonction méiotique (Doubaj *et al.*, 2010). Cependant, la base biologique de l'effet de l'âge maternel reste largement inconnue (Turleau et Vekemans, 2010).

En effet, la majorité des aneuploïdies d'origine maternelle a pour cause une erreur de ségrégation survenue de *novo* lors de la première division méiotique (Pellestor, 2004).

Des études moléculaires familiales réalisées pour différentes trisomies ont mis en évidence une diminution voir un absence de recombinaison méiotique pour les chromosomes impliqués dans les trisomies (Sherman *et al.*, 1991 ; Hassold *et al.*, 1995). Suggérant que le profil de recombinaison était un facteur important de prédisposition à la non-disjonction méiotique. Des études plus récentes ont démontré l'existence d'une corrélation entre la position des

chiasmata sur les chromosomes et la survenue des non-disjonctions de première division méiotique (Lamb *et al.*, 1997).

Vue que l'âge maternel était le facteur de risque le plus associé à l'augmentation de la fréquence de la trisomie 21, un caryotype fœtal était proposé systématiquement à toutes les femmes enceintes âgées de trente-huit ans au moment de leur grossesse depuis la fin des années 70 dans les pays développés. Cette stratégie permettait de détecter environ 30% des grossesses avec fœtus atteint de trisomie 21. Cependant, elle excluait les femmes plus jeunes qui présentaient, certes un risque plus faible de survenue de la trisomie 21, mais chez qui survenaient 70% des grossesses avec un fœtus atteint de la trisomie 21 (Girard-Orgeolet et Choiset, 1999; Bouizegarène *et al.*, 2008). Toutefois, en raison des risques associés aux techniques de prélèvement de cellules fœtales (perte fœtale essentiellement), du nombre limité de laboratoire de cytogénétique et du coût des examens, le diagnostic prénatal de la trisomie 21 n'a pas été proposé de façon systématique à toutes les femmes enceintes, le dépistage prénatal a alors été développé.

Pour les pays en voie de développement et surtout l'Algérie, cette maladie est loin d'être rare et pourtant elle reste orpheline sur le plan de la recherche. Le développement d'une stratégie de dépistage et de diagnostic prénatal reste une nécessité qu'on doit mettre en place.

Ainsi, un diagnostic postnatal du syndrome de Down reste très tardif en Algérie. Les signes visibles à la naissance ne suffisent pas pour qu'un diagnostic soit posé, dans tous les cas, la confirmation par un caryotype est nécessaire. Cependant, le diagnostic de la trisomie 21 se fait toujours cliniquement car l'accès aux tests génétiques est limité par leur coût élevé et par l'absence du conseil génétique.

L'objectif principal de cette étude consiste à savoir si un lien peut être établi entre les enfants trisomiques 21 et leurs ascendances, et de préciser l'origine parentale du chromosome surnuméraire à l'origine de l'aberration chromosomique de l'enfant, en mettant au point les diverses techniques du caryotype (caryotype simple et en bandes R et bandes G), comme méthodes de diagnostic postnatal du syndrome de Down.

Notre étude comporte 2 grandes parties:

La première partie représente une revue bibliographique qui contient 3 chapitres :

- Un premier chapitre donne une vue générale sur les anomalies chromosomiques numériques et structurales.

- Un deuxième chapitre présente une étude détaillée de la trisomie 21, son épidémiologie, ses facteurs étiologiques, les mécanismes cytogénétiques de survenue de la pathologie, son aspect clinique et moléculaire, ainsi que le rôle du conseil génétique.
- Un troisième chapitre présente le rôle de quelques techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire dans la détection des anomalies chromosomiques liées à la trisomie 21.

*La deuxième partie est consacrée à la démarche méthodologique, aux résultats, à la discussion et aux perspectives.*

***Partie 1 :***  
***Synthèse Bibliographique***

---

# C H A P I T R E 1 :

## GÉNÉRALITÉS SUR LES CHROMOSOMES ET LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

### 1.1 Chromosomes

*Le terme de chromosome a été proposé dès 1888 par Waldeyer (Waldeyer, 1888) pour désigner les éléments colorés visibles au cours de la division cellulaire, et leur dénombrement a longtemps été difficile du fait de l'enchevêtrement des chromosomes visibles à la métaphase, et quelque peu erratiques variant entre 16 et 24 chromosomes pour le nombre haploïde et 32 à 48 pour le nombre diploïde en fonction du matériel et des techniques utilisés (Turpin et Lejeune, 1965 ; Sandberg, 1979 ; Sandberg, 1990).*

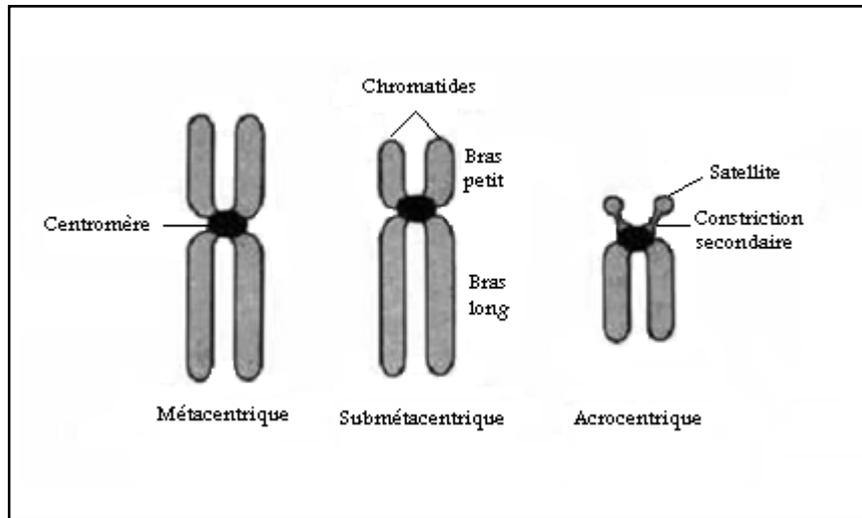
*En fait, le nombre exact de 46 chromosomes somatiques humains a été établi en 1956 par Tjio et Levan (44 chromosomes autosomiques et 2 chromosomes sexuels, XX pour femme ; XY pour homme) (Tjio et Levan, 1956 ; Smeets, 2004).*

*Les chromosomes par définition, sont le support de matériel génétique, support de l'hérédité et de l'organisation de la vie cellulaire. Ils sont constitués d'ADN associé à des protéines formant la chromatine.*

*Chaque chromosome porte une zone de constriction primaire dénommée centromère ; c'est le point de liaison des deux chromatides sœurs.*

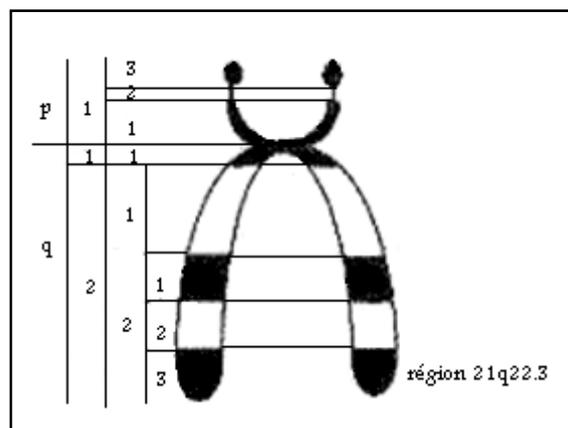
*Les segments chromosomiques situés de part et d'autre du centromère constituent les deux bras du chromosome. La position de centromère permet de distinguer un bras court ou proximal (bras p) et un bras long ou distal (bras q) (Anthony *et al.*, 2002).*

Si le bras court (bras p) est presque aussi long que le bras long (bras q), le chromosome est dit métacentrique, s'il est nettement plus court, le chromosome est dit submétacentrique. Si ce bras p est très petit, le chromosome est dit acrocentrique. (figure 1) (De Robertis EDP et De Robertis EMF, 1983).



**Figure 1.** Présentation schématique des différents types de chromosomes humains (De Robertis EDP et De Robertis EMF, 1983).

Chaque bras chromosomique est divisé en régions, notées de 1 jusqu'à 4 (pour certains chromosomes) en partant du centromère. Chaque région est divisée en bandes et chaque bande peut, si nécessaire, être divisée en sous bandes. Ainsi, un emplacement sera défini par le numéro du chromosome, suivi de la lettre indiquant le bras impliqué, suivie du numéro de région, de bande, voire de sous bande exemple : 21q22.3 (figure 2) (Huret *et al.*, 2000).



**Figure 2.** Subdivision d'un chromosome 21 en bandes et sous bandes (bandes R) (Huret *et al.*, 2000).

## **1.2 Anomalies chromosomiques**

Une anomalie chromosomique par définition, est tout remaniement du nombre ou de la structure des chromosomes.

Ces remaniements peuvent s'observer de manière constitutionnelle (présent dès la naissance), soit de manière acquise au cours du processus malin (au niveau des cellules tumorales).

Les anomalies constitutionnelles sont soit homogènes touchant toutes les cellules de l'organisme dès la conception, soit mosaïques présentes dans une partie des cellules de l'individu (interviennent au cours des premières divisions zygotiques).

Ces anomalies touchent environ 0.7% des naissances avec ou sans conséquences phénotypiques et sont responsables de fausses couches spontanées (Thompson *et al.*, 1995).

### **1.2.1 Anomalies de nombre**

Il s'agit d'anomalies du nombre des chromosomes par excès ou par défaut. Elles résultent d'une non-disjonction des chromosomes homologues au cours de la méiose lorsque l'anomalie est homogène, ou de la mitose lors des premières divisions du zygote quand il s'agit d'une anomalie en mosaïque. Les mécanismes favorisant ces malségrégations sont encore mal connus, mais les recherches actuelles sur les protéines intervenant dans la régulation des divisions cellulaires en font espérer une meilleure compréhension dans un avenir proche (Berger, 2007).

#### **1.2.1.1 Polyploïdies**

Elles correspondent à un nombre anormal de lots haploïdes entiers. Normalement, chaque individu est constitué d'un lot haploïde maternel ( $n$ ) et d'un lot haploïde paternel ( $n$ ) soit  $2n$ . Différents types de polyploïdies ont été décrites chez l'homme:

- Triploïdie ( $3n$ ): 69 chromosomes (69,XXX; 69,XXY; 69,XYY).
- Tétraploïdie ( $4n$ ): 92 chromosomes (92,XXXX ; 92,XXYY).

Les polyploïdies homogènes sont habituellement létales, mais peuvent être viables en mosaïques.

Elles surviennent en général lors de la fécondation plus rarement lors de la gamétogénèse. Ces accidents de la fécondation sont donc banals et sont estimés à 2 à 3 % des œufs fécondés (Huret *et al.*, 2000).

### **1.2.1.2 Aneuploïdies**

Elles correspondent à la perte ou au gain d'un chromosome entier. Elles résultent d'une mauvaise ségrégation des chromosomes au cours de la division cellulaire, les deux chromosomes homologues migrant tous les deux vers la même cellule fille. Après fécondation, on obtient une cellule fille avec trois copies du même chromosome (soit 47 chromosomes) et une deuxième cellule fille avec une seule copie (soit 45 chromosomes). Ces malségrégations peuvent s'observer aussi bien au cours de la mitose que de l'une des deux divisions de méiose (Lamoril *et al.*, 2008 ; Malan et Romana, 2012).

#### **1.2.1.2.1 Monosomie**

Il s'agit d'une perte de la totalité d'un chromosome ( $2n-1$ ) soit 45 chromosomes. Cette anomalie est létale *in utéro* lorsqu'elle touche un autosome. Lorsqu'elle touche le chromosome X responsable du syndrome de Turner ( $45,X0$ ), c'est la seule monosomie homogène viable dans l'espèce humaine.

#### **1.2.1.2.2 Trisomie**

Une trisomie correspond à la présence d'un chromosome supplémentaire. La formule chromosomique est  $2n+1$ , soit 47 chromosomes.

Les trisomies autosomiques homogènes sont létales *in utéro* à l'exception de :

- Trisomie 13 ou syndrome de Patau ( $47,XX,+13$  ;  $47,XY,+13$ ).
- Trisomie 18 ou syndrome d'Edwards ( $47,XX,+18$  ;  $47,XY,+18$ ).
- Trisomie 21 ou syndrome de Down ( $47,XX,+21$  ;  $47,XY,+21$ ).

Les trisomies 8 et 9 n'existent pratiquement que sous forme de mosaïque (Huret *et al.*, 2000).

#### **1.2.1.2.3 Cas particulier : chromosomes marqueurs**

Ce sont des petits éléments supplémentaires au caryotype constitutionnel, avec ou sans retentissement phénotypique. Ces chromosomes sont hautement remaniés, comportant des segments de chromosomes variés.

## **1.2.2 Anomalies de structure ou remaniements chromosomiques**

Les anomalies de structure impliquent une ou plusieurs cassures chromosomiques suivies d'un recollement anormal. Elles peuvent affecter un, deux voire plusieurs chromosomes. Elles peuvent être transmises (anomalie familiale) ou de *novo* (Lespinasse et Nadeau, 2005 ; Malan et Romana, 2012). Elles peuvent être équilibrées ou déséquilibrées.

### **1.2.2.1 Remaniements équilibrés**

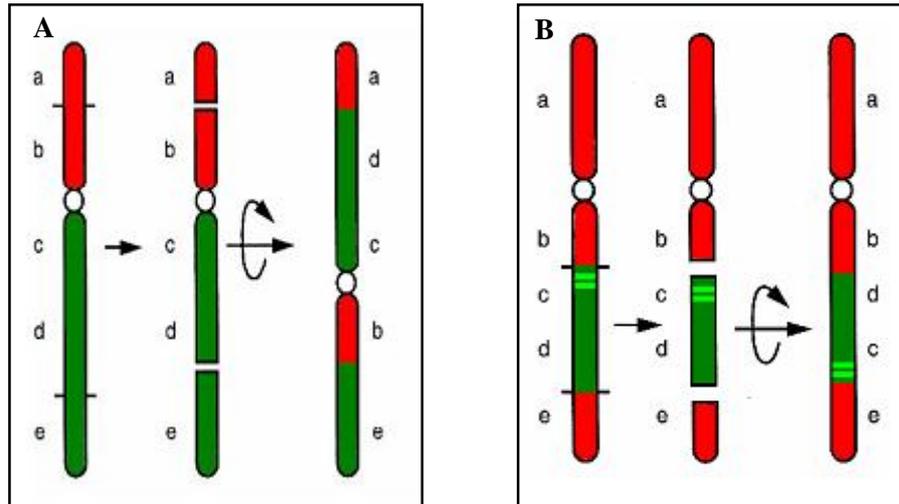
Une anomalie équilibrée n'occasionne ni perte ni gain de matériel chromosomique et ne se traduit généralement pas par un phénotype anormal (Malan et Romana, 2012). Sauf dans le cas de pathologie où le point de cassure conduit à une modification de la structure ou de la régulation d'un gène. Dans la vie embryonnaire, cette altération engendre un retard mental.

Warburton en 1991 a estimé que la fréquence des réarrangements chromosomiques équilibrés de *novo* détectés à l'occasion d'une amniocentèse : est de 1/2000 pour les translocations réciproques, 1/9000 pour les translocations robertsoniennes et 1/10 000 pour les inversions (Warburton, 1991).

#### **1.2.2.1.1 Inversions**

Elles impliquent la cassure d'un chromosome en deux points avec inversion du segment intermédiaire entre ces points et ressoudure. Le changement dans l'ordre des gènes ne provoque pas en général d'anomalie phénotypique mais elles peuvent aboutir à la formation de gamètes déséquilibrés, d'où un risque non négligeable de descendance anormale.

Ces inversions sont dites péricentriques si le centromère est compris dans le segment inversé (figure 3.A) ou paracentrique, si les deux points de cassure sont sur le même bras chromosomique (figure 3.B).



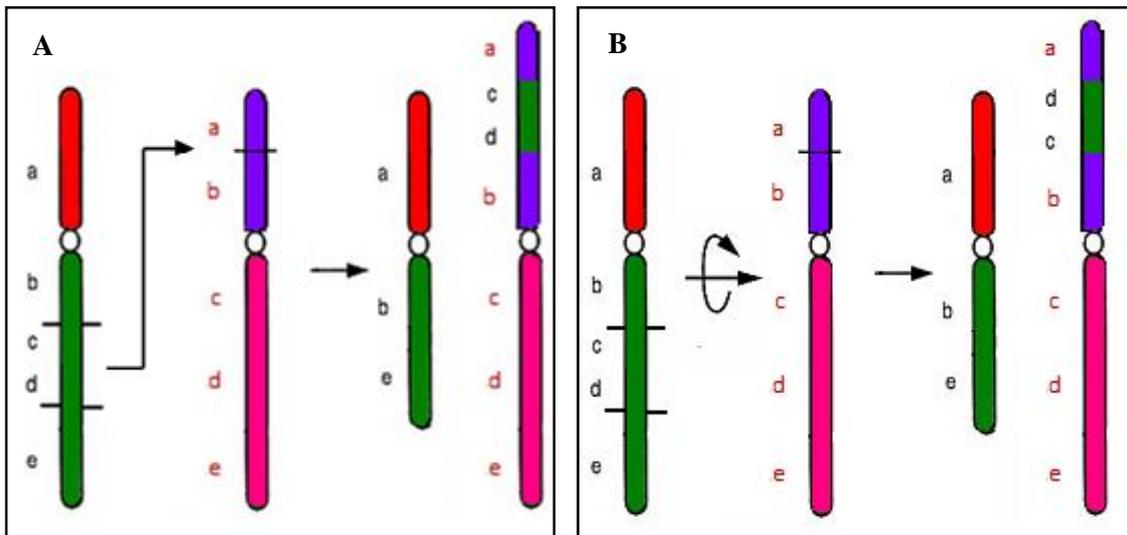
**Figure 3.** Représentation schématique d'inversions péri (A) et paracentriques (B) (Berger, 1998).

#### 1.2.2.1.2 Insertions

Les insertions se traduisent par le transfert d'un segment intercalaire à l'intérieur d'un autre bras chromosomique. Elles résultent d'un mécanisme à trois cassures, deux sur le chromosome donneur et une sur le chromosome receveur. L'insertion est un cas particulier de translocation.

Le fragment inséré peut conserver son orientation par rapport au centromère, l'insertion est dite directe (figure 4.A), ou prendre une orientation inverse, l'insertion est dite inversée (figure 4.B).

Cette aberration peut rester équilibrée et stable dans les cellules somatiques au cours des générations cellulaires, mais elle est très instable en méiose.



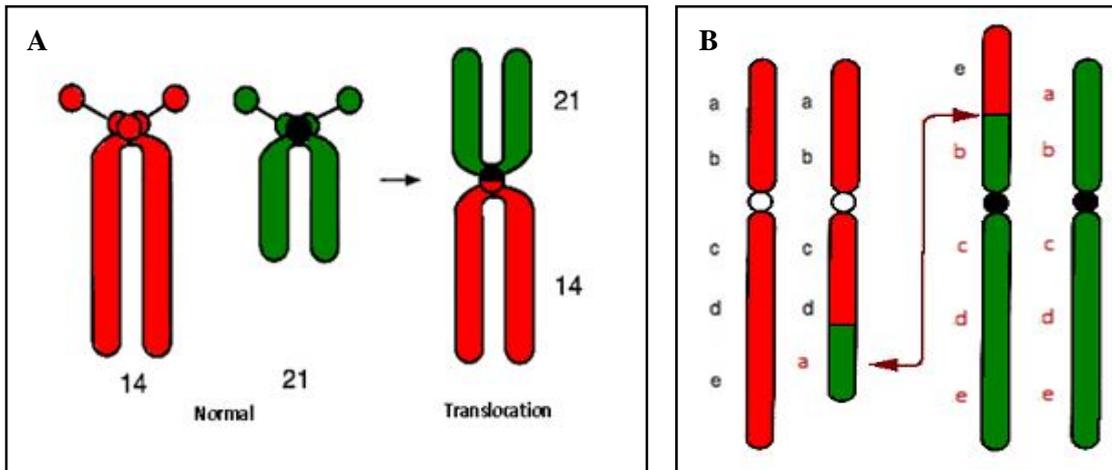
**Figure 4.** Représentation schématique d'insertions directes (A) et inversées (B) (Berger, 1998).

### 1.2.2.1.3 Translocations

Elles se caractérisent par deux cassures sur deux chromosomes différents, le plus souvent non homologues, et se recollent après échange des segments distaux. On distingue les translocations robertsoniennes et translocations réciproques.

Les premières se produisent entre deux chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22) par fusion centrique ou par cassure des régions juxta-centromériques (figure 5.A). Ce type de translocation est responsable de la majorité des formes familiales de trisomie 13 et 21 lors de la ségrégation méiotique (Briard et Morichon-Delvallez, 2006).

Les secondes ont des points de cassure intervenant à n'importe quel endroit sur les bras courts ou longs des chromosomes non homologues impliqués (figure 5.B). Ces translocations n'aboutissent pas nécessairement à l'apparition d'un phénotype anormal mais peuvent conduire à la production de gamètes non équilibrés, d'où un risque pour la descendance (Briard et Morichon-Delvallez, 2006).



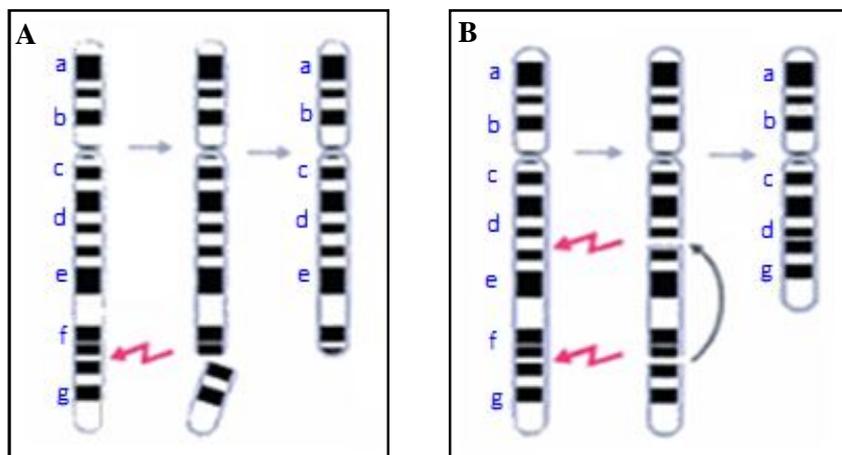
**Figure 5.** Représentation schématique d'une translocation Robertsonienne impliquant les chromosomes 14 et 21 (A), et d'une translocation réciproque (B) (Berger, 1998).

### 1.2.2.2 Remaniements déséquilibrés

Une anomalie chromosomique déséquilibrée correspond à la perte ou au gain de matériel génétique, altérant le phénotype de l'individu et s'accompagnant souvent de retard mental (Malan et Romana, 2012).

#### 1.2.2.2.1 Délétions

C'est la perte d'une partie d'un chromosome, soit terminale (figure 6.A), soit interstitielle (figure 6.B)(deux points de cassures et ressoudure). La taille de délétion est très variable, d'où l'importance d'avoir à disposition des techniques de cytogénétique adaptées à la taille de déséquilibre recherché (Berger, 2007).

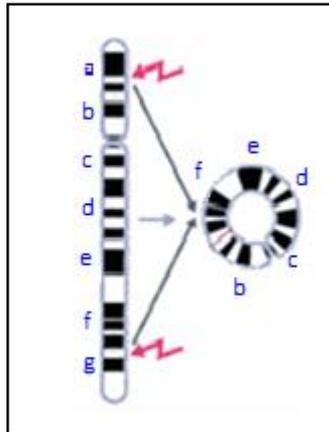


**Figure 6.** Représentation schématique d'une délétion terminale (A), et d'une délétion interstitielle (B) (Read et Donnai, 2008).

### 1.2.2.2 Chromosomes en anneaux

Les anneaux résultent d'une cassure sur chacun des deux bras du chromosome, suivie d'une fusion des extrémités libres du bras court et du bras long ; les deux fragments distaux sont perdus (figure 7)

Ce sont des chromosomes instables au cours de la mitose, ils peuvent se perdre ou se dédoubler. Le caryotype est souvent mosaïque. Ils sont rarement transmis à la descendance.

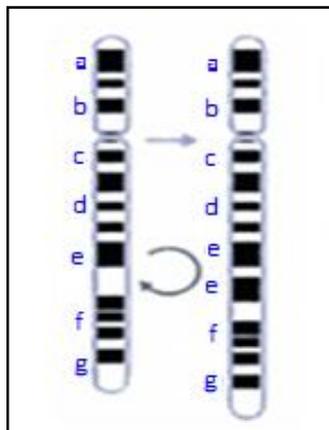


**Figure 7.** Représentation schématique d'un chromosome en anneau (Read et Donnai, 2008).

### 1.2.2.3 Duplications

C'est la présence en double exemplaire d'une région chromosomique (figure 8). Ce remaniement est toujours déséquilibré. La duplication est dite en tandem, si le fragment dupliqué conserve la même orientation que le fragment d'origine, et en miroir, si le fragment dupliqué a une orientation inverse.

Ces remaniements entraînent généralement des anomalies morphologiques et /ou un retard mental.



**Figure 8.** Représentation schématique d'une duplication (Read et Donnai, 2008).

#### **1.2.2.2.4 Isochromosomes**

Un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras.

Un individu porteur d'un isochromosome est donc trisomique pour l'un des bras du chromosome et monosomique pour l'autre bras. L'isochromosome le plus souvent rencontré est l'isochromosome pour le bras long du chromosome X qui constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner.

Il peut avoir un centromère (monocentrique) ou deux centromères (dicentrique) selon le mécanisme de formation.

#### **1.2.3 Fréquences des anomalies chromosomiques**

L'estimation de la fréquence des anomalies constitutionnelles dépend des techniques de détection employées à la naissance (Thompson *et al.*, 1995 ; Berger, 2007). L'aberration la plus fréquemment observée à la naissance, avec environ 1/700 naissances viables, est la trisomie 21. Les aberrations des chromosomes sexuels les plus fréquentes, avec 1/1000 garçons, sont le syndrome de Klinefelter (47, XXY) et celui du double Y (47, XYY) (tableau1) (Thompson *et al.*, 1995 ; Binkert, 2006).

L'emploi des techniques modernes de cytogénétique, en particulier la FISH (Hybridation *In Situ* en Fluorescence), permettra d'augmenter de façon significative l'estimation de la fréquence actuelle d'anomalies chromosomiques d'environ 0,7 % des naissances vivantes. L'incidence des anomalies chromosomiques est beaucoup plus élevée, pouvant atteindre 50 %, dans les avortements spontanés (Berger, 2007).

**Tableau 1.** Fréquences des anomalies chromosomiques chez les nouveau-nés (Thompson *et al.*, 1995).

<b>Principales anomalies</b>	<b>Incidence</b>
Trisomie 21	1/700
Trisomie 18	1/800
Trisomie 13	1/20 000
Syndrome de Klinefelter (47, XXY)	1/1000 garçons
Syndrome du double Y (47, XYY)	1/1000 garçons
Syndrome de Turner (45, X)	1/10 000 filles
Anomalies de structure	
Équilibrées	3.5/1000 (1/3 de <i>novo</i> )
Déséquilibrées	1.5/1000 (2.3 de <i>novo</i> )
Totale	Environ 0.7% de naissances vivantes

# CHAPITRE 2 : TRISOMIE 21

## 2.1 Définition

La trisomie 21 ou syndrome de Down est une anomalie chromosomique congénitale, due à l'effet de dosage génique résultant de la présence totale ou partielle d'un chromosome 21 surnuméraire (Frias *et al.*, 2002 ; Chelli *et al.*, 2008 ; Lyle *et al.*, 2009 ; Mégarbané *et al.*, 2009 ; Doubaj *et al.*, 2010 ; Vundinti et Ghosh, 2011 ; Mou *et al.*, 2012 ; Garduño-Zarazú *et al.*, 2013).

C'est la plus fréquente et la principale cause génétique du retard mental chez l'enfant. Elle était la première anomalie chromosomique découverte et la première maladie pour laquelle une relation génotype-phénotype a été mise en évidence. Cette affection congénitale modifie non seulement le génotype et le phénotype de tout individu atteint, mais influence surtout la qualité de vie de celui-ci (Irving *et al.*, 2008 ; Lyle *et al.*, 2009 ; Mégarbané *et al.*, 2009 ; Mou *et al.*, 2012 ; André Boquett *et al.*, 2013 ; Garduño-Zarazú *et al.*, 2013)..

## 2.2 Historique

La trisomie 21 est la première aberration chromosomique décrite chez l'homme, comme montrant le tableau 2. Elle a été décrite pour la première fois en 1838 par Jean Etienne Esquirol -psychiatre français-. Il s'est intéressé aux différences phénotypiques entre le retard mental et la psychose.

En 1846, le Dr Edouard Séguin a créé le premier programme de formation pour les enfants ayant un retard mental. Il a publié un livre "*the education of idiots*" où il donne une description détaillée des personnes trisomiques 21.

Vingt ans plus tard, un médecin anglais, John Langdon Down, fait une description détaillée des personnes trisomiques, d'où le nom de "syndrome de Down". Il a publié son travail sur un groupe d'enfants, expliquant qu'il existe un sous-ensemble de personnes avec un retard mental, et qui ont des caractéristiques communes. Il a réuni ces enfants sous le terme de

"mongoliens", car ils ressemblent aux personnes de la Mongolie. Il a pensé que ces enfants ne possèdent qu'un retard de développement (Down, 1866 ; Mégarbané *et al.*, 2009).

Au début du vingtième siècle, les chercheurs ont proposé plusieurs causes de syndrome de Down, mais l'origine chromosomique de la maladie n'a été proposée qu'à partir des années 1932 par Waardenberg (Allen, 1974) et Davenport (Davenport, 1932).

Le 26 janvier 1959 est la date qui marque un véritable tournant dans les recherches sur la trisomie 21. En effet, c'est l'équipe française composée de Jérôme Lejeune, Raymond Turpin et Marthe Gauthier qui a établi le caryotype de trois enfants mongoliens, les amènent à identifier l'aberration chromosomique à l'origine de la maladie : la présence d'un chromosome 21 surnuméraire (Lejeune *et al.*, 1959 a; Lejeune *et al.*, 1959b). Ces résultats ont été approuvés par Jacobs *et al.*, 1959 et Fraccaro *et al.*, 1960. Les origines de cette aneuploïdie ont été démontrées trois ans après (Mégarbané *et al.*, 2009).

En 1961, un groupe de scientifiques propose que le terme de "mongolisme" soit remplacé par celui de "syndrome de Down" (Allen *et al.*, 1961). Ce terme a été accepté par l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S).

Grâce aux développements des techniques de cytogénétique et du clonage positionnel, les cartes génétiques et physiques du chromosome 21 ont été obtenues au début des années 1990.

En l'an 2000, une nouvelle étape est franchie avec le séquençage du chromosome 21. Dans cette année, le magazine anglais *Nature* a présenté la séquence complète du chromosome 21, établie par 62 chercheurs internationaux qui ont contribué à cette étude (Hattori *et al.*, 2000).

**Tableau 2.** Les principales dates dans la découverte de la trisomie 21 (Mégarbané *et al.*, 2009).

Date	Évènement
1838	Première description phénotypique de la trisomie 21 par Esquirol
1846	Ouvrage de " <i>Education of idiots</i> " et une description étendue de la trisomie 21 par Séguin
1866	John Langdon Down décrit le phénotype des enfants ayant la trisomie 21.
1932	Une origine chromosomique possible de la trisomie 21 par Waardenberg et Davenport
1959	Lejeune <i>et al.</i> , et Jacobs <i>et al.</i> , trouvent un chromosome 21 supplémentaire.
1961	Des généticiens ont proposé que le terme " <i>mongolie</i> " doit être remplacé par " <i>syndrome de Down</i> " ou par " <i>anomalie de trisomie 21</i> ".
1989	Identification de la région chromosomique DSCR (Down Syndrome Critical Region)
1990	Premières lignées de souris trisomiques
2000	Le séquençage complet du chromosome 21 par Hattori <i>et al.</i>

## 2.3 Epidémiologie

La trisomie 21 est l'aberration chromosomique la plus fréquente, sa prévalence et son incidence varie considérablement en fonction des pays, du mode de recensement des données, de la répartition de l'âge maternel dans la population considérée, du recours au diagnostic prénatal et de l'application de politiques de dépistage systématique (Chokairi *et al.*, 1998 ; Boulvain *et al.*, 2008 ; Loane *et al.*, 2013).

### 2.3.1 En Europe

A l'échelon européen, de grandes disparités de pratiques anténatales existent, comme en témoignant les données des registres européens (tableau 3) (Dolk *et al.*, 1991 ; Loane *et al.*, 2013). La proportion des cas de trisomie 21 diagnostiqués *in utero* et les grossesses interrompues varie de 0% en Pologne à 73.1% en France pour la période de 1990 à 2009 (Loane *et al.*, 2013), d'où une variation considérable de la prévalence de cette maladie d'un pays à un autre. Elle varie de 13.3 en Ukraine à 31.4 pour 10 000 naissances en France dans la période de 1990-2009 (Loane *et al.*, 2013).

**Tableau 3.** Prévalence des cas de trisomie 21 dépistés dans différents pays européens (1990-2009) (Loane *et al.*, 2013).

Pays <sup>a</sup>	Nombre des cas <sup>b</sup> (n)	Nombre des naissances (1990-2009) (n)	Prévalence totale pour 10 000	Naissances vivantes (%)	Fausse couches <sup>c</sup> (%)	IMG <sup>d</sup> (%)
Ukraine	195	146 055	<b>13.3</b>	86.7	1.5	11.8
Pologne	515	357 971	<b>14.3</b>	99.6	0.4	0
Autriche	381	229 506	<b>16.6</b>	51.4	2.1	46.5
Allemagne	559	324 004	<b>17.2</b>	50.5	2.9	46.7
Norvege	1043	587 489	<b>17.7</b>	70.2	1.7	28.1
Malte	166	89 913	<b>18.4</b>	99.4	0.6	0
Danemark	209	111 754	<b>18.7</b>	47.4	5.3	47.4
Royaume-Uni	4550	2 116 962	<b>21.5</b>	48.8	3.4	49.8
République d'Irlande	1369	602 551	<b>22.7</b>	94.7	5.1	0.2
Espagne	1357	546 575	<b>24.8</b>	32.6	0.8	66.6
Suisse	437	150 775	<b>28.9</b>	23.3	1.6	75.1
France	2690	854 202	<b>31.4</b>	25.2	1.7	73.1
Totale	<b>13 471</b>	<b>6 117 757</b>	<b>22.02</b>	<b>50.5</b>	<b>2.6</b>	<b>46.9</b>

D'après données des registres **EUROCAT** (European Surveillance of Congenital Anomalies), qui réunit 20 pays de l'Union Européen avec, pour la plupart, plusieurs villes recensées (41 registres sont actuellement inclus)

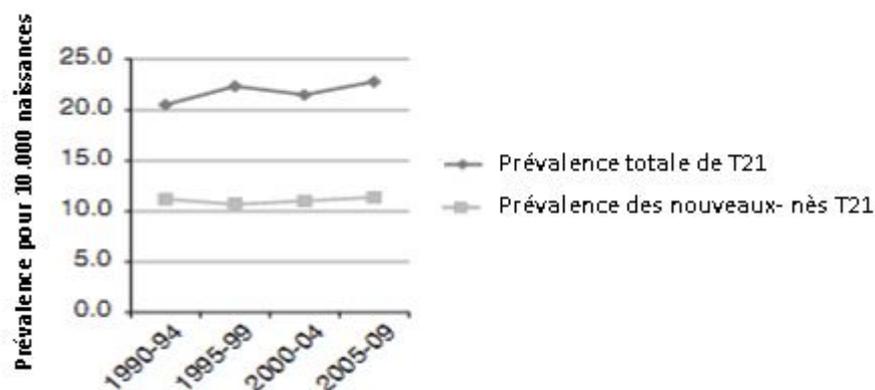
a. Classement des pays est par ordre croissant selon le taux de prévalence totale dans chacun d'eux.

b. les cas dont l'âge maternel est inconnu sont exclus

c. de 20 semaines de gestation et plus.

d. Interruptions Médicales de Grossesses (IMG) après diagnostic prénatal.

Malgré un taux de dépistage anténatal moyen de 46.9%, la prévalence recueillie a plus au moins augmenté et atteint 22.02 pour 10 000 naissances dans la période de 1990-2009 en Europe (figure 9).



**Figure 9.** Prévalence totale et celle des nouveaux-nés pour 10 000 naissances de trisomie 21 dans 12 pays européens, d'après les données des registres EUROCAT pour la période (1990-2009) (Loane *et al.*, 2013).

### **2.3.2 En Amérique**

Une étude récente effectuée en Californie montre la même tendance avec une prévalence de 11.5 pour 10 000 naissances vivantes (Dzurova and Pikhart, 2005).

En Amérique du sud, la prévalence de trisomie 21 est de 15 pour 10 000 en Chili dans la période de 1990-2001 (Nazer *et al.*, 2003). Dans une autre étude, cette prévalence a augmenté significativement dans le même pays et atteint 29.6 pour 10 000 naissances vivantes (Ojeda *et al.*, 2005).

### **2.3.3 En Afrique**

Le syndrome de Down devrait exister dans toutes les catégories de populations au regard de sa pathogénie (Alao *et al.*, 2010). Il est bien connu et abondamment étudié et rapporté aux Etats-Unis et en Europe. Il est cependant, rarement rapporté dans les pays en voie de développement (Kava *et al.*, 2004 ; Lampret et Christianson, 2007 ; Oredugba, 2007 ; Ramirez *et al.*, 2007).

Cette rareté est probablement en rapport avec la disponibilité de connaissances et/ou de compétences dans la génétique clinique et chromosomique (Alao *et al.*, 2010).

Le syndrome de Down connaît une certaine stabilité en terme de prévalence dans les pays développés vus les moyens de dépistage et de diagnostic avec les possibilités d'arrêt médical des grossesses (Egan *et al.*, 2004 ; Collins *et al.*, 2008). Devant l'absence de mesures similaires dans les pays en voie de développement, sa prévalence mais surtout son incidence seront élevées (Alao *et al.*, 2010 ; Weijerman et Peter de Winter, 2010).

Dans certains pays, comme le Benin, le Nigeria, l'Afrique du sud, l'Egypte, la Tunisie, l'Algérie et le Maroc, des recherches assez significatives ont été effectuées et des données épidémiologiques nationales commencent à exister.

Au Benin, pour une population de 8 000 000 d'habitants, le nombre attend d'enfants porteurs de trisomie 21 devrait avoisiner 500 (Alao *et al.*, 2010).

Au Nigeria, l'incidence de la trisomie 21 est de 1.16 pour 1000 pour un échantillonnage de 25025 personnes (Adeyokunnu, 1982).

En Afrique du sud, cette valeur varie selon les auteurs : Kromberg *et al.*, 1992 notent une incidence de 1.67 pour 1000, Deplort *et al.*, 1995 relèvent 1.33 pour 1000, tandis que Venter *et al.*, 1995, l'incidence est de 1.09 pour 1000.

Les données épidémiologiques dans les pays nord-africains sont rares et assez disparates lorsqu'elles existent. Elles mettent l'accent sur la sous-évaluation initiale de l'incidence de la trisomie 21.

En Tunisie, la prévalence totale estimée de la trisomie 21 est de 0.98 pour 1000 grossesses (Chelli *et al.*, 2008).

En Algérie et au Maroc, il n'existe pas des données épidémiologiques concernant cette affection en dehors des données hospitalières ou celles rapportées par certaines associations, dont leurs ressources humaines et matérielles demeurent limitées (Lamzouri *et al.*, 2012).

Selon un recensement établi par l'association nationale des enfants trisomiques en Algérie, le nombre d'enfants atteints de la trisomie 21 est de 80 000. La même source indique que parmi les enfants qui naissent chaque jour, au moins 3 cas présentent les symptômes de trisomie 21 (ANET, 2012).

### **2.3.4 Prévalence et espérance de vie**

Dans le monde, on estime que plus de 6 millions le nombre de personnes actuellement atteintes de la trisomie 21 (Roizen et Patterson, 2003).

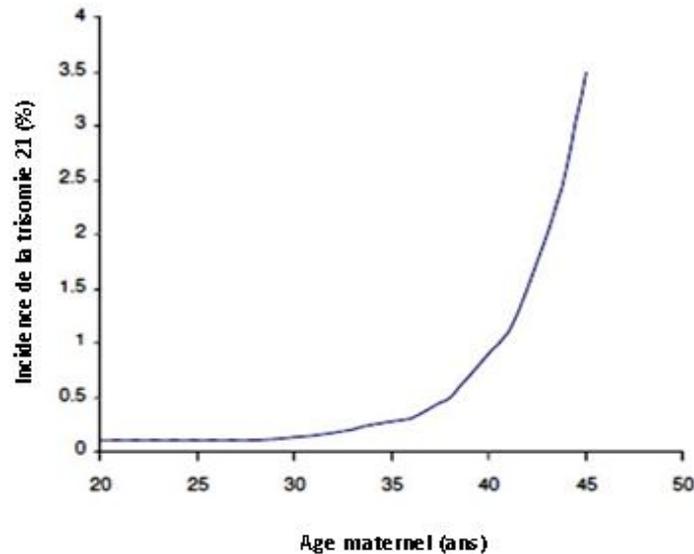
Il y'a soixante dix ans, l'espérance de vie a été estimée de 9 ans en moyenne. Avec l'amélioration de la prise en charge chirurgicale, médicale, paramédicale et sociale, depuis les cinquante dernières années, l'espérance de vie des personnes atteintes de trisomie a quadruplé. Elle a actuellement dépassé 50 ans (Cuilleret, 2003 ; Shojai *et al.*, 2005). La surmortalité est essentiellement liée à la présence des malformations cardiaques et l'hypothyroïdie (Shojai *et al.*, 2005).

## **2.4 Facteurs de risque**

### **2.4.1 Effet de l'âge maternel sur la fréquence de trisomie 21**

L'augmentation de la fréquence de trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge maternel est d'abord modérée : de 0.05% à 20 ans à 0.1% à 30 ans. Elle s'accélère ensuite, passant de 0.25% à 35 ans à 3% à 45 ans (figure 10). Cette relation a été décrite par Penrose il y'a plus

de 60 ans, bien avant que la base chromosomique du syndrome de Down ne soit élucidée (Penrose, 1933 ; Turleau et Vekemans, 2010).

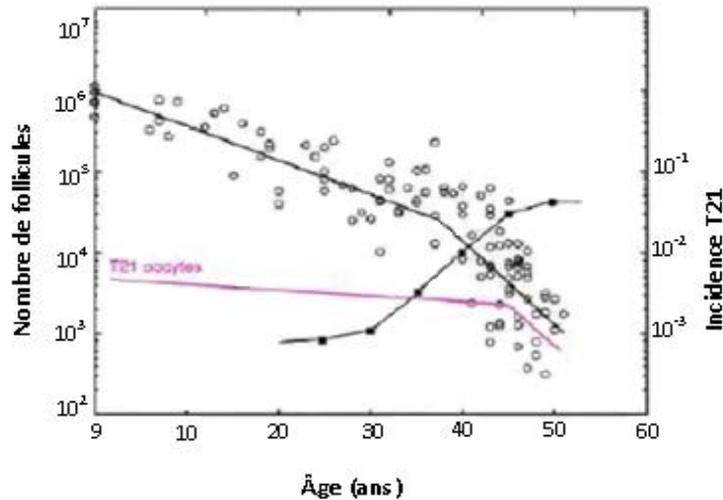


**Figure 10.** Prévalence (%) de la trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge maternel (Hulten *et al.*, 2008).

Les études de l'origine parentale montrent bien que cet effet est lié aux erreurs d'origine maternelle et non à celle d'origine paternelle (Antonarakis *et al.*, 1993).

Le mécanisme expliquant l'effet de l'âge maternel reste largement inconnu. La plupart des recherches se sont concentrées sur divers aspects de la fonction ovarienne, tels que, les modifications des composants ovocytaires, les changements du pool d'ovocytes et les modifications ovariennes observées en fonction de l'âge (Warburton, 2005).

Une hypothèse a été proposée par Hulten en 2008 qui dit, qu'un pool de follicules présentant des anomalies chromosomiques au cours de la formation des ovaires. Ce pool ne va pas être sélectionné au cours de l'ovulation lors de chaque cycle menstruel, et le nombre d'ovocytes va donc s'accumuler. Au fur et à mesure de la diminution physiologique du lot d'ovocytes sains, le pool anormal va voir sa quantité proportionnellement augmentée. De ce fait la probabilité d'avoir une ovulation aneuploïde augmente dans les dernières années précédant la ménopause (figure 11) (Hulten, 2008 ; Morris *et al.*, 2012).



**Figure 11.** Augmentation de la proportion d'ovocytes trisomie 21 dans l'ovaire âgé (Morris *et al.*, 2012). Cercles noirs= nombre total d'ovocytes (axe y) en fonction de l'âge (axe x), Ligne rose= nombre prédictifs d'ovocytes trisomie 21 de la naissance à la ménopause, Carrés noirs= l'incidence observée (axe y droit) de trisomie 21.

#### 2.4.2 Récurrence de la trisomie 21

Si un couple a donné naissance à un enfant atteint de trisomie 21 libre et homogène, le risque de récurrence dépend à la fois de l'âge de la mère lors de la naissance de l'enfant et de son âge actuel (tableau 4) (Girard-Orgeolet et Choiset, 1999). Par exemple si la mère est âgée de moins de 30 ans à la naissance de l'enfant trisomique et si elle envisage une nouvelle grossesse avant l'âge de 30 ans, le risque de récurrence est celui lié à l'âge maternel multiplié par 8 (Morichon-Delvallez, 2006).

**Tableau 4.** Risque estimé de récurrence de la trisomie 21 en fonction de l'âge maternel (Morichon-Delvallez, 2006).

Age de la mère	Risque de récurrence
Cas index < 30	
Grossesse ultérieure < 30 ans (n=2083)	Risque lié à l'âge x 8
Cas index < 30 ans	
Grossesse ultérieure > 30 ans (n=1051)	Risque lié à l'âge x 2,2
Cas index > 30 ans (n=1722)	Risque lié à l'âge x 1,6

n : nombre des cas

### **2.4.3 Antécédent familiale de trisomie 21**

Lorsque la trisomie 21 libre et homogène est présentée chez un apparenté, aucun argument concluant n'est en faveur de l'augmentation du risque pour les autres membres de la famille, sauf s'il s'agit d'une translocation familiale (Girard-Orgeolet et Choiset, 1999).

Le mosaïcisme gonadique et la variation de la fréquence de recombinaison méiotique expliqueraient la récurrence de la trisomie 21 libre et homogène (Brown *et al.*, 2000 ; Lynn *et al.*, 2000).

Une étude récente montre que près de 6.5 % des parents d'enfants atteints du syndrome de Down sont porteurs de mosaïcisme (Kovaleva *et al.*, 2007).

### **2.4.4 Consanguinité**

Le risque de malformations congénitales est estimé à 2% pour la population générale, il est doublé pour un couple consanguin. Un suivi échographique détaillé de la grossesse est important (Modell et Darr, 2002). Certains couples consanguins sont exposés plus à risque pour certaines maladies génétiques en fonction de leur origine géographique et/ou ethnique. Un dépistage spécifique est discuté lors du conseil génétique (Cina, 2008). En ce qui concerne la trisomie 21, son association avec la consanguinité n'a pas été établie de façon convaincante (Vekemans, 2003).

### **2.4.5 Descendance des parents atteints de trisomie 21**

Les hommes atteints de trisomie 21 libre et homogène sont stériles, aucun cas de descendance n'a encore été décrit. Quant aux femmes, la fertilité semble conservée, elles peuvent donner naissance aussi bien à des enfants atteints de trisomie 21 qu'à des enfants non atteints (Briard et Morichon-Delvallez, 2006). Dans une série de 25 enfants nés de mères trisomiques 21, 10 étaient atteints et 15 avaient un caryotype normal (Girard-Orgeolet et Choiset, 1999).

### **2.4.6 Environnement**

Plusieurs facteurs de risque environnementaux ont été incriminés dans la diathèse de la trisomie 21, on note :

**Une irradiation parentale :** les radiations sont susceptibles de provoquer une non-disjonction chromosomique. Elle fait augmenter le risque d'avoir un enfant trisomique comme le montrant certaines études dans quelques pays européens (Sperling *et al.*, 2012).

**La prise des contraceptifs oraux :** le risque d'avoir un enfant trisomique 21 est intensifié de 2.8 fois lorsque la fécondation a lieu alors que la mère prend encore la pilule (Vekemans, 2003).

**Le tabagisme :** une étude de cas-témoins récente a montré une association entre tabagisme actif et trisomie 21 résultant d'une erreur de deuxième division méiotique (Yang *et al.*, 1999). Cette association n'est observée que chez les femmes de moins de 35 ans. La prise des contraceptifs oraux combinée au tabagisme augmente de façon importante cette association (Vekemans, 2003).

## **2.5 Mécanismes cytogénétiques de survenu de la trisomie 21**

Une des évolutions marquantes de ces dernières années en cytogénétique a été la meilleure compréhension de l'origine et la formation des aneuploïdies (Hassold et Hunt, 2001). De ce fait l'utilisation des polymorphismes de l'ADN a permis de déterminer l'origine parentale et cellulaire de différentes aneuploïdies (Turleau et Vekemans, 2010).

Plusieurs mécanismes peuvent se rencontrer définissant ainsi autant de formes de trisomie 21 avec des fréquences plus ou moins variés (tableau 5) :

**Tableau 5.** Fréquences des variantes cytogénétiques de la trisomie 21 selon quelques études épidémiologiques

Auteur	Pays	Année	Cas étudiés (n)	T21 (%)	Rob (%)	Mosaïque (%)
Chaabouni <i>et al.</i>	Tunisie	1999	500	91.2	4	4.8
Astete <i>et al.</i>	Chili	1991	243	92.6	3.3	4.1
Staples <i>et al.</i>	Australie	1991	635	93.9	4.1	2
Wang <i>et al.</i>	Chine	2010	86	93.02	3.49	3.49
Stoll <i>et al.</i>	France	1998	391	94.2	3.5	2.3
Azman <i>et al.</i>	Singapour	2007	149	94.6	0.7	4.7
Devlin <i>et al.</i>	Angleterre	2004	208	94.7	1.4	3.8
Mokhtar et Abdel-Fattah	Egypte	2001	514	98.1	6.13	3.06
Chandra <i>et al.</i>	Inde	2010	1016	84.2	5	10.8
Sheth <i>et al.</i>	Inde	2007	382	86.9	9.2	3.9
Garduño-Zarazúa <i>et al.</i>	Mexique	2013	510	87.3	4.3	8.4
Catović <i>et al.</i>	Bosnie	2005	155	89.7	5.8	4.5

n : nombre des cas, T21 : trisomie 21 libre et homogène, rob : trisomie 21 par translocation robertsonienne

### 2.5.1 Trisomie 21 libre et homogène

La trisomie 21 libre et homogène correspond à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire dans toutes les cellules de l'organisme (Vundinti et Ghosh, 2011).

Elle est responsable du syndrome dans 92-95% des cas selon certaines études (Staples *et al.*, 1991 ; Devlin *et al.*, 2004 ; Chebbi *et al.*, 2005 ; Azmarn *et al.*, 2007 ; Wang *et al.*, 2010). D'autres études récentes indiquent que sa proportion est entre 84-89% (tableau 5) (Catovic *et al.*, 2005 ; Sheth *et al.*, 2007 ; Chandra *et al.*, 2010 ; Gardunõ-Zarazũ *et al.*, 2013)

L'origine du chromosome 21 surnuméraire est due à une non-disjonction méiotique. Près de 90% des trisomies 21 résultant d'une erreur au cours de la méiose maternelle et 8% d'une erreur paternelle. Dans 4% des cas, il existe une non-disjonction mitotique postzygotique (tableau 6) (Antonarakis, 1991 ; Lamb *et al.*, 1996 ; Hassold et Hunt, 2001).

**Tableau 6.** Origine parentale de la trisomie 21 (Hassold et Hunt, 2001).

	Origine (%)				
	Méiotique Paternelle		Méiotique Maternelle		Mitotique
	<i>Méiose I</i>	<i>Méiose II</i>	<i>Méiose I</i>	<i>Méiose II</i>	
Trisomie 15	-	15	76	9	-
Trisomie 16	-	-	100	-	-
Trisomie 18	-	-	33	56	11
<b>Trisomie 21</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>65</b>	<b>23</b>	<b>4</b>
XXY	46	-	38	14	2
XXX	-	6	60	16	18

La fréquence et le mécanisme de non-disjonction varient en fonction du contexte gamétique puisque, dans l'ovocyte, une erreur de la première division méiotique (Terret et Wassmann, 2008) est trois fois plus fréquente qu'une erreur de deuxième division méiotique tandis qu'elles sont de fréquence égale dans les spermatozoïdes (Lamb *et al.*, 1997 ; Savage *et al.*, 1998 ; Hassold et Hunt, 2001 ; Vekemans, 2003).

Le principal facteur de risque de survenue est le vieillissement lié à l'âge maternel. Ce dernier entraîne une augmentation importante des non-disjonctions chromosomiques au sein des cellules ovocytaires par vieillissement (Pellestor, 2004).

### 2.5.1.1 Ovogénèse et la non-disjonction méiotique

Contrairement au mâle, la formation des gamètes femelles commence dès la vie intra-utérine.

Avant la naissance, dès la 8<sup>ème</sup> semaine de la grossesse chez la femme, les cellules germinales subissent plusieurs cycles de mitoses ; et deviennent des ovogonies (Oktem et Oktay, 2008).

A la 20<sup>ème</sup> semaine de la grossesse, le stock d'ovogonies chez le fœtus femelle atteint 7 millions de cellules et ne sont plus renouvelées par la suite.

Vers la 28<sup>ème</sup> semaine de la grossesse, les divisions mitotiques s'arrêtent complètement. Durant cette période de temps, de très nombreuses ovogonies sont éliminées (atrésie) et les autres commencent leur première division méiotique (Hirshfield, 1991), en formant des ovocytes I. Ces derniers restent bloqués en prophase I (stade diplotène), et ne reprendront qu'au moment de la puberté.

A la naissance, le pool gamétique d'une fillette est d'environ 1 million, seulement 300 000 à 400 000 à l'adolescence (Oktem et Oktay, 2008).

De la puberté à la ménopause, des groupes d'ovocytes I et des follicules sont activés mais un seul ovocyte par cycle terminera sa méiose I et débutera sa méiose II, avant d'être bloqué une nouvelle fois au stade de métaphase II.

La division cellulaire de méiose I induit la formation d'un ovocyte II et d'un globule polaire (Handel et Eppig, 1998).

A ce stade l'ovocyte II est expulsé dans les trompes de Fallope, et l'ovule ne terminera sa seconde division méiotique que s'il est fécondé par un spermatozoïde. A l'inverse, s'il n'y a pas fécondation, l'ovule ne termine pas sa méiose et est expulsé avec les menstruations (Oktem et Oktay, 2008).

Chez la femme, seuls 300 à 400 ovocytes seront effectivement libérés durant sa vie, soit moins de 1% des millions de cellules germinales présentes au départ dans le fœtus (Oktem et Oktay, 2008).

La non-disjonction méiotique survient fréquemment au cours de l'ovogénèse, ce qui augmente le risque d'avoir un enfant atteint de trisomie 21.

### **2.5.1.2 Mécanismes de la non-disjonction méiotique**

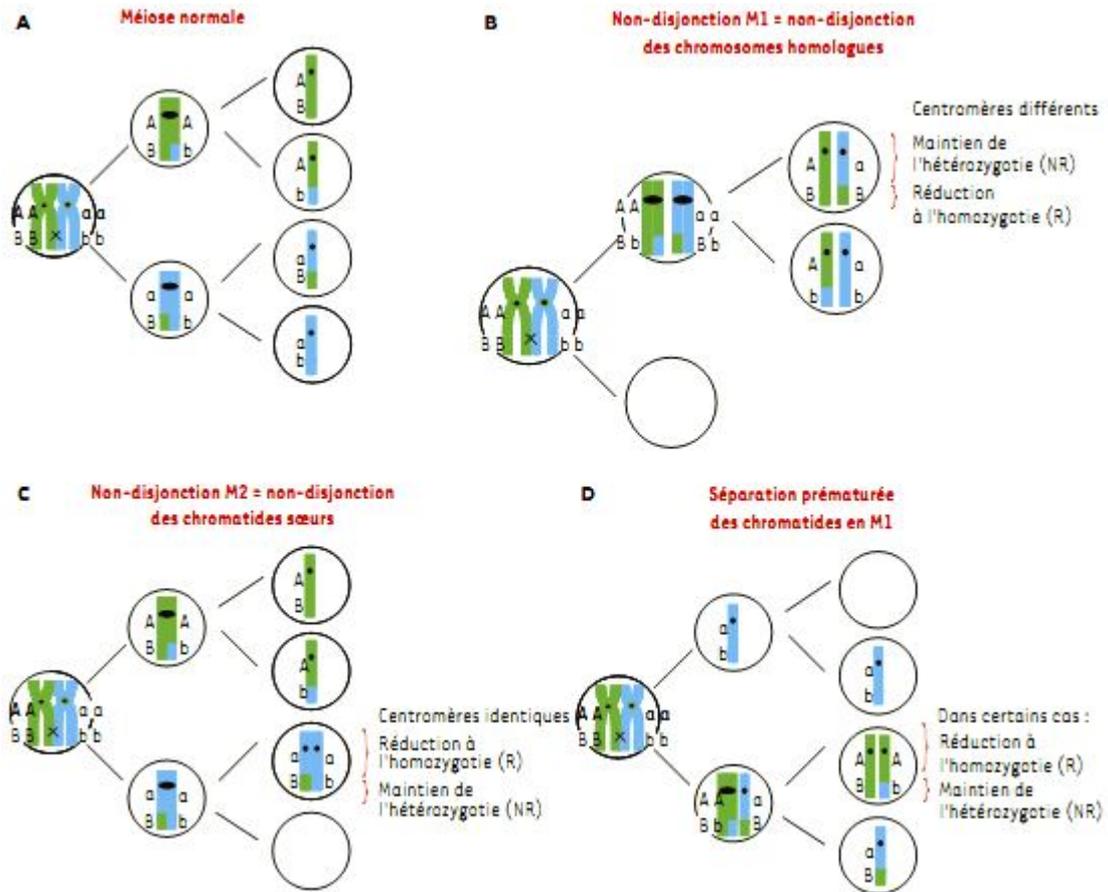
#### **2.5.1.2.1 Non-disjonction de la première division méiotique**

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 (Céleste et Lauras, 2000 ; Carlier et Ayoun, 2007).

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 12.B) (Girard-Orgeolet et Choiset, 1999).

### 2.5.1.2.2 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 12.C) (Carlier et Ayoun, 2007).



**Figure 12.** (A) Méiose normale. (B, C, D) Différents mécanismes de formation des aneuploïdies lors de la méiose (Turleau et Vekemans, 2005).

### 2.5.1.3 Anomalies de recombinaisons génétiques

Plusieurs études ont montré que la non-disjonction méiotique est due à la présence d'une anomalie de recombinaison génétique (Turleau et Vekemans, 2010).

Warren a été le premier à montrer qu'une non-disjonction était associée à une diminution de la recombinaison génétique entre les chromosomes 21 (Warren *et al.*, 1987).

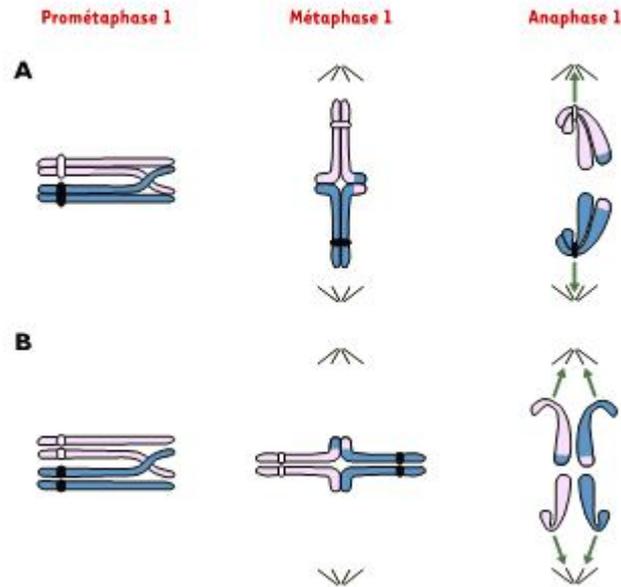
Un autre raison pouvant expliquer cette non-disjonction, est la disposition inhabituelle des échanges sur le bivalent le rendant très instable sur la plaque équatoriale au cours de la première division méiotique d'origine maternelle (Lamb *et al.*, 1996 ; Turleau et Vekemans, 2005).

Citons encore, l'excès de recombinaison génétique péricentromérique dans les non-disjonctions classées comme des erreurs de deuxième division méiotique (Turleau et Vekemans, 2005).

Cet excès peut produire un enchevêtrement chromosomique entraînant une non-disjonction de première division méiotique de l'ensemble de bivalent (Vekemans, 2003).

Cet bivalent se sépare ensuite de manière équationnelle mimant ainsi une non-disjonction de deuxième division méiotique, alors que l'erreur méiotique s'est en réalité produite au cours de la première division méiotique (figure 12.D) (Turleau et Vekemans, 2005).

Ces échanges péricentromériques puissent interférer avec la cohésion des chromatides-sœurs causant une division prématurée des chromatides en première division méiotique (figure 13). Si ces chromatides migrent ensuite vers le même pôle cellulaire en première et deuxième division méiotique, un gamète disomique résultant apparemment d'une erreur de deuxième division méiotique sera produit (Vekemans, 2003; Turleau et Vekemans, 2005).



**Figure 13.** Configuration d'une paire de chromosomes acrocentriques présentant un échange chiasmatique en prométaphase 1, métaphase 1 et anaphase 1 (Wolstenholme et Angell, 2000). **(A)** en présence de cohésine, l'orientation stable du bivalent sur le fuseau assure une séparation parfaite des deux chromosomes. **(B)** en absence de cohésion, le bivalent adopte une configuration linéaire, plus stable mais favorisant la ségrégation indépendante et prématurée de chaque chromatide.

### 2.5.2 Trisomie 21 en mosaïque

Une trisomie 21 en mosaïque est observée dans 2 à 5% des cas comme indiquant la majorité des études (Mokhtar et Abdel-Fattah, 2001; Delvin *et al.*, 2004 ; Catovic *et al.*, 2005 ; Azman *et al.*, 2007 ; Wang *et al.*, 2010).

Une mosaïque est due à une non-disjonction qui se produit non pas lors de la méiose mais lors des premières divisions mitotiques (Briard et Morichon-Delvallez, 2006). En effet, après une ou deux divisions mitotiques, une des deux cellules à 46 chromosomes diverge et donne une cellule à 45 chromosomes qui meurt et une autre à 47 chromosomes. On aura ainsi dans l'organisme, un mélange de lignées cellulaires dont les unes auront 46 chromosomes et les autres 47 chromosomes (46, XY<sub>0</sub>XX/47, XY<sub>0</sub>XX,+21) (Celeste et Lauras, 2000 ; Verloes, 2004).

La gravité du syndrome dépend de la quantité de cellules anormales et surtout de leurs localisations tissulaires ; c'est pourquoi le pourcentage de cellules atteintes dans le caryotype ne permet pas d'émettre un pronostic (Girard-Orgeolet et Choiset, 1999).

### **2.5.3 Trisomie 21 par translocation**

Elle s'observe dans 3 à 5% des cas (Delvin *et al.*, 2004 ; Azman *et al.*, 2007 ; Sheth *et al.*, 2007 ; Wang *et al.*, 2010 ; Gardũno-Zarazũa *et al.*, 2013).

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.

#### **2.5.3.1 Translocation robertsonienne**

Elle est de *novo* le plus souvent (Girard-Orgeolet et Choiset, 1999). Les deux parents ont un caryotype normal, la translocation survient comme un événement sporadique sans risque particulier de récurrence.

Cette forme de translocation est retrouvée dans la majorité des cas (soit 95% des translocations) (Briard et Morichon-Delvallez, 2006). Couramment appelées par fusion centromérique, elles résultent de la translocation du chromosome 21 sur un autre chromosome acrocentrique. Cette translocation survient sélectivement et sur certains chromosomes dont le chromosome 14 et 21 le plus souvent (Celeste et Lauras, 2000), ou entre chromosome 21 et chromosome 13, 15 ou 22 (Briard et Morichon-Delvallez, 2006).

Le risque de trisomie 21 est important lorsque la t(14 ;21) ou t(21 ;22) est maternelle, il est de 10 à 15%. Lorsque la translocation est présente chez le père, le risque est de 2 à 5%. Lors d'une translocation entre deux chromosomes 21, le couple ne peut avoir qu'un enfant trisomique 21 (Celeste et Lauras, 2000; Parscau, 2001).

#### **2.5.3.2 Translocation réciproque**

Elle est observée dans 5% des cas de trisomie 21 par translocation (Celeste et Lauras, 2000).

C'est une translocation héritée, existant chez l'un des parents. L'examen du caryotype des parents d'un enfant porteur d'une translocation montre que dans 50% des cas, l'un d'eux ne porte que 45 chromosomes avec cependant un chromosome 21 libre et un chromosome 21 lié à un autre chromosome. Dans ce cas, elle est dite : équilibrée, il n'y a pas de matériel chromosomique supplémentaire et sans aucune conséquence pathologique sur la personne porteuse de cette translocation.

Cependant, le risque de récurrence est élevé dans la descendance de celui qui porte ce remaniement équilibré (Girard-Orgeolet et Choiset, 1999 ; Bornstein *et al.*, 2010).

#### **2.5.4 Trisomie 21 partielle**

Ce type de trisomie est plus rare, et résulte le plus souvent d'une translocation réciproque. Chez l'enfant porteur de la trisomie 21 partielle, une seule partie du chromosome 21 est en excédent, c'est la région 21q22.3 qui en est responsable, cette région se trouve en triple exemplaires.

Les personnes porteuses de cette trisomie 21 ne présenteront que certains signes de trisomie, ces signes dépendent de la taille du fragment en excès (Mégarbané *et al.*, 2009).

#### **2.5.5 Trisomie 21 associée à d'autres anomalies génétiques**

L'association est fréquente d'une trisomie 21 et d'une aneuploïdie sexuelle chez le même individu, il s'agit le plus souvent du syndrome de Klinefelter, la formule chromosomique des personnes atteintes est généralement comme suit (47,XY,+21/48,XXY,+21) (Ratbi *et al.*, 2006).

### **2.6 Bases moléculaires de la trisomie 21**

Depuis la mise en évidence d'un chromosome 21 surnuméraire, la compréhension de la trisomie 21 a connu des avancées assez considérables. Le séquençage du chromosome 21 et l'analyse des gènes qu'il porte sont de grande importance afin de comprendre les mécanismes génétiques à l'origine du syndrome.

#### **2.6.1 Chromosome 21**

Le chromosome 21 ou HSA21 (pour Homo Sapiens 21) est le plus petit des 23 chromosomes. C'est un chromosome acrocentrique représentant environ 1% du génome et dont la séquence quasi complète a été publiée en l'an 2000 (Hattori *et al.*, 2000).

##### **2.6.1.1 Cartographie physique du chromosome 21**

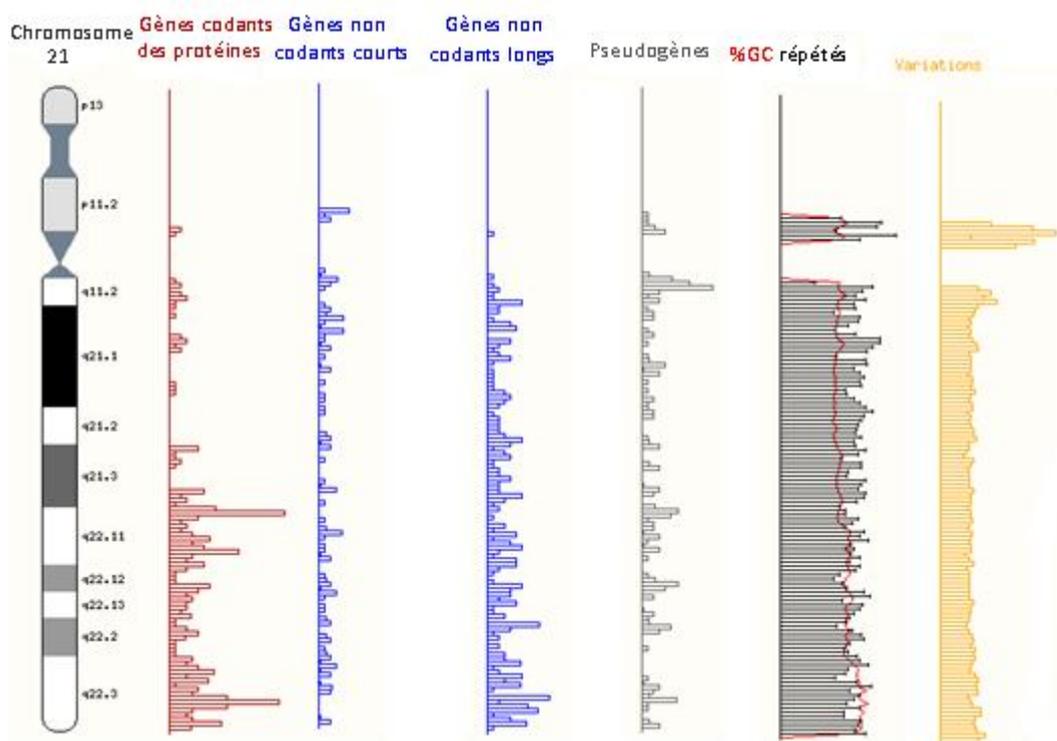
La carte physique du bras long (21q) a été établie par l'alignement de séquence d'une collection de 518 clones bactériens, sa taille totale est de 48.13 Mb (Mégabases). Près de 680.167 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) sont dénombrés (Hattori *et al.*, 2000).

La séquence du bras court (21p), estimée entre 5 et 15 Mb, n'a à ce jour toujours pas été déchiffrée, à l'exception d'une courte séquence de 281 Kb (Hattori *et al.*, 2000). Son

séquençage est difficile par la présence supposée de nombreux éléments répétitifs présentant un fort polymorphisme dans le nombre de répétitions (Antonarakis et Epstein, 2006).

### 2.6.1.2 Cartographie génique du chromosome 21

L'ensemble des gènes portés par le chromosome 21 n'est pas encore précisément connu. Selon plusieurs publications et différentes bases de données, le nombre des gènes estimés est de 225 gènes, plus 8 nouveaux gènes depuis l'an 2000, 150 pseudogènes et un nombre important de petits ARN non codants, 69 présentés essentiellement par des miRNA, snRNA (nuléaire) et snoRNA (nuléolaire) (figure 14) (Hattori *et al.*, 2000).

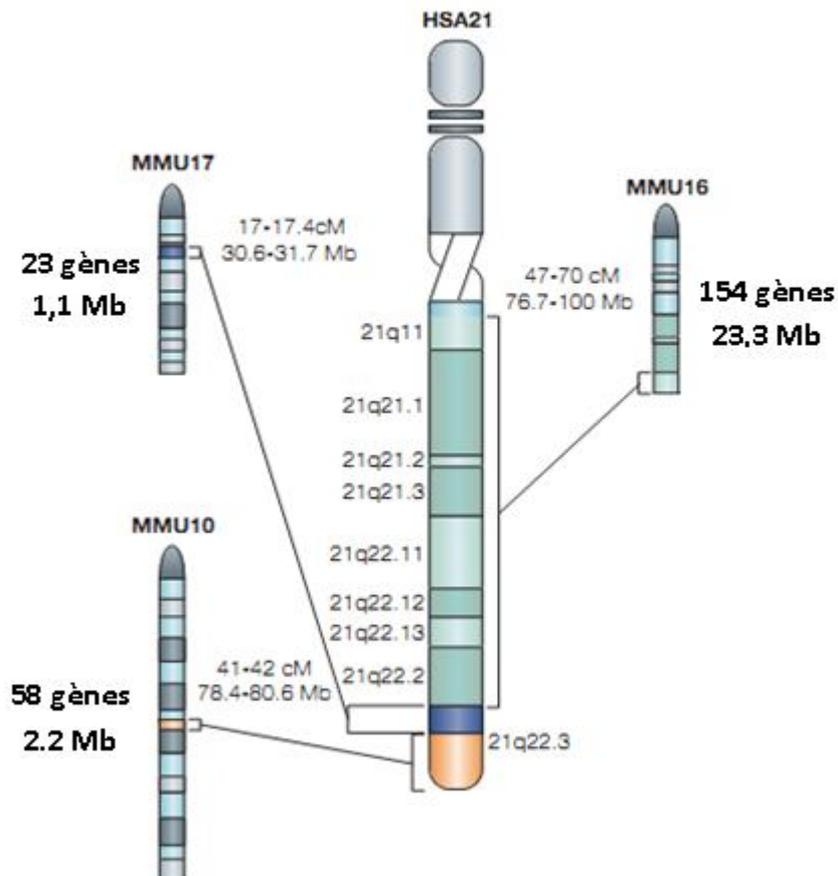


**Figure 14.** Cartographie du chromosome 21 (Base de données *Ensembl*, version 75 du 02/2014, [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Location/Chromosome?r=21](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=21)).

Régulièrement de nouveaux gènes sont identifiés, de nouvelles fonctions leurs sont associées. A l'heure actuelle, on compte près de 271 à 386 gènes codants pour des protéines situés sur le bras long du chromosome 21 (Gardiner *et al.*, 2003 ; Antonarakis *et al.*, 2004). Ces prédictions s'appuyant sur le séquençage essentiellement d'une part, et sur des comparaisons de séquences avec des régions orthologues chez la souris d'une autre part.

Concernant la trisomie 21, la quasi-totalité du bras long du chromosome 21 humain (HSA21) se trouve sur 3 chromosomes murins : le chromosome 10 (MMU 10), 16 (MMU 16)

et 17 (MMU 17) (figure 15). Ces trois régions rassemblent 240 gènes orthologues avec le même ordre d'apparition et la même orientation des séquences codants. La plus grande région se situe sur le chromosome 16 (154 gènes), suivie par celle du chromosome 10 (58 gènes) et la région de chromosome 17 (23 gènes) (Antonarakis *et al.*, 2004).



**Figure 15.** Régions synténiques entre le chromosome 21 humain (HSA21) et les chromosomes murins (MMU) 10, 16 et 17 (Antonarakis *et al.*, 2004).

L'application des techniques d'hybridation sur puce à ADN capable de détecter les régions transcriptionnellement actives avec une très grande résolution, et d'identifier dix fois le nombre de gènes portés par le chromosome 21 à l'état actuelle (Kapranov *et al.*, 2002 ; Kampa *et al.*, 2004 ; Antonarakis et Epstein, 2006).

### 2.6.2 Corrélations génotypes-phénotypes

L'analyse des trisomies 21 partielles par des corrélations génotypes-phénotypes, a permis de démontrer que la présence ou l'absence des phénotypes chez les individus aneuploïdiques est due aux différents segments géniques sur le chromosome 21 (Mégarbané *et al.*, 2009). De ce fait, plusieurs cartes phénotypiques ont été établies, identifiants les segments

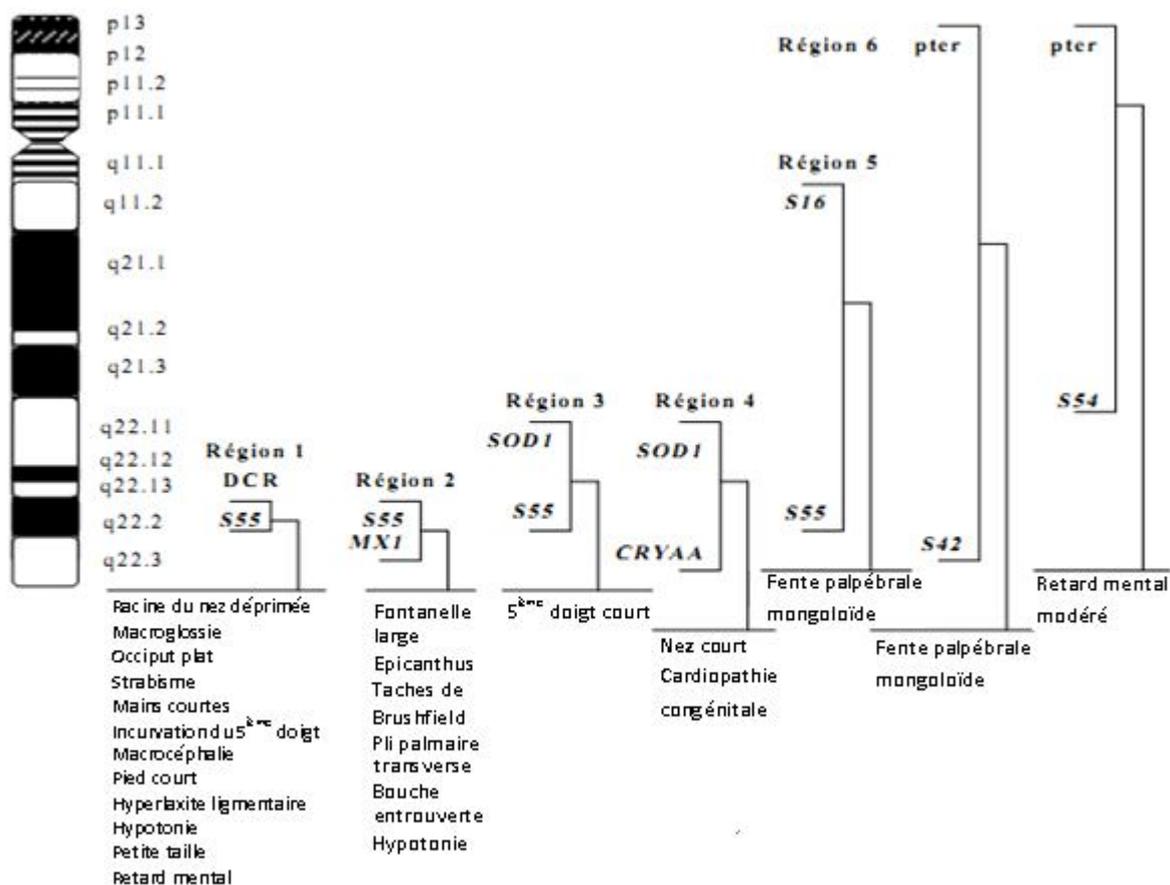
chromosomiques liés au syndrome, comprenant les différents aspects cliniques, physiques, cellulaires et physiologiques de la trisomie 21 (Delabar *et al.*, 1993 ; Korenberg *et al.*, 1994).

Deux grandes hypothèses ont été posées concernant l'origine du syndrome de Down : celle de la région critique de syndrome de Down (Delabar *et al.*, 1993) et celle d'instabilité de développement (Reeves *et al.*, 2001).

### **2.6.2.1 Hypothèse de la région critique du syndrome de Down**

Dans cette hypothèse, les auteurs affirment que c'est l'augmentation de 50% de l'expression des gènes du chromosome 21, du fait de leur présence en 3 copies au lieu de 2, qui cause directement chacun des signes cliniques de la trisomie 21 (Celeste et Lauras, 2000). Autrement dit, le phénotype résulte de la surexpression de gènes spécifiques du chromosome 21. Ces gènes se situent dans une région bien précise du chromosome 21 qu'on appelle "DSCR : Down Syndrome Critical Region" (Rahmani *et al.*, 1990 ; Delabar *et al.*, 1993 ; Sinet *et al.*, 1994). Cette région s'étend sur environ 5 Mb, entre les bandes 21q21.1 à 21q22.3 (Ronan *et al.*, 2007 ; Mégarbané *et al.*, 2009 ; Eggermann *et al.*, 2010 ; Rondal, 2010 ; Montoya *et al.*, 2011).

33 gènes ont été déterminés comme responsable de nombreux signes phénotypiques. Un tiers des phénotypes du syndrome de Down est associé à la région DS21S55 (figure 16) (Delabar *et al.*, 1993).



**Figure 16.** Cartographie moléculaire de 24 phénotypes du SD (Syndrome de Down) sur le HSA21. Pour chaque phénotype, la région minimale du HSA21 (régions 1-6) a été définie comme la région tripliquée chez tous les patients exprimant ce phénotype (Delabar *et al.* 1993).

Cependant, des recherches récentes par Olson *et al.*, sur un modèle murin de trisomie pour la région homologue à la DSCR : Ts1Rhr montre que la région DSCR n'est pas suffisante à la mise en place des symptômes du syndrome de Down ; en comparant dans son étude le modèle TsRhr au modèle Ts65Dn homologue à une large région de HSA21 incluant la DSCR (Olson *et al.*, 2007).

### 2.6.2.2 Hypothèse d'instabilité de développement

Cette deuxième hypothèse est celle d'un dérèglement global du développement, non spécifique, lié au déséquilibre de l'ensemble des gènes du chromosome 21 (Turleau et Vekemans, 2010).

Cette hypothèse de rupture d'homéostasie est en accord avec le fait que de nombreuses manifestations cliniques de la trisomie 21 se rencontrent également dans d'autres anomalies chromosomiques ou chez des sujets dont le caryotype est normal (Celeste et Lauras, 2000 ;

Reeves *et al.*, 2001). Elle permet également d'expliquer la grande variabilité phénotypique observée entre les patients (Reeves *et al.*, 2001 ; Turleau et Vekemans, 2010).

### **2.6.2.3 Nouvelles hypothèses**

Plusieurs d'autres hypothèses plus récentes ont été proposées :

*Les gènes surexprimés sont fortement susceptibles d'être impliqués dans les phénotypes du syndrome de Down, alors que les gènes à expression variables pourraient expliquer les variations phénotypiques observées chez les patients (Aït Yahya-Graison et al., 2007).*

Concernant les trisomies 21, il s'avère que plus la région tripliquée est dense en gènes, plus les phénotypes sont sévères. Grâce à l'utilisation des techniques beaucoup plus efficaces comme la CGH array "Comparative Genomic Hybridization array" qui permet de comparer de manière très détaillée les séquences d'ADN génomiques de plusieurs individus, des régions de susceptibilités (RS) pour 25 phénotypes de trisomie 21 ont été déterminées, et donc de nouvelles cartographies génomiques ont été extraites (Lyle *et al.*, 2009 ; Megarbané *et al.*, 2009).

## **2.7 Aspects cliniques de la trisomie 21**

Dans le cas de la trisomie 21, le phénotype s'exprime à différents niveaux : au niveau physique par un syndrome dysmorphique, au niveau cognitif par une déficience mentale, et au niveau viscéral par des malformations (Roizen et Patterson, 2003 ; Schieve *et al.*, 2009). Cependant, la prévalence ainsi que la sévérité de ces symptômes sont très variables selon les individus, et insuffisante pour qu'un diagnostic soit posé (Bull *et al.*, 2011), la confirmation par un caryotype est nécessaire.

### **2.7.1 Anomalies morphologiques**

La dysmorphie faciale constitue entre, autre un phénotype physique distinctif, présent chez tous les patients de trisomie 21.

Les patients présentent un faciès caractéristique associé à une brachycéphalie (malformation du crâne) : visage rond et plat, le crâne est petit et rond, un occiput plat, face aplatie avec nez court, une petite bouche ouverte en permanence, avec des lèvres épaisses et fendillées, des oreilles rondes, petites et basses. (figure 17.A et B), des yeux bridés et écartés dont l'iris peut présenter des tâches colorées appelées *tâches de Brushfield* (figure 17.C).

Les dysmorphies du tronc et des membres sont aussi caractéristiques de la trisomie 21, les mains sont larges avec des doigts courts, une clinodactylie (déviation latérale) du 5<sup>ème</sup> doigt avec pli palmaire transverse (figure 17.D). Des pieds petits, larges avec écartement des deux premières orteils (Delabar *et al.*, 2006 ; Roubertoux et Kerdelhué, 2006 ; Bull *et al.*, 2011).

Dès la naissances, les nouveaux- nés trisomiques 21 ont une hypotonie marquée qui peut conduire le clinicien à rechercher quelques signes évocateurs (Freed *et al.*, 2000).



**Figure 17.** Signes cliniques de la trisomie 21. (A) fillette de deux ans atteinte de syndrome de Down, (B) garçon atteint de syndrome de Down (C) yeux avec *tâches de Brushfield*, (D) main avec pli palmaire transverse (Weijerman et Peter de Winter, 2010).

### 2.7.2 Retard mental

Le syndrome de Down est caractérisé par des performances réduites en apprentissage, mémoire et langage qui, réunies, troublent à des degrés divers le fonctionnement intellectuel (Dierssen *et al.*, 2009). Le quotient intellectuel est variable, allant de modérément (35-50) à sévèrement retardé (20-35) (Bull *et al.*, 2011).

Contrairement à la population générale, leur quotient intellectuel décroît au cours de la vie chez l'adulte, cela peut être due à un vieillissement accéléré (Bush et Beail, 2004) et/ou à la forte prévalence de survenue de la maladie Alzheimer dans cette population.

### 2.7.3 Pathologies fréquemment rencontrées

Le syndrome de Down est très complexe puisqu'il affecte quasiment toutes les fonctions physiologiques humaines. Plusieurs pathologies souvent secondaires à l'hypotonie ont été observées chez les patients de trisomie 21. Cependant, les fréquences de ces pathologies restent variables d'un patient à un autre comme le montrant le tableau ci-dessous (tableau 7).

**Tableau 7.** Fréquences des problèmes médicaux associés au syndrome de Down

<b>Signes cliniques</b>	<b>Fréquences (%)</b>	<b>Références</b>
Problèmes auditifs	38-78	Roizen et Patterson, 2003
Problèmes ophtalmologiques	38-80	Stephen <i>et al.</i> , 2007
Syndrome des apnées du sommeil	50-75	Bull <i>et al.</i> , 2011
Anomalies cardiaques	44-58	Weijerman <i>et al.</i> , 2010
Eruption dentaire retardé	23	Bull <i>et al.</i> , 2011
Troubles gastro-intestinales	4-10	Freeman <i>et al.</i> , 2009
Maladie de la thyroïde	28-40	Unachak <i>et al.</i> , 2008
Obésité	30-35	Van Wouwe <i>et al.</i> , 2001
<b>Problèmes hématologiques</b>		
Anémie	3	Bull <i>et al.</i> , 2011
Déficience en fer	10	Bull <i>et al.</i> , 2011
Syndrome myéloprolifératif transitoire	10	Zwaan <i>et al.</i> , 2008
Leucémie	1	Bull <i>et al.</i> , 2011
La maladie cœliaque	5-7	Wouters <i>et al.</i> , 2009
Problèmes dermatologiques	1.9-39.2	Madan <i>et al.</i> , 2006
Autisme	1	Bull <i>et al.</i> , 2011

Les malformations cardiaques sont les plus fréquentes, retrouvées chez 50% des cas trisomiques (Bull *et al.*, 2011), constituent les premières causes de décès au cours des deux premières années de la vie (Pilcher, 1998).

Des problèmes auditifs surviennent dans 38 à 78% des cas. En effet, les fréquentes otites séreuses asymptomatiques peuvent conduire précocement à une surdité (Roizen et Patterson, 2003).

Les manifestations ophtalmologiques augmentent avec l'âge. En effet, 60% des cas de trisomies ont des problèmes de la vision (Bull *et al.*, 2011), dont 38% des enfants présentent

des troubles ophtalmiques avant leur première année de vie, contre 80% à l'âge de 5 à 12 ans (Stephen *et al.*, 2007). Les atteintes les plus fréquentes sont le Strabisme (27-57%) et le Nystagmus (20%) (Roizen et Patterson, 2003).

4 à 10% des cas de trisomie 21 présentent des malformations congénitales au niveau du tractus gastro-intestinal (Freeman *et al.*, 2009). Presque 1% des patients ont la maladie Hirshsprung (absence totale ou partielle de ganglions nerveux le long des intestins) (Delabar *et al.*, 2006).

La diminution des taux des hormones thyroïdiennes entraîne un retard de maturation osseuse, l'hypotonie et une perte de dynamisme général. Une grande prévalence de l'hypothyroïdie est marquée chez les patients trisomiques 21. De 0.7 à 1% chez l'enfant et 12 à 13% chez l'adulte (Celeste et Lauras, 2000).

Des troubles de la régulation de la glycémie qui peuvent entraîner un diabète ont été également observés chez les patients présentant une trisomie 21, dont 2% des cas de moins de 14 ans sont diabétiques (Roizen et Patterson, 2003).

Une incidence élevée de l'obésité a été marquée chez les cas trisomiques (30-35%) par rapport aux autres patients atteints d'autres retard mentaux (Van Wouwe *et al.*, 2001).

Les patients trisomiques 21 sont susceptibles de présenter des anomalies d'ordre hématologiques, comme l'anémie et la leucémie dans 3% et 1% des cas respectivement (Bull *et al.*, 2011).

L'existence de variations dans le fonctionnement du système immunitaire rend les personnes trisomiques plus fragiles aux infections et aux maladies auto-immunes (Roizen et Patterson, 2003).

## **2.8 Dépistage et diagnostic prénatal de la trisomie 21**

### **2.8.1 Dépistage prénatal de la trisomie 21**

Le diagnostic des anomalies chromosomiques est une cible incontournable de la consultation prénatale dans les pays développés. Il repose sur l'analyse du caryotype fœtal réalisé à partir d'un prélèvement de villosités choriales, de cellules amniotiques ou de sang fœtal (Capelle *et al.*, 2007). En raison du risque de perte fœtale inhérent aux prélèvements fœtaux, il a toujours paru justifié de le réserver aux femmes à risque élevé (Simon-Bouy *et al.*, 2012).

La recherche de techniques moins invasives en diagnostic prénatal a fait l'objet de la plupart des recherches de ces dernières décades (Langer et Mitanchez, 2013) et elle aboutit à la mise en place à des stratégies de dépistage, qui a pour objectif d'identifier un sous-groupe de patientes enceintes considérées comme présentant un risque accru de donner naissance à un enfant trisomique (Capelle *et al.*, 2007), afin de leur proposer un test de diagnostic prénatal (Dommergues *et al.*, 2004).

Le dépistage prénatal fait appel à différentes mesures tel que, l'âge maternel (38 ans et plus) (Aymé, 1996), mesures échographiques de la nuque fœtale et le dosage des marqueurs sériques maternels comme : la PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein A), la  $\beta$ -hCG (bêta de l'hormone chorionique gonadotrope) au premier trimestre du grossesse (Weingertner *et al.*, 2010). AFP ( $\alpha$ -foetprotéine), uE3 et hCG au deuxième trimestre du grossesse (Weingertner *et al.*, 2010, Simon-Bouy *et al.*, 2012).

La mise au point du dépistage combiné de la trisomie 21 fondé sur la mesure de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques de premier trimestre du grossesse, augmente le taux de détection avec environ 90% pour 5% de faux positifs (Spencer *et al.*, 1999 ; Nicolaïdes *et al.*, 2005).

Ce dépistage, recommandé par l'HAS (Haute Autorité de Santé) en 2007, c'est à peine entré dans les habitudes en France qu'une révolution s'annonce, celle de dépistage faisant appel à l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel (Langer et Mitanchez, 2013).

### **2.8.2 Diagnostic prénatal de la trisomie 21**

Lorsque le dépistage expose au risque de trisomie 21 qui est supérieur ou égal à 1/250, deux types de diagnostic prénatal ont été donc proposés :

- **L'amniocentèse** : est la ponction de liquide amniotique où baignent des cellules fœtales. Elle se pratique généralement entre 14 et 16<sup>èmes</sup> semaines de la grossesse (Boulvain *et al.*, 2008). Les cellules fœtales prélevées sont cultivées et manipulées de façon à obtenir un caryotype. La sensibilité et spécificité de l'amniocentèse pour le syndrome de Down dépasse les 99% (Gosden, 1992).

- **La biopsie des villosités choriales ou choriocentèse** : consiste à prélever des fragments de tissu chorionique placentaire pour obtenir des cellules viables, qui seront mises en culture en vue d'une analyse cytogénétique. Elle permet le diagnostic prénatal au premier trimestre (11<sup>ème</sup> voire 12<sup>ème</sup> semaines de grossesse). Elle est pratiquée privilégiement par voie

transabdominale plutôt que transvaginale (Boulvain *et al.*, 2008). Les risques pour la mère sont les mêmes que ceux de l'amniocentèse, soit la perte de liquide amniotique, l'hémorragie, l'infection et les lésions intra-abdominales (Elias et Simpson, 1993 ; Dick, 1996).

Lorsque le caryotype effectué suite au prélèvement révèle l'anomalie chromosomique de trisomie 21, une interruption médicale de grossesse est alors discutée avec la patiente (Jouannic *et al.*, 2010).

Dans les pays développés, plus de 95% des femmes présentant un risque accru interrompent leurs grossesses ce qui a pour conséquence de réduire la prévalence de la trisomie 21 (Hennequin *et al.*, 2000).

### **2.8.3 Conseil génétique**

Le dépistage de la trisomie 21 au cours de la grossesse reste toujours un choix libre pour chaque femme enceinte (chaque couple), qui doit avoir reçu une information claire, précise et loyale (Simon-Bouy *et al.*, 2012), concernant la présence de deux risques différents, soit le risque d'avoir un enfant atteint de trisomie 21 et le risque de perdre un fœtus non atteint à la suite des interventions diagnostiques.

Il faut s'assurer que les parents comprennent les limites du dépistage et la différence entre dépistage et diagnostic, pour que l'on leur permette une réelle autonomie de choix (Favre *et al.*, 2008).

Des informations plus spécialisées, transmises par des spécialistes en génétique ou des conseillers génétiques, devraient aider les parents à interpréter le résultat de dépistage.

Enfin, le conseiller génétique devrait soutenir les parents dans leur décision de poursuivre ou d'interrompre la grossesse, et les informer des risques associés aux futures grossesses.

# **C**HAPITRE 3 :

## **APPORT DES TECHNIQUES DE CYTOGÉNÉTIQUE ET DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DANS LA DÉTECTION DES REMANIEMENTS GÉNOMIQUES LIÉS À LA TRISOMIE 21**

La cytogénétique est la branche de la génétique qui a pour objet l'étude des chromosomes et vise à identifier des anomalies chromosomiques de nombre ou de structure, impliquées dans des pathologies acquises ou congénitales (Gouas *et al.*, 2008).

Depuis 50 ans, l'étude du caryotype standard connaît un vif succès notamment en cas d'handicaps mentaux ou malformations fœtales (Stankiewicz et Beaudet, 2007 ; Béri-Dexheimer *et al.*, 2007) et en cas d'infertilité (Trask, 2002).

Cependant, le caryotype présente un niveau de résolution limité, seules les anomalies de plus de cinq millions de bases (Mégabases Mb), peuvent être détectées (Keren *et al.*, 2010). La possibilité de détecter des microremaniements à l'origine d'un déséquilibre génomique est récemment apparue avec l'avènement des techniques moléculaires de cytogénétique (Gouas *et al.*, 2008).

### **3.1 Technique de cytogénétique conventionnelle : Caryotype**

Le diagnostic de la trisomie 21 repose sur l'établissement du caryotype fœtal. La technique s'est standardisée au cours des années 1960 à partir du prélèvement de liquide amniotique. Le premier diagnostic prénatal de la trisomie 21 fut réalisé en 1968.

Le caryotype permet la représentation et la classification des chromosomes lors de la métaphase au cours de la mitose. Trois étapes sont nécessaires à sa réalisation : obtenir des cellules en division par la mise en culture, puis l'obtention des métaphases, et enfin l'identification des chromosomes. En moyenne, un délai de 14 jours de culture est nécessaire pour effectuer un caryotype (que ce soit pour un liquide amniotique ou une biopsie des villosités chorales) (Bouizegarène *et al.*, 2008).

La technique de marquage en bandes permet de reconnaître les différents chromosomes et d'identifier les anomalies de structure (Berger, 2007). En pathologie constitutionnelle, ce sont des trisomies ou monosomies complètes (trisomie 13, 18, 21, X par exemple) ou partielles, qui peuvent être détecté (Romana *et al.*, 2001).

Sur chaque chromosome, on observe une alternance de bandes transversales : claires et sombres, reflet des variations de la structure des chromatides. Classiquement, un marquage de l'euchromatine se réalise:

- Soit en bandes G (Giemsa) ; obtenu par dénaturation enzymatique avec la trypsine. Ces bandes marquent des régions d'ADN riches en liaison A=T. Elles correspondent à des bandes R négatives (Berger, 2007).
- Soit en bandes R (Réverses) ; ces bandes sont obtenues par dénaturation thermique. Elles marquent les régions d'ADN riches en liaison G≡C (Berger, 2007).

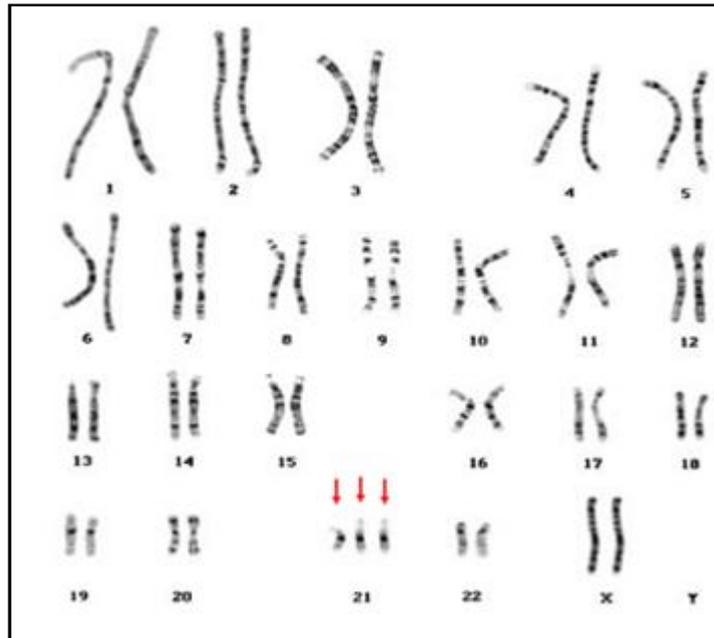
Ces deux techniques donnent un marquage réciproque, c'est-à-dire que là où l'on obtient une bande sombre avec l'une des deux techniques, on observe une bande claire avec l'autre.

Il existe d'autres techniques de coloration spécifiques de segments chromosomiques comme les bandes C marquant spécifiquement la chromatine constitutive (centromères et constriction secondaires), les organisateurs nucléolaires NOR mises en évidence après une imprégnation argentique des cellules métaphasiques et les bandes Q présentant des bandes fluorescentes après coloration par un marquage fluorescent "Moutard de quinacrine " (Berger, 2007).

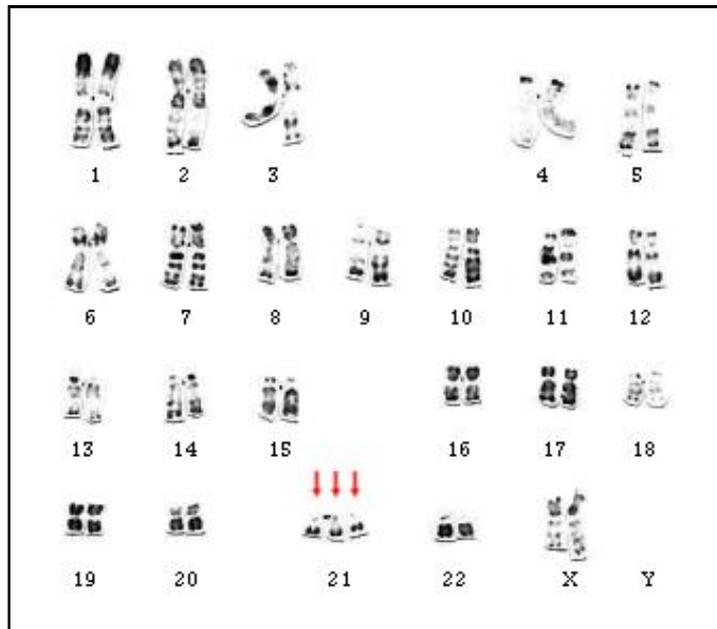
Quatre critères à prendre en compte pour l'interprétation du caryotype sont :

- Le nombre des chromosomes.
- La structure des chromosomes.
- Le caractère équilibré ou déséquilibré d'un éventuel remaniement.
- Le caractère homogène ou en mosaïque des anomalies.

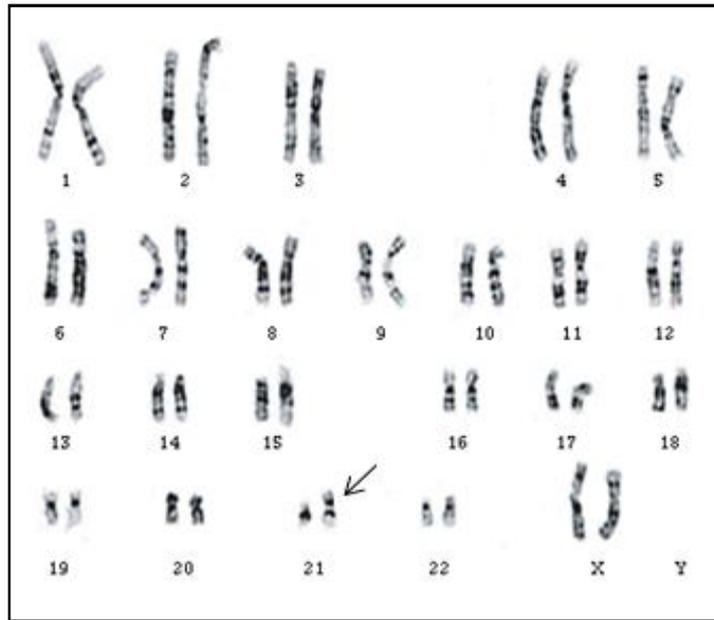
Le caryotype met en évidence dans le cas de la trisomie 21 libre et homogène la présence de 47 chromosomes avec 3 chromosomes 21 indépendants dans toutes les cellules (figures 18 et 19), cependant, dans le cas d'une trisomie 21 par translocation t(21 ;21), seulement 46 chromosomes vont être observés (figure 20).



**Figure 18.** Caryotype en bande G d'une trisomie 21 libre chez une fille (**47,XX,+21**), présence de 3 copies de chromosomes 21 (Antonarakis *et al.*, 2004)



**Figure 19.** Caryotype en bandes R d'une trisomie 21 libre et homogène chez une fille (**47,XX,+21**), présence de 3 copies de chromosomes 21 (Doubaj *et al.*, 2010).



**Figure 20.** Caryotype en bande G d'une trisomie 21 par translocation Robertsonienne chez une fille (**46, XX, der(21;21)(q10;q10),+21**) (Alao *et al.*, 2010).

### 3.2 Techniques de cytogénétique moléculaire fondées sur l'hybridation

#### 3.2.1 Hybridation *in situ* en fluorescence (FISH)

Les techniques de cytogénétique moléculaire ont été appliquées avec succès dans les années 1990 (Béri-Dexheimer *et al.*, 2007). L'hybridation *in situ* révélée par fluorescence offre la possibilité d'aller plus loin dans le degré de résolution et l'exploration des anomalies chromosomiques au-delà des techniques classiques (Speicher et Carter, 2005).

Son principe repose sur la propriété de l'ADN, molécule composée de deux brins de séquences nucléotidiques complémentaires, de se dénaturer (séparation des deux brins) ou de se renaturer (réassociation des brins complémentaires) dans des conditions précises de température, de salinité et de pH (Romana *et al.*, 2001).

En pratique, on utilise un ou des fragments d'ADN dans lesquels ont été introduits chimiquement un ou plusieurs fluorochromes "marquage". Ce fragment d'ADN marqué appelé alors "sonde". Ce dernier va s'hybrider après être dénaturé avec un ADN cible des noyaux interphasiques préalablement dénaturés (Romana *et al.*, 2001 ; Bouayed, 2004). Un spot fluorescent est alors obtenu correspondant à la zone hybridée (Romana *et al.*, 2001).

Il existe différents types de sondes qui sont utilisées :

**Sondes spécifiques centromériques ou locus spécifiques :** Elles sont utilisées pour rechercher des anomalies de nombre. L'avantage de ces sondes est qu'elles peuvent être utilisées "en direct" avant culture. La principale indication est le diagnostic prénatal en urgence des trisomies 13, 18, 21 et des aneuploïdies gonosomiques en cas de signes d'appel échographiques (Tepperberg *et al.*, 2001, Goumy *et al.*, 2004).

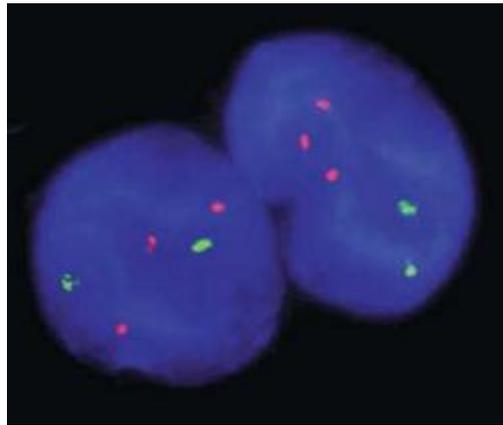
**Sondes subtélomériques :** Sont utilisées pour rechercher des translocations équilibrées-dans le cadre de troubles de la reproduction essentiellement-, ou déséquilibrées-dans le cadre de l'exploration de troubles du développement notamment-, de petite taille, invisibles au caryotype standard (Popp *et al.*, 2002 ; Novelli *et al.*, 2004). 5% des patients ayant un retard mental ont été identifiés grâce à l'utilisation des sondes subtélomériques (Flint et Knight, 2003).

**Sondes spécifiques de chromosome entier :** L'utilisation combinée d'un ensemble de sondes spécifiques d'une paire chromosomique donnée permet d'obtenir un marquage de tout le matériel chromosomique appartenant à cette paire, même située sur un autre chromosome. Elles sont utilisées en métaphase pour la détection des anomalies de structure.

**FISH multicolore :** Par marquage simultané de l'ensemble des chromosomes par des fluorophores différents ou une association de fluorophores, est également un outil de choix pour la caractérisation de remaniements complexes (De Vree *et al.*, 2009).

L'analyse s'effectue sur 50 noyaux n'est considérée comme anormale pour une sonde donnée que si plus de 80% des cellules examinées possèdent un nombre anormal de signaux d'hybridation (figure 21) (Ried *et al.*, 1992 ; Ward *et al.*, 1993).

Ainsi, un diagnostic prénatal des plus fréquentes aneuploïdies (trisomie 21) peut être fait en 48 heures, en analysant directement un grand nombre de cellules sans étape de culture préalable (Bouayed, 2004). Cette technique nécessite toujours une confirmation secondaire des résultats par cytogénétique conventionnelle due aux risques de faux négatifs liés à la contamination maternelle.



**Figure 21.** Hybridation *in situ* en fluorescence sur noyaux interphasique d'un fœtus trisomique 21. La sonde verte est associée au paire du chromosome contrôle (chromosome 13) et la rouge au HSA21 (présence de 3 copies de chromosomes 21) (Antonarakis *et al.*, 2004).

### 3.2.2 Hybridation Génomique Comparative (CGH) sur métaphase

L'hybridation génomique comparative est une technique de cytogénétique moléculaire, dans laquelle, une même quantité d'ADN d'un patient et d'un témoin, marquée chacune par un fluorochrome différent, cohybrident sur les métaphases d'un sujet témoin (Béri-Dexheimer *et al.*, 2007 ; Gouas *et al.*, 2008). Le gain ou la perte de matériel chromosomique se traduit par une déviation de l'intensité de fluorescence (Béri-Dexheimer *et al.*, 2007).

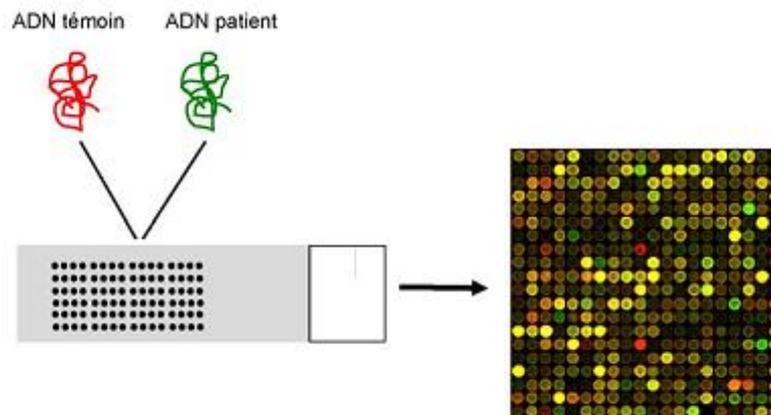
Du fait de la haute résolution de cette technique, elle est utilisée dans la détection des translocations déséquilibrées non détectable par caryotype standard dans les cas de retard mental et syndrome dysmorphique (Schoumans *et al.*, 2004).

L'analyse cytogénétique parentale afin de rechercher un éventuel remaniement de structure équilibré, fait appel le plus souvent à une technique FISH sur métaphases à l'aide de sondes spécifiques afin d'identifier une translocation, une inversion ou une insertion, anomalies à risque quant à la récurrence d'un déséquilibre ultérieur dans la descendance du couple mais aussi de ses apparentés (Béri-Dexheimer *et al.*, 2007).

### 3.2.3 Hybridation Génomique Comparative sur puces à ADN (CGH array)

Est une technique de cytogénétique moléculaire nouvelle. L'analyse par CGH array a été récemment développé (Gouas *et al.*, 2008). En fait, elle se base sur le même principe que celui de CGH conventionnelle. En CGH array, l'hybridation de l'ADN du patient et celui du

témoin se fait sur des fragments d'ADN génomiques (BAC ou oligonucléotides) appelés "clones" (figure 22) (Snijders *et al.*, 2001).



**Figure 22.** Principe de l'hybridation génomique comparative sur puce à ADN (CGH array) (Keren *et al.*, 2010). L'ADN du patient et l'ADN de référence sont marqués chacun d'une couleur différente (rouge et vert) puis déposés sur la puce. Après la lecture par le scanner, le spectre de chaque marqueur tend vers le vert ou le rouge, en fonction de la présence plus ou moins importante d'ADN du patient par apport à l'ADN de référence. Jaune : autant d'ADN chez le patient et le témoin : pas de déséquilibre.

Cette technique est tout à fait indiquée pour la recherche des microremaniements en pathologie constitutionnelle non détectable par CGH conventionnelle (Shaffer *et al.*, 2007 ; Gouas *et al.*, 2008).

La CGH array permet de couvrir un chromosome entier (Albertson *et al.*, 2000), un segment chromosomique (Van Buggenhout *et al.*, 2004), toutes les régions subtélomériques (Veltman *et al.*, 2002) et le génome entier à un taux de résolution de 1Mb (Fiegler *et al.*, 2003) ou à 10-100 Kb (Lucito *et al.*, 2003).

Elle est utilisée avec succès dans l'identification des amplifications et des délétions dans les désordres constitutionnelles (Veltman *et al.*, 2002 ; Gunn *et al.*, 2003 ; Ki *et al.*, 2003).

L'étude d'un grand nombre de patients par CGH array a permis de mettre en évidence des anomalies chromosomiques récurrentes par exemple un retard mental, une dysmorphie faciale, un retard de langage, une hypotonie et des malformations cardiaques (Koolen *et al.*, 2008 ; Keren *et al.*, 2010).

Cependant, l'utilisation de l'array CGH en diagnostic prénatal est encore limitée, la recherche d'anomalies chromosomiques chez le fœtus n'est pas encore d'actualité, notamment

du fait des problèmes liés à la qualité du prélèvement d'ADN chez le fœtus, et des difficultés d'interprétation des variations du nombre de copies (Shaffer et Bui, 2007).

### **3.2.4 Puces à SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms)**

Le séquençage du génome humain a favorisé le développement de cette technologie, en permettant l'utilisation de plusieurs centaines de milliers de variations de séquences ponctuelles polymorphes ou SNP.

Son principe est identique à celui de CGH array et repose sur l'hybridation de l'ADN cible du patient marqué par fluorophore à une sonde de séquence complémentaire (correspondant à une région couvrant un SNP), après amplification par PCR. Les sondes fixées sur la lame correspondent à des oligonucléotides dont la base centrale est spécifique d'un allèle.

L'avantage de l'utilisation de ces puces à SNPs est de pouvoir détecter les situations d'isodisomies uniparentales (perte d'hétérozygotie). Par correction aléatoire d'une trisomie suite à une non-disjonction des chromosomes homologues à la méiose. Elle se traduit par une perte d'hétérozygotie où un seul allèle sera détecté, sans perte d'intensité de fluorescence pour une région donnée (Goumy *et al.*, 2006 ; Beri-Dexheimer *et al.*, 2007).

Cette technique contribue à la compréhension des maladies complexes multigéniques (Grant et Hakonarson, 2008). Elle donne également une information sur le nombre de copies d'ADN aux locis étudiés (Goumy *et al.*, 2006, Beri-Dexheimer *et al.*, 2007).

### **3.3 Technique de biologie moléculaire fondée sur la PCR fluorescente quantitative**

La biologie moléculaire est considérée comme un test rapide de diagnostic (délai de 24 à 72 heures). Contrairement au caryotype, elle ne détecte pas toutes les anomalies mais uniquement celles recherchées à savoir les anomalies du nombre (Bouizegarène *et al.*, 2008). Elle est la plus utilisée pour un diagnostic rapide et simple des aneuploïdies, comme les trisomies 21, 13 et 18, ainsi que les anomalies liées au chromosome X. La première PCR quantitative des STRs (Short Tandem Repeats) appliquée a concerné l'aneuploïdie du chromosome X (Lubin *et al.*, 1991).

Toutefois, le caryotype reste indispensable dans certaines situations où il est impossible de trancher (cas de mosaïsme, de contamination par des cellules maternelles lors de prélèvements, de non amplification d'un des deux allèles) (Bouizegarène *et al.*, 2008).

Cette technique consiste à amplifier des séquences d'ADN "STRs", en utilisant des amorces fluorescentes (Gouas *et al.*, 2008). Ces séquences sont stables et polymorphiques, elles peuvent être tri, tétra ou penta-nucléotidiques (Mansfield, 1993).

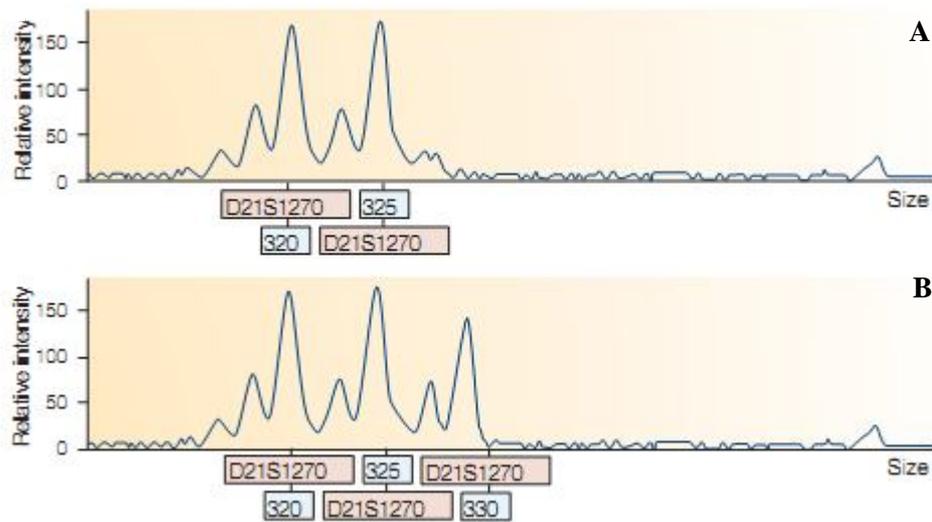
L'ADN extrait des cellules fœtales continués dans le liquide amniotique ou issues des villosités choriales est amplifié par PCR, puis déposé le plus souvent dans un automate de séquence. Après migration par électrophorèse capillaire, les pics de fluorescence sont mesurés et analysés à l'aide d'un logiciel spécifique (Bouizegarène *et al.*, 2008). Chaque pic correspond chez un sujet normal à un allèle (figure 23).

Chez un sujet hétérozygote normal : deux pics avec une fluorescence égale et correspondent à deux allèles différents sur un seul locus (Gouas *et al.*, 2008).

Si le marqueur STR est hautement polymorphique peu de sujets normaux peuvent être homozygotes et présente un seul pic.

Si le sujet est trisomique ; un allèle supplémentaire est présent (Bouizegarène *et al.*, 2008), dans ce cas on observe:

- Soit deux pics (diallélique) sont présents dont un des deux allèles a une surface ou hauteur deux fois plus importante que l'autre allèle (Bouizegarène *et al.*, 2008).
- Soit un extra-pic (devenu triallélique) est présent (figure 23.B) (Gouas *et al.*, 2008).



**Figure 23.** PCR fluorescente quantitative de marqueur D21S1270 d'une trisomie 21 libre en (B) et sa mère en (A). Il y'a trois allèles différents dans l'ADN du patient (B) (allèles de tailles 320, 325 et 330 pb), mais seulement deux dans l'ADN de la mère (A) (allèles à 320 et 325 pb) (Antonarakis *et al.*, 2004).

## ***Partie 2 : Méthodologie***

---

# CHAPITRE 1 : MATÉRIEL ET MÉTHODES

## 1.1 Objectifs du travail

L'objectif primordial de cette recherche consiste à savoir si un lien peut être établi entre les enfants diagnostiqués trisomiques 21 et leurs ascendances, et de préciser l'origine parentale du chromosome surnuméraire, à l'origine de l'aberration chromosomique de l'enfant, en mettant aux points diverses techniques de caryotype (caryotype simple, en bandes R et en bandes G).

D'autres objectifs s'ajoutent à cette recherche :

- Etudier les facteurs de risque associés à ce syndrome (âge maternel, âge paternel et la consanguinité).
- Déterminer le rapport de masculinité des enfants répertoriés pour cette étude.
- Etudier l'aspect clinique et biologique de ce syndrome en déterminant plusieurs paramètres anthropométriques, biochimiques hormonaux et hématologiques.
- Evaluer le retard mental des cas trisomiques 21 étudiés.

Outre ces considérations, l'étude de l'aspect global de cette pathologie nous apportera plus de connaissances académiques supplémentaires, qui nous permettront d'élargir nos compétences en conseil génétique.

## 1.2 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective portant sur des enfants trisomiques 21 et des enfants témoins, ainsi que leurs ascendances directes.

## 1.3 Cadre d'étude

Cette étude porte sur une durée totale de 6 mois et a pour cadre le centre psychopédagogique pour enfants inadaptés mentaux de Maghnia, le service de pédiatrie d'EPH de Maghnia, le laboratoire d'analyse médicale d'EPH de Maghnia, et celui du CHU de Tlemcen, pour les différentes analyses réalisées.

## **1.4 Population d'étude**

L'étude a été réalisée sur 40 enfants dont 22 enfants ayant diagnostiqués avoir la trisomie 21 et 18 enfants témoins, ainsi que leurs parents soient 40 familles au totale. L'âge des enfants est compris entre 0 et 19 ans. Les enfants se répartissent en 23 garçons et 17 filles.

## **1.5 Critères de sélection**

### **1.5.1 Critères d'inclusion**

Il s'agit de tous les enfants porteurs de la trisomie 21 présents dans ces services, âgés de moins de 19 ans, qu'on a eu l'autorisation de leurs parents pour effectuer cette étude, et qui présentent un tableau clinique propre à ce syndrome (retard mental, syndrome dysmorphique, présence des malformations congénitales, etc...).

### **1.5.2 Critères d'exclusion**

Les enfants qui présentent un âge supérieur à 20 ans, ou ont une anomalie outre la trisomie 21 sont exclus de l'étude.

Les cas où on a des manques de données comme l'âge maternel, l'âge paternel, nombre d'enfants de la mère, etc.... sont ainsi exclus.

Les cas non suivis par un médecin spécialiste ne sont pas inclus dans l'étude.

## **1.6 Méthode d'étude**

Cette étude comprend deux parties primordiales :

Dans la première partie, nous avons collecté des données sur l'état civil de l'enfant ; son âge, sa position dans la fratrie, l'âge de la mère, l'âge du père, la présence d'antécédents atteints de ce syndrome, mariage parental consanguin, nombre de fausses couches chez la mère, par le biais d'un questionnaire destiné à l'un des parents de l'enfant au cours d'un entretien privé d'au moins 30 min (annexe 1) et en se référant au dossier médicale de l'enfant.

Dans la deuxième partie, nous avons effectué une analyse cytogénétique qui a pour but, la mise au point du caryotype simple et en banding (bandes R et bandes G), comme un outil de diagnostic postnatal de la trisomie 21. D'autres analyses biologiques (biochimiques, hormonales et hématologiques), ainsi que des examens cliniques ont été réalisés afin de caractériser la population d'étude.

## 1.7 Examens de diagnostic

### 1.7.1 Examen clinique

L'examen clinique permet l'identification des cas trisomiques 21 en se basant sur plusieurs renseignements cliniques :

*Les particularités physiques craniofaciales* : Nez épaté, fentes obliques en haut et dehors, oreilles rondes, petites et basses, bouche ouverte en permanence, cou court et large, yeux bridés, des lèvres épaisses et fendillés, etc...).

*Les caractéristiques physiques du tronc et des extrémités* : Mains larges avec des doigts courts, brachydactyle du 5<sup>ème</sup> doigt (déviation latérale) avec un pli palmaire unique, pieds petits et larges, écartement des deux premières orteils et la petite taille des cas trisomiques 21.

*Les caractéristiques psychomotrices* : Retard mental, trouble neurologique et de langage ainsi que la timidité.

*Les pathologies médicales associés* : Strabisme, otite, malformations cardiaques, l'obésité, etc..

*La mesure des paramètres anthropométriques* :

Le poids est mesuré à l'aide d'une balance avec une moyenne d'erreur de 200g près.

La taille est mesurée grâce à une toise arrondie au centimètre supérieur.

À partir de ces données (poids et taille), on définit un indice de corpulence, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) qui correspond au rapport du poids (kg) sur la taille au carré (m<sup>2</sup>). Trois classes ont été définies selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO, 1998):

- $IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$  : correspond au poids idéal ;
- $25 < IMC < 30 \text{ kg/m}^2$  : correspond à un surplus de poids ;
- $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$  : correspond à une obésité

## **1.7.2 Examens biologiques**

### **1.7.2.1 Prélèvements sanguins**

Le malade, après avoir effectué un jeun de 10 heures, a été soumis à un prélèvement sanguin par ponction veineuse du pli du coude (avec garrot, sauf pour la formule numération sanguine).

Le sang a été recueilli dans différents tubes, adaptés aux dosages correspondants :

- Tube contenant l'anticoagulant "Héparine" pour mesurer les paramètres biochimiques (glycémie, cholestérol, triglycéride, urée et créatinine) ainsi que les paramètres hormonaux (TSH).
- Tube contenant l'anticoagulant "EDTA" pour mesurer les paramètres hématologiques (globules blancs, globules rouges, hémoglobine, etc...) ainsi que pour la détermination des groupes sanguins ABO et le facteur rhésus standard.

5 ml du sang prélevé est nécessaire dans chaque tube de mesure.

On procède avec précaution après chaque prélèvement, un mélange du sang avec la solution continue dans chaque tube et ceux par retournements successifs du tube en évitant une agitation brutale.

Ensuite, le sang a été immédiatement centrifugé à 3000 trs/min pendant 15 min pour les examens biochimiques et hormonaux.

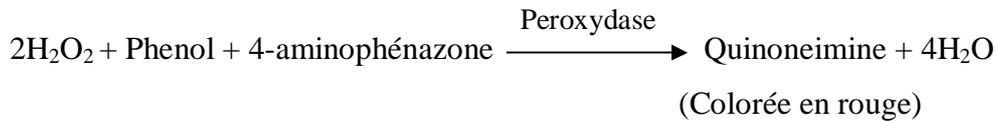
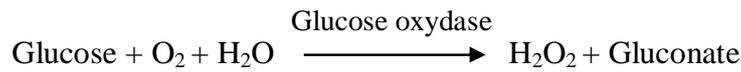
### **1.7.2.2 Principes et techniques de dosage utilisées**

#### **1.7.2.2.1 Paramètres biochimiques**

Les concentrations en glucose, cholestérol, triglycéride, urée et créatinine des échantillons de plasma ont été déterminées automatiquement par l'automate "DIALAB autolyser, version 4" du service de biochimie de laboratoire d'analyse médicale d'EPH de Maghnia.

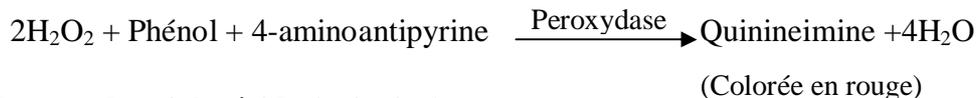
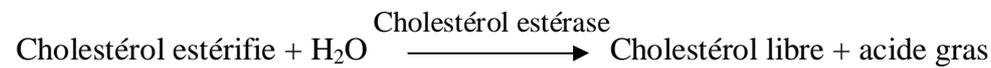
- **Dosage du glucose (principe)**

Il est déterminé par une méthode colorimétrique enzymatique "La glucose oxydase GOD". Le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène (4amino-antiperine) incolore en rouge à structure quinoneimine. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du glucose dans le sang (Trinder, 1969 ; Kaplan *et al.*, 1984).



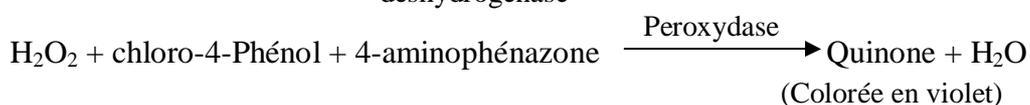
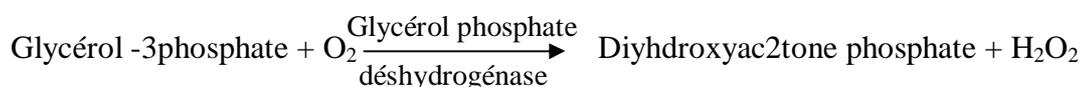
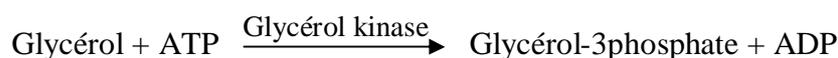
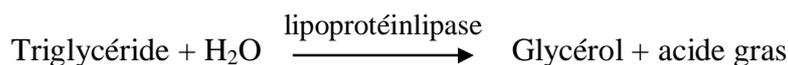
- **Dosage de cholestérol total (principe)**

Le cholestérol total est dosé par une méthode colorimétrique enzymatique (méthode de Fasce). La réaction consiste à libérer le cholestérol estérase puis d'oxyder pour donner cholesten-3-on et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration de Quinineimine est directement proportionnelle à la concentration du cholestérol (Fasce, 1982).



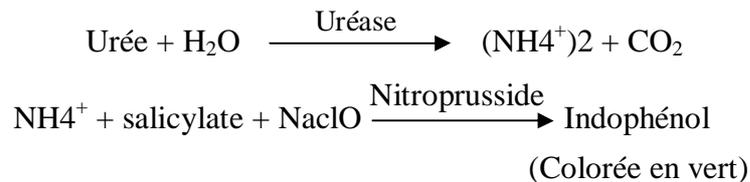
- **Dosage du triglycéride (principe)**

La détermination du triglycéride dans le sang se fait par un dosage enzymatique colorimétrique selon la méthode de Buccolo en 1973 et Fossati en 1982. L'échantillon est incubé avec la lipoprotéïnlipase (LPL), permet de libérer le glycérol et des acides gras. Le glycérol libéré est transformé en glycérol 3-phosphate par le glycérol kinase. Le glycérol-3phosphate subit l'action de la glycérophosphate oxyde pour former la dihydroxyacétone phosphate et le peroxyde d'hydrogène. Celui-ci en présence de peroxydase oxyde le groupement chromogène amino4phénazone chlorophénol pour former un composé coloré en violet. Cette coloration est proportionnelle à la concentration du triglycéride (Buccolo *et al.*, 1973 ; Fossati *et al.*, 1982).



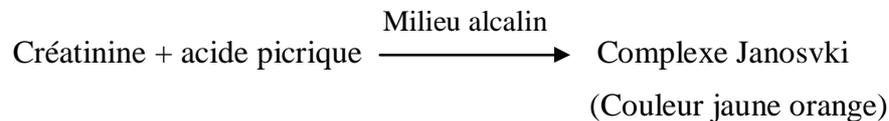
- **Dosage de l'urée (principe)**

C'est un dosage enzymatique colorimétrique par la méthode de Tabacco en 1979. L'urée est transformée par l'uréase en carbone et en ammoniac. L'union ammoniac réagit avec l'acide salicylique et le NaClO (hypocheorite) pour former indophénol de couleur vert (Tabacco *et al.*, 1979).



- **Dosage de la créatinine (principe)**

Le dosage de la créatinine sans déprotéinisation est un dosage colorimétrique cinétique, repose sur la réaction de Jaffe. La créatinine forme en solution alcaline un complexe coloré avec l'acide picrique. L'intervalle de temps choisi pour les mesures évite les interférences provenant d'autres constituants du sérum. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon (Murray *et al.*, 1984).



#### 1.7.2.2 Paramètres hormonaux

- **Dosage de la TSH**

Le dosage de la TSH a été effectué sur un automate de type COBAS 6000 Roche DG, ELESCYS 2010.

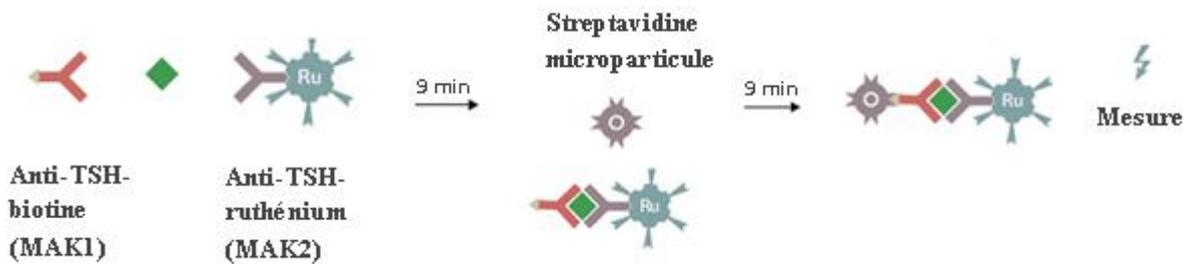
Le dosage de la TSH, est un dosage immunologique en une seule étape pour déterminer la concentration de la TSH dans le sérum et/ou plasma humain, utilisant la technologie de dosage immunologique microparticulaire immunométrique "méthode de Sandwich" par électrochimiluminescence (ECLIA).

Deux types d'anticorps monoclonaux ont été présents contre 2 sites antigéniques sur l'antigène TSH dans l'échantillon.

Le premier anticorps anti-TSH de souris conjugué avec de la biotine (biotine-MAK1) et le deuxième anticorps monoclonal de souris marqué avec du ruthénium (Ru) (MAK2-Ru).

Ces deux anticorps vont se lier de part et d'autre de l'antigène TSH en formant un complexe immunologique en forme de sandwich (biotine-MAK1---Ag---MAK2-Ru).

Les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées au mélange, et le complexe immunologique est fixé à la phase solide par interaction biotine-streptavidine et on a la formation du complexe : streptavidine-biotine-MAK1---Ag---MAK2-Ru. Le complexe Ag-Ac est détecté par une réaction électrochimique qui se traduit par émission de lumière (ECL), dont l'intensité est mesurée. L'intensité lumineuse est directement proportionnelle à la concentration de la TSH dans l'échantillon (figure 24) (Baloch *et al.*, 2003 ; Weir, 2005).



**Figure 24.** Principe du dosage de TSH par la technique d'électrochimiluminescence (ECLIA) (méthode de sandwich) (Weir, 2005).

#### 1.7.2.2.3 Paramètres hématologiques

- **Formule Numération Sanguine (FNS)**

Cette dernière a été déterminée automatiquement au moyen de l'appareil Coulter "Abacus junior 5" du service d'Hématologie d'EPH de Maghnia. Cet automate permet de calculer le nombre absolu de cellules (hématies, globules blancs) et plaquettes contenant dans un volume donné de sang, ainsi que de déterminer le taux d'hémoglobine par une méthode colorimétrique reconnue comme méthode de référence (Sultan *et al.*, 1978).

- **Détermination des groupes sanguins ABO**

La recherche des antigènes par l'épreuve globulaire de Beth-Vincent et celle des anticorps par l'épreuve sérique de Simonin, doit aboutir à une conclusion concordante qui définit le groupe. En effet à la présence des antigènes A et/ou B sur les hématies s'associe l'absence d'anticorps correspondant dans le sérum.

Technique : Voir annexe 2

- **Détermination du facteur rhésus standard**

L'agglutination des hématies traduit la présence de l'antigène qui correspond au réactif utilisé. Il n'y a pas d'anticorps anti-rhésus naturel, c'est pourquoi la détermination du groupe rhésus ne comportera qu'une épreuve globulaire.

Technique : Voir annexe 2

### **1.7.3 Analyse cytogénétique : mise au point du caryotype sur sang total**

- **Matériel et réactifs** (voir annexe 3)

#### **1.7.3.1 Principe du caryotype**

Un caryotype est l'étude morphologique du matériel chromosomique présentant sous la forme de chromosomes dans les cellules eucaryotiques.

L'étude du caryotype correspond au dénombrement et à l'identification des chromosomes présents au cours de la métaphase de la division cellulaire.

Pour obtenir des préparations chromosomiques, il faut récolter les cellules au stade de la mitose (stade métaphasique), les faire gonfler suite à un choc hypotonique pour avoir une bonne dispersion des chromosomes, les fixer et les étaler sur lames (Hayes *et al.*, 1998).

Différents techniques de Banding permettant d'avoir un marquage spécifique de chaque chromosome (traitement par la chaleur, par la trypsine) peuvent être appliquées.

Les mitoses résultant vont être observées sous microscope optique relié à un ordinateur, et les chromosomes seront alors classés par paire.

#### **1.7.3.2 Caryotype standard sur sang total**

- **Recueil et traitement de l'échantillon**

Un volume de 2 à 5 ml de sang veineux est prélevé stérilement sur héparine (l'Héparine de lithium est l'anticoagulant de choix, l'utilisation de l'EDTA est déconseillée), et maintenu à température ambiante et envoyé au laboratoire le jour même. Il peut être conservé à 4°C jusqu'à la certitude d'avoir obtenu une culture permettant la réalisation du caryotype (une durée maximale de 4 jours).

- **Mise en culture**

Le principe de cette étape est de cultiver les lymphocytes T du sang périphérique dans un milieu de culture stérile en présence de phytohématoagglutinine (PHA) pour induire la prolifération mitotique.

Ce milieu de culture (milieu synthétique) enrichi en sels minéraux, glucose et acides aminés, est préparé stérilement dans un flacon tout en ajoutant :

80 ml de RPMI (Milieu de culture synthétique) + 20 ml de SVF (Sérum de Veau fœtal) + 200 µl d'antibiotiques (Streptomycine et Pénicilline) + 400 µl de la glutamine.

Une fois ce milieu de culture est préparé, on enlève 8 ml de milieu préparé dans des tubes de type Falcon de 10 ml puis on ajoute 50 µl de PHA-C + 16 µl d'héparine (si on l'ajoute pas précédemment au cours du prélèvement) puis 50 µl du sang total vont être ajoutés.

Les flacons sont ensuite rebouchés (2 par patient) et placés dans l'étuve à pression CO<sub>2</sub> à 37°C pendant 72 heures.

- **Arrêt de la culture cellulaire ou blocage des mitoses**

Après 72 heures de la culture, les lymphocytes activés sont bloqués au stade de métaphase afin de pouvoir observer les chromosomes par l'ajout de 100 µl de la Colcémide à 10mg/l, poison du fuseau de division, inhibe la formation des fibres du fuseau mitotique auxquels se fixent les centromères de chaque chromosome et qui empêche sa division à l'anaphase (Hayes *et al.*, 1998). On agite doucement le tube de manière à remettre les cellules en suspension, puis on remet les tubes dans l'étuve à 37°C pendant 2 heures en position horizontale pour que la Colcémide puisse agir. Les chromosomes dans cette étape vont rester bloqués au niveau de la plaque équatoriale.

- **Choc hypotonique**

Après 2 heures d'incubation dans l'étuve à 37°C, on centrifuge les tubes 5 min à 2000 tr/min et on élimine le surnageant, puis on ajoute la solution de KCl à 0.075 M déjà préparé à partir de la solution de KCl à 0.75 M (annexe 3) (KCl est une solution hypotonique qui entraîne un gonflement des cellules par effet osmotique en éparpillant les chromosomes). On met d'abord 1 ml du milieu hypotonique, bien remettre en suspension au vortex le culot dans ce volume puis on ajoute le reste et on homogénéise en complétant jusqu'à 10 ml et on incube

les préparations dans l'étuve à 37°C pendant 30 min. Si on saute cette étape, les chromosomes restent les uns sur les autres.

- **Fixation des préparations métaphasiques**

Cette étape consiste à fixer les suspensions cellulaires afin de préserver les structures internes des cellules, et de pouvoir appliquer les techniques de coloration par la suite (Hayes *et al.*, 1998).

Un fixateur ou une solution de fixation déjà préparé doit être utilisé. Il est constitué de trois volumes d'éthanol à 100% (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH) additionnés d'un volume d'acide acétique à 99-100% (CH<sub>3</sub>-COOH) (annexe 3).

Après incubation de 30 min à 37°C de l'étape précédente, on effectue une série de fixations. On centrifuge d'abord les tubes pendant 5 min à 2000 tr/min et on élimine incomplètement le surnageant, et on remet prudemment le culot en suspension (cellules fragiles à ce stade) au vortex.

On ajoute 1 ml de fixateur tout en agitant puis on complète le tube jusqu'à 4 ml et on homogénéise par retournement (ce premier lavage ne sert qu'à éliminer le reste de KCl). On centrifuge encore une fois les tubes pendant 5 min à 2000 tr/min et on élimine le surnageant jusqu'au culot, puis on remplit le tube à nouveau de fixateur. On répète cette dernière étape jusqu'à l'éclaircissement du culot et l'élimination de tous les débris cellulaires. Dans ce cas, on retire le surnageant avec une pipette pasteur en laissant comme même un volume de 0.5 à 1 ml (volume proportionnel avec la quantité du culot cellulaire). Ce paramètre aura son importance par la suite pour la détermination de la densité des lames en noyaux. Les cellules fixées sont ainsi prêtes à l'étalement ou à une conservation à +4°C.

- **Etalement chromosomique**

Cette étape a pour but d'obtenir des métaphases avec des chromosomes bien séparés et non réfringents.

Pour sa réussite, on procède d'abord à une préparation des lames, qui doivent être parfaitement propres et non hydrophobes. On plonge les lames au moins 24 heures dans l'acide sulfurique à 35 % (c'est un agent déshydratant efficace : il fixe l'humidité des composés environnants), puis on rince abondamment les lames à l'eau courante dans leur portoir au moins 30 min, ensuite on frotte les lames rapidement à l'eau courante et on les

plonge dans l'eau distillée. A la fin, les lames sont placées dans un porte lames dans un congélateur de -20°C pendant 40 min.

Pour étaler ces préparations fixées, on remet en suspension le culot contenant les lymphocytes fixés dans 0.1 à 1 ml de fixateur, puis à l'aide d'une pipette pasteur on aspire un peu de la solution en suspension. On fait sortir une lame du congélateur à -20 °C et on tient la pipette pasteur horizontalement au dessus de la lame avec une distance d'à peu près 10 cm, et on laisse tomber 2 à 3 gouttes de la culture d'une façon à couvrir l'ensemble de la lame. On étale 3 lames par tube et on les laisse sécher à température ambiante.

L'étalement chromosomique est sensible à plusieurs variables: température, humidité, technique de séchage et qualité du choc hypotonique.

Les lames étalées peuvent être soit directement colorées au Giemsa, traitées par des techniques de bandes ou congelées le lendemain.

#### **1.7.3.2.1 Coloration directe au Giemsa**

La coloration au Giemsa permet de compter les chromosomes et de les classer en fonction de leur taille et leur index centromérique.

Elle est basée sur un principe que le Giemsa est un mélange de molécules principalement du groupe de Thiazines, chargées positivement, qui interagissent avec les groupements phosphate de l'ADN. La liaison thiazine-ADN provoque une diminution de la longueur d'onde d'absorbance du colorant qui passe du bleu pâle au bleu foncé (Hayes *et al.*, 1998).

Afin de colorer les lames, on prépare d'abord 50 ml de colorant par bac (annexe 3) et on le filtre avant son utilisation. On recouvre les lames avec la solution de coloration pendant 10 min et on les rince à l'eau courante. Les lames sont laissées pour sécher à l'air libre puis on monte sous lamelle de 24x50 mm.

#### **1.7.3.2.2 Dénaturation thermique en bandes R**

Cette technique est basée sur le principe de dénaturation de l'ADN en liaison A=T. Pour la réaliser, on met les lames avec de bonnes mitoses non colorées dans la solution saline Earl (EBS : Earl Balanced Salt) diluée à 1/10 (annexe 3) avec de l'eau distillée à pH 6.5 à 87 °C pendant 45 à 75 min. La solution Earl est une solution physiologique qui peut être fournie prête à l'emploi ou être préparée extemporanément au laboratoire. Cette solution a un pH de

5,2 qui est ajusté à 6,5 par l'ajout de quelques cristaux de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (Phosphate de sodium anhydre).

La dénaturation thermique se pratique comme suit :

*On préchauffe d'abord la solution de dénaturation Earl à 87 °C dans un bac de porcelaine au bain-marie, puis on trempe les lames dans ce bac (les lames vieilles sont réhydratées d'abord avec de l'eau distillée pendant 1 à 10 min). La température est un paramètre critique dans cette technique :*

Pour les lames étalées le même jour, on les plonge dans la solution pendant 45 à 75 min.

Pour des lames vieilles de 8 jours, on les plonge pendant 15 à 45 min.

*On rince rapidement les lames à l'eau courante, et on les colore au Giemsa pendant 10 min, enfin, on les rince à l'eau courante et on les laisse séchées à l'air libre.*

*La coloration Giemsa colore les chromosomes en bandes claires et sombres. En effet, les liaisons A=T dénaturées dans l'étape précédente ne peuvent plus absorber le colorant et apparaissent claires sous microscope, alors que les liaisons G=C qui sont restées intactes absorbent le colorant et apparaissent sombres sous microscope (Dutrillaux et Lejeune, 1971).*

### **1.7.3.2.3 Dénaturation enzymatique en bandes G**

*Les bandes G ont été décrites pour la première fois en 1971 par Seabright. Cette technique est basée sur le principe de la dénaturation enzymatique des liaisons G=C à l'aide des enzymes protéolytiques, telle que la trypsine. Ces liaisons apparaissent claires après coloration par Giemsa, alors que les liaisons A=T sont sombres sous microscope. C'est le contre-type des bandes R.*

*Pour la réaliser, on met les lames avec de bonnes mitoses non colorées dans une solution de trypsine à 0.25 % déjà préparée dans la solution de PBS (Phosphate Buffer Salt) pendant 10 à 45 secondes à température ambiante, puis on les rince au PBS. On colore ensuite au Giemsa pendant 10 min et on les rince à l'eau courante. Enfin, on laisse sécher les lames à l'air libre (Seabright, 1971).*

- **Observation microscopique**

*Les lames colorées sont observées au microscope optique équipé d'un système d'acquisition d'image, relié à un ordinateur muni d'un système de traitement d'image (logiciel MOTIC Images plus 2.0), d'abord à l'agrandissement X10 pour localiser les mitoses*

appropriées pour l'analyse, puis on utilise l'objectif à immersion X100. Ensuite, les chromosomes seront classés. En règle générale, 15 à 20 mitoses sont analysées par patient, et si on tombe dans un cas de mosaïsme, on continue jusqu'à 100 mitoses.

### 1.7.3.3 Principes d'identification chromosomique

La classification des chromosomes a été basée initialement sur le rapport des longueurs des bras chromosomiques (p/q), l'index centromérique ( $p/[p+q] \times 100$ ), et la longueur relative de chaque chromosome par rapport à la longueur totale du jeu haploïde (Pasternak, 2003). Le tableau ci-dessous montre la classification des chromosomes humains maintenant en usage. Les 23 paires chromosomiques forment 7 groupes (A à G) de grandeur décroissante et suivant les caractéristiques décrites (tableau 8) (De Robertis EDP et De Robertis EMF, 1983).

**Tableau 8.** Caractéristiques des chromosomes dans le caryotype humain (De Robertis EDP et De Robertis EMF, 1983)

Groupe	Paires	Description
A	1-3	Chromosomes longs et à peu près métacentriques
B	4-5	Chromosomes longs et submétacentriques
C	6-12 + X	Chromosomes submétacentriques de longueur moyenne
D	13-15	Chromosomes acrocentriques longs avec satellites
E	16-18	Chromosomes petits et submétacentriques
F	19-20	Chromosomes métacentriques courts
G	21-22 + Y	Chromosomes acrocentriques courts avec satellites ; (le chromosome Y appartient à ce groupe, mais il n'a pas de satellite)

A partir d'une photographie, on découpe les chromosomes métaphasiques obtenus à partir d'un étalement et on les ordonne par paires de même taille (Pasternak, 2003).

Plus récemment, l'arrivée d'un système composé d'un microscope contrôlé par ordinateur et de plusieurs accessoires, permet l'examen des lames, la localisation des cellules en métaphase, le comptage des chromosomes et la transmission d'images exprimées numériquement pour le calcul par ordinateur et l'emmagasinage. Toutes ces étapes, qui peuvent se faire automatiquement, hâtent la fabrication du caryotype et la détermination d'aberrations chromosomiques (De Robertis EDP et De Robertis EMF, 1983).

## 1.8 Analyse statistique

Le traitement des statistiques descriptives et analytiques a été effectué par le logiciel XL STATA 2010 version 12, Addinosoft™.

Pour les illustrations graphiques, elles ont été réalisées par le logiciel Microsoft Office Excel 2007.

Les résultats sont exprimés en pourcentage (%) pour les variables qualitatives et en moyenne±écart-type pour les variables quantitatives.

La moyenne :  $\bar{X} = \frac{1}{n} \sum X_i$

La variance :  $V_x = \frac{1}{n} \sum (X_i - \bar{X})^2$

L'écart-type :  $\sigma_x = \sqrt{V_x}$

La comparaison des valeurs moyennes a été faite par le test t de Student à  $\nu$  degrés de liberté qui dépend de la taille de l'échantillon.

Dans le cas de petits échantillons ( $n_1$  et /ou  $n_2 < 30$ ), on calcul dans un premier temps la variance commune comme suit :

$$\sigma^2 = \sigma_1^2 + \sigma_2^2 = \frac{\sum (X - \bar{X}_1)^2 + \sum (X - \bar{X}_2)^2}{n_1 + n_2 - 2} \approx \sigma^2 = \frac{n_1 \sigma_1^2 + n_2 \sigma_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

Puis on compare les moyennes par la formule suivante :

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\sigma^2 \left[ \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right]}} \quad \nu = n_1 + n_2 - 2$$

$\bar{X}$  : moyenne

$\sigma$  : variance

$n$  : taille de l'échantillon

Si  $t$  calculé est plus élevé que  $t$  théorique de la table de Student, la différence entre les moyennes des deux échantillons est significative (Amotte, 1971 ; Schwartz, 1992).

La valeur  $t$  nous donne le degré de signification  $P$  lu sur la table de Student avec  $\alpha = 0.05$  (5% de risque d'erreur), la différence entre deux moyennes est :

Peu significative :  $P < 0.05$

Significative :  $P < 0.01$

Très significative :  $P < 0.001$

Hautement significative :  $P < 0.0001$

La comparaison des effectifs a été faite deux à deux par le test de  $\chi^2$  de Pearson ou Yates.

Parmi les tests les plus utilisés pour confirmer la validité d'une hypothèse, le test de Khi-deux. Son usage est très répandu notamment en génétique. Ce type de test permet, partant d'une hypothèse et d'un risque supposé au départ, de rejeter l'hypothèse, si la distance entre deux ensembles d'informations est jugée excessive. Il est particulièrement utilisé comme test d'adéquation d'une loi de probabilité à un échantillon d'observations supposées indépendantes.

La formule est la suivante :

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{effectif observé} - \text{effectif théorique})^2}{\text{effectif théorique}}$$

Si  $P < 0.05$ , le test est dite significatif

$P > 0.05$ , le test est en dehors de domaine de signification.

# CHAPITRE 2 : RÉSULTATS

L'étude a été réalisée sur 22 enfants trisomiques 21 et 18 enfants témoins ainsi que leurs parents soit 120 sujets inclus dans l'étude (40 familles au totale).

## 2.1 Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée

### 2.1.1 Répartition des enfants trisomiques 21 selon tranches d'âges

L'âge moyen des enfants trisomiques 21 est de l'ordre de 11.2 ans. La répartition selon les tranches d'âges est montrée dans la figure 25. La tranche d'âge de 5-9 ans étant la plus touchée, avec une fréquence de 45.45%. Tandis que les tranches d'âges de 10-14 et 15-19 ans présentent des fréquences égales de 27.27%.

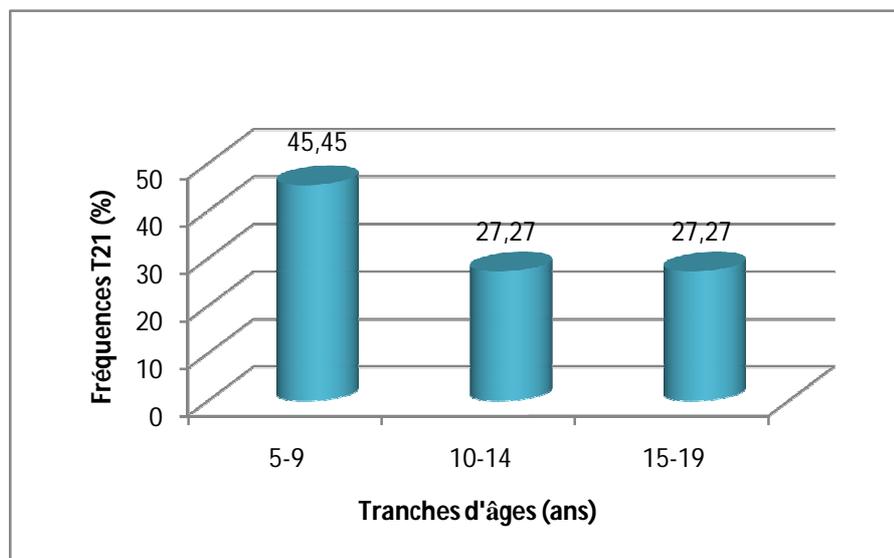


Figure 25. Répartition des enfants trisomiques 21 selon les tranches d'âges

### 2.1.2 Répartition des enfants trisomiques 21 selon le sexe

14 garçons trisomiques 21 ont été inclus dans l'étude soit une fréquence de 63.63% et 8 filles soit 36.36% (figure 26), ce qui donne un sexe ratio de 1.75. La prédominance masculine est marquée dans notre population.

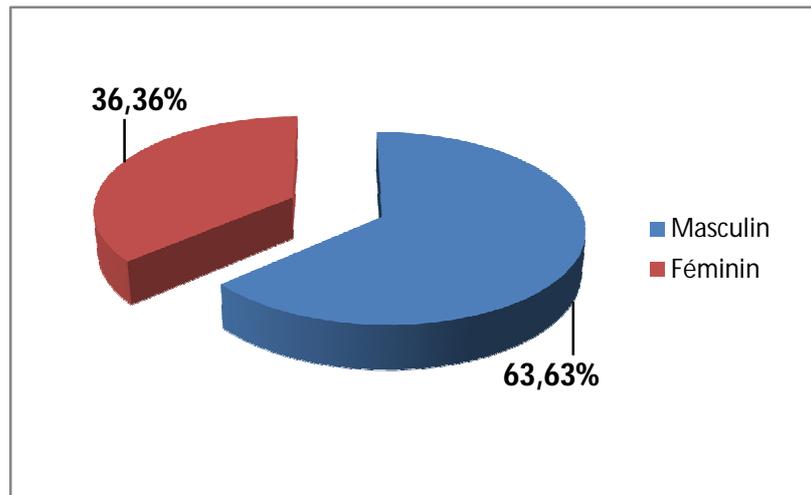


Figure 26. Répartition des enfants trisomiques 21 selon le sexe

### 2.1.3 Niveau socioéconomique parental

Le niveau socioéconomique parental nous renseigne sur la capacité d'assurer les besoins des enfants trisomiques, comme leur prise en charge médicale, pédagogique, psychologique, alimentaire, etc.... ainsi que sur la possibilité d'effectuer des examens et des analyses prénatales pour les mères ayant déjà des enfants atteints de ce syndrome et qu'elles veulent envisager une autre grossesse, ce qui leur permet de déterminer le risque de récurrence et d'avoir plus d'information en matière de conseil génétique.

En ce qui concerne notre population, près de 63% ont un niveau socio-économique moyen et 27 % ont un niveau économique faible, ce que ne les facilite pas une prise en charge adéquat de l'enfant trisomique (figure 27).

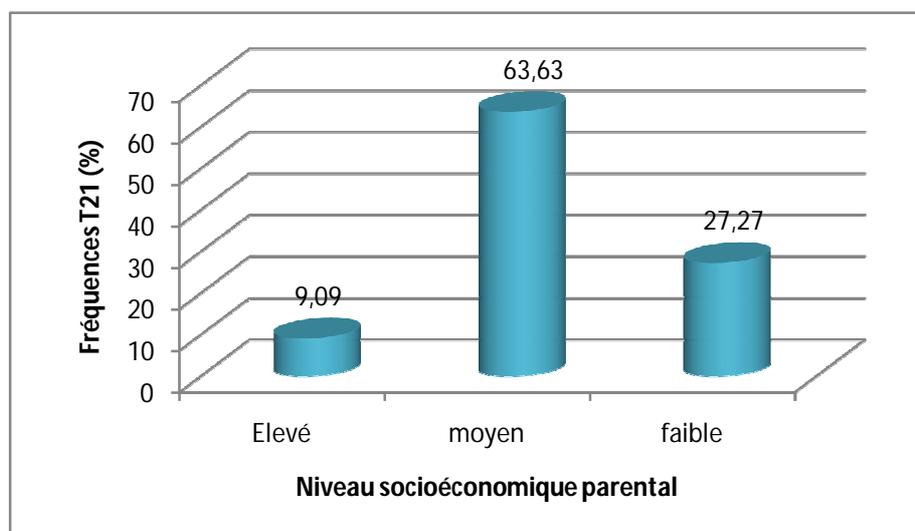


Figure 27. Répartition des enfants trisomiques 21 selon le niveau socio-économique parental

La plupart des enfants trisomiques vivent dans des domiciles avec en moyenne de 6 individus par habitat, ce qui est largement supérieur par rapport aux cas témoins qui ont en moyenne de 4 par habitat ( $p=0.0007$ ).

## 2.2 Caractéristiques cliniques de la population d'étude

### 2.2.1 Répartition des enfants trisomiques 21 selon leurs IMC (Indice de Masse Corporelle)

L'analyse de l'indice de masse corporelle montre que près de 86.63% des enfants trisomiques 21 ont un statut pondéral normal soit en moyenne de  $19.22 \pm 2.87 \text{ Kg/m}^2$ , tandis que près de 9.09% d'entre eux sont obèses soit en moyenne de  $32.77 \pm 1.09 \text{ Kg/m}^2$  ( $>30 \text{ Kg/m}^2$ ) (figure 28). Aucune différence significative n'a été notée entre les filles et les garçons trisomiques 21 ( $P=0.44$ ). Cependant, une différence a été notée entre les cas trisomiques 21 et les témoins ( $P=0.035$ ), les garçons trisomiques présentent un IMC moyen plus important que celui des cas témoins ( $P=0.056$ ) (tableau 9).

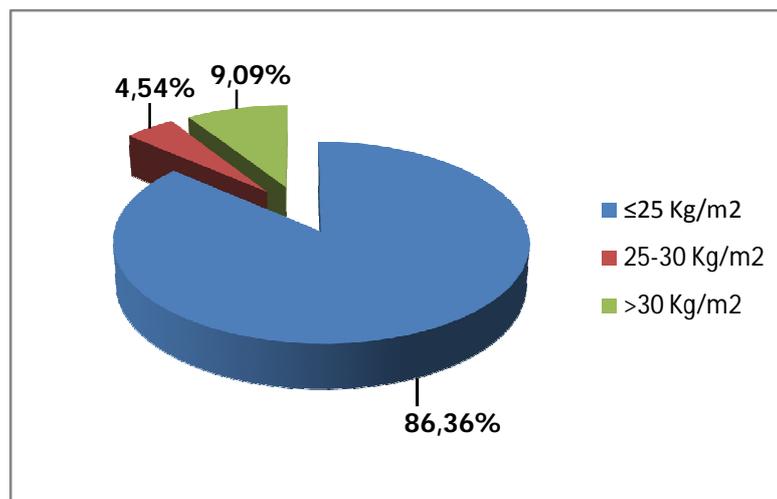


Figure 28. Répartition des enfants trisomiques 21 selon leurs IMC

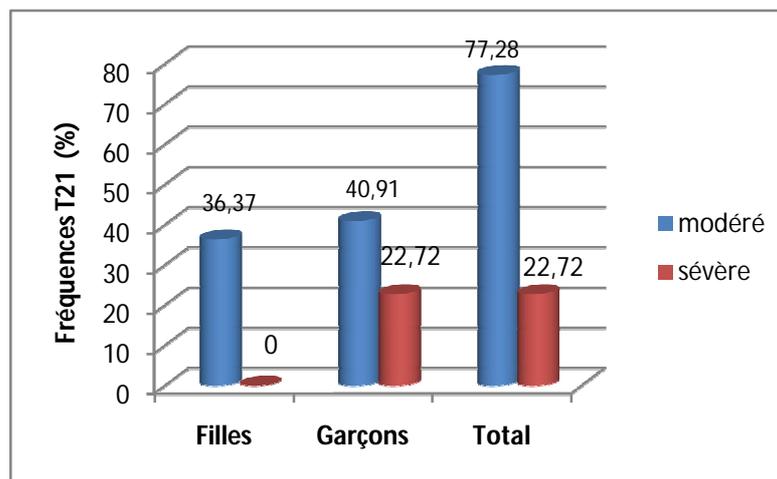
Tableau 9. Moyennes d'IMC chez les cas trisomiques 21 et les cas témoins

	Total ( $n_t=40$ )	Filles ( $n_f=17$ )	Garçons ( $n_g=23$ )	P*
Enfants T21	$20.77 \pm 4.94$	$20.56 \pm 4.97$	$20.88 \pm 5.10$	0.44
Enfants témoins	$18.57 \pm 2.18$	$18.79 \pm 2.47$	$18.35 \pm 1.97$	0.34
P*	0.035	0.19	0.056	

$n_f$  : Nombre de filles,  $n_g$  : Nombre de garçons,  $n_t$  : Nombre total, \* Test de Student, T21 : trisomie 21.

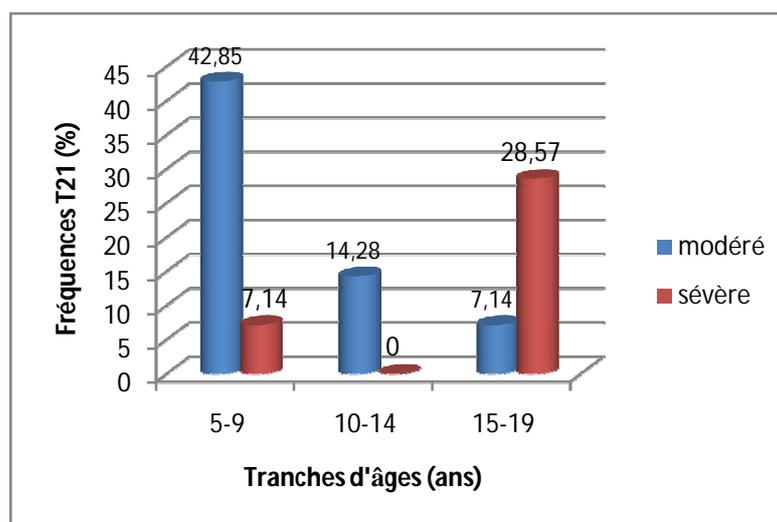
### 2.2.2 Evaluation du retard mental chez les enfants trisomiques 21

L'analyse du retard mental chez les enfants trisomiques 21 de la présente étude, montre bien que 77.28% d'entre eux ont un retard mental modéré et 22.72% présentent un retard mental sévère (figure 29). Cependant, seuls les garçons ont un quotient intellectuel sévèrement retardé dans 22.72% des cas étudiés.



**Figure 29.** Evaluation du retard mental chez les enfants trisomiques 21 selon le sexe

L'étude selon les tranches d'âges chez les garçons trisomiques 21 montre que le retard mental est devenu sévère avec l'âge, près de 28.57% d'entre eux ont un retard mental sévère entre la tranche d'âge de 15-19 ans (figure 30).



**Figure 30.** Evaluation du retard mental chez les garçons trisomiques 21 selon les tranches d'âges

Un retard de langage a été marqué chez plus de la moitié de notre échantillon avec une fréquence de 59.09% (13/22 enfants trisomiques 21).

### 2.2.3 Pathologies fréquemment rencontrées chez les enfants trisomiques 21

Plusieurs pathologies ont été détectées chez nos enfants trisomiques mais à des fréquences variables d'un enfant à un autre comme le montre la figure 31.

Les troubles visuelles sont les plus fréquentes des pathologies avec une fréquence de 27.28%, quand aux troubles cardiaques, elles ne présentent que 9.09%, la même fréquence a été détectée chez les patients qui souffrent de problème d'articulation ou d'obésité.

Pour les autres pathologies observées dans notre population, leurs fréquences ne dépassent pas 4.55% (diabète, HTA, troubles gastriques, présence des infections ou encore des troubles auditifs).

Certaines de ces anomalies sont repérables dès la naissance, d'autres par contre n'apparaîtront que plus tard avec l'âge.

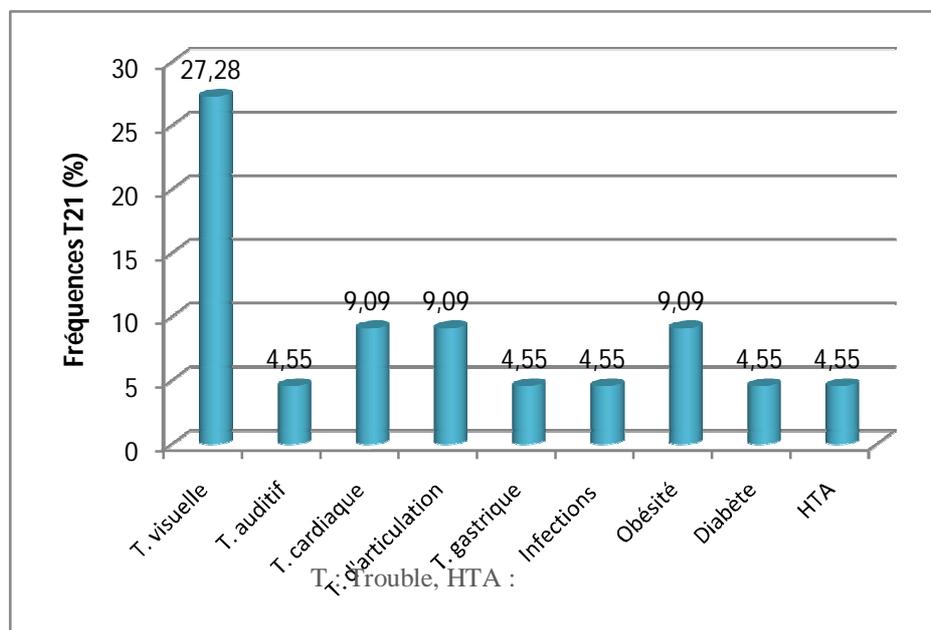


Figure 31. Pathologies fréquemment associées à la trisomie 21.

## 2.3 Antécédents personnels de la trisomie 21

### 2.3.1 Impact de l'âge maternel sur la trisomie 21

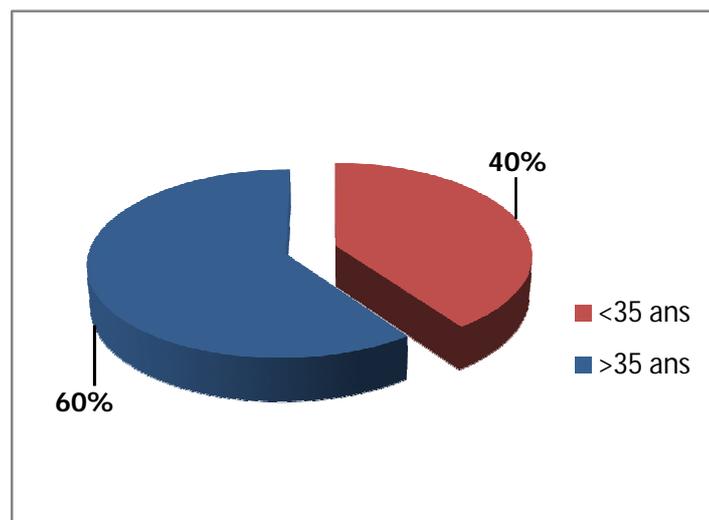
L'âge maternel à la naissance d'un enfant trisomique 21 est compris entre 21 et 52 ans. La moyenne d'âge est de l'ordre de  $36.27 \pm 7.59$  ans.

Une différence significative a été notée entre l'âge moyen des mères des enfants trisomiques et celui des mères des enfants témoins qui est de  $27.83 \pm 6.34$  ans ( $P=0.0002$ ) (tableau 10). Ainsi que près de 60% des cas trisomiques 21 naissent des mères dont leur âge est supérieur à 35 ans (figure 32). On note que la tranche d'âge de 40 à 44 ans présente la fréquence la plus élevée, suivi par celle de la tranche de 30-34 ans (22.72%) (figure 33). Trois mères de 32, 33 et 43 ans ont eu une ou plusieurs fausses couches.

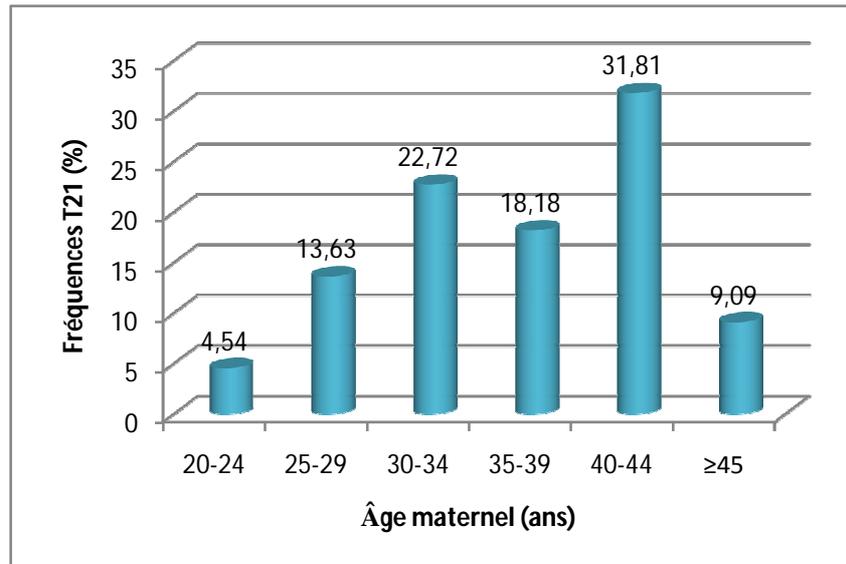
**Tableau 10.** Moyennes d'âges maternels et paternels chez les cas trisomiques 21 et les cas témoins

Paramètres	Total	Enfants trisomiques 21 ( $n_{T21}=22$ )	Enfants témoins ( $n_t=18$ )	P*
Age maternel (ans)	$32.48 \pm 8.16$	$36.27 \pm 7.59$	$27.83 \pm 6.34$	0.0002
Age paternel (ans)	$39.87 \pm 7.04$	$41.45 \pm 8.10$	$37.94 \pm 5.03$	0.1

\*Test de Student



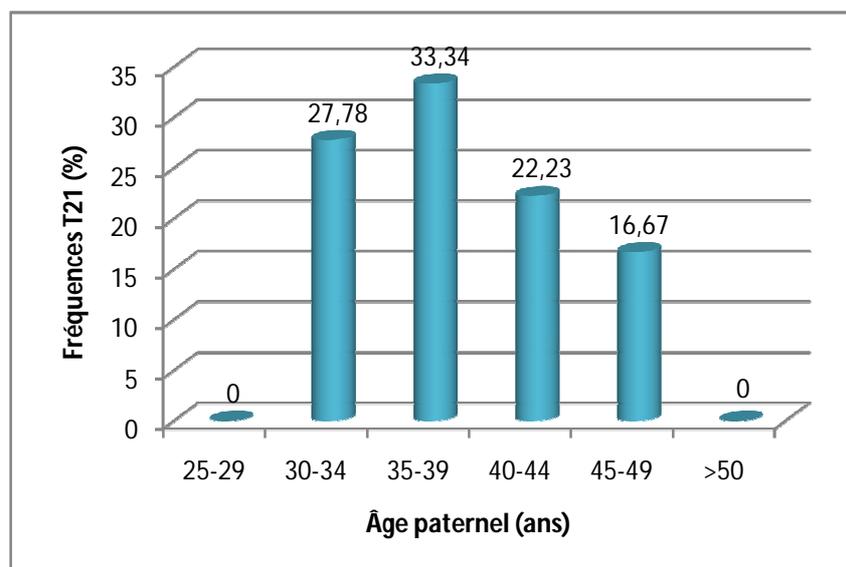
**Figure 32.** Distribution de l'âge maternel d'enfants trisomiques 21



**Figure 33.** Fréquences de la trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge maternel

### 2.3.2 Impact de l'âge paternel sur la trisomie 21

L'âge moyen des pères à la naissance d'enfants trisomiques 21 est de l'ordre de  $41.45 \pm 8.10$  ans. Aucune différence significative n'a été notée avec celui des pères d'enfants témoins qui est de l'ordre de  $37.94 \pm 5.03$  ans ( $P=0.1$ ) (tableau 10). La tranche d'âge présentant le pic de fréquence le plus élevé est celui de 35-39 ans (33.34%) (figure 34).



**Figure 34.** Fréquences de la trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge paternel

### 2.3.3 Primiparité

En plus de l'âge maternel qui a un effet avéré sur la fréquence de la trisomie 21, la combinaison à la primiparité accroît cet effet.

Durant ces dernières années, l'âge moyen maternel à la naissance du premier enfant tend à augmenter, il passe de 22.70 ans entre 1974-1989 à 27.25 ans entre 1990-2005, avec une différence significative  $P=0.016$  (tableau 11). Cette augmentation est due essentiellement au mariage à l'âge tardif au cours de ces dernières années par rapport aux années 70.

**Tableau 11.** Moyenne d'âge maternel à la naissance du premier enfant

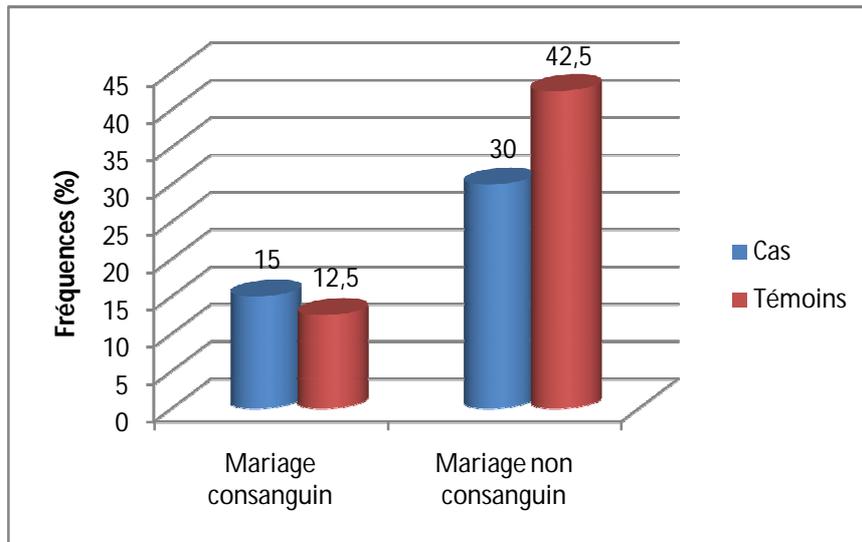
	Classes d'années de naissances des 1 <sup>iers</sup> enfants		P*
	1974-1989	1990-2005	
<b>Âge maternel à la naissance du 1<sup>ier</sup> enfant</b>	22.70±3.92	27.25±5.24	0.016

\*Test de Student

### 2.3.4 Consanguinité

La consanguinité est définie comme étant l'union entre deux individus possédant un ou plusieurs ancêtres communs (Attazagharti *et al.*, 2006), le mariage avec la cousine parallèle patrilinéaire constitue la première forme d'endogamie possible (Bou-Assy *et al.*, 2003).

Les résultats de notre étude indiquent que près de 27.5% des unions dans notre échantillon sont consanguines, dont la fréquence de la consanguinité pour le groupe trisomique 21 est de l'ordre de 15%, alors que pour les cas témoins, elle est de l'ordre de 12.5%. Aucune différence significative n'a été notée entre les deux groupes ( $\chi^2=0.55$ ,  $P=0.45$ ) (figure 35).

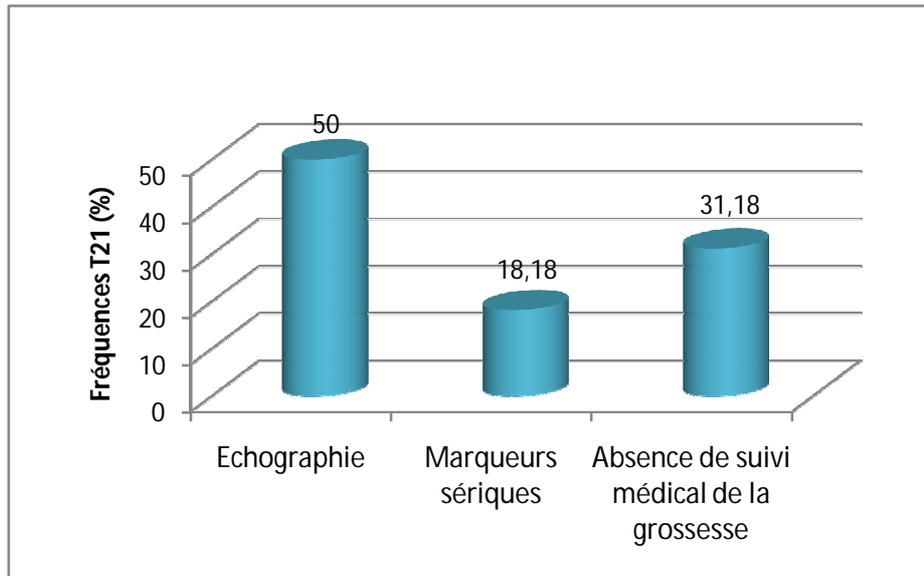


**Figure 35.** Fréquences de la consanguinité parentale chez les cas trisomiques 21 et les cas témoins

### 2.3.5 Réalisation d'un dépistage ou diagnostic prénatal

L'analyse des résultats de l'enquête adressée aux mères des enfants trisomiques 21, concernant la réalisation ou non d'un dépistage ou d'un diagnostic prénatal au cours de leurs grossesses, montre bien que 50% d'entre elles ont fait au moins une échographie durant leurs grossesses. Quatre mères seulement ont réalisé un test par marqueurs sériques, et les autres n'avaient pas un suivi médical de leurs grossesses (figure 36).

Pour le diagnostic prénatal, aucune des mères étudiées n'a effectué un test similaire et la plupart d'elles n'ont aucune information concernant ce test, ni son but ou la possibilité de son pratique en Algérie.



**Figure 36.** Fréquences des mères d'enfants trisomiques 21 réalisant un dépistage prénatal au cours de leurs grossesses

#### 2.4 Paramètres biologiques

Les valeurs moyennes en glycémie, cholestérol, triglycéride, urée et créatinine ne varient pas significativement entre les enfants trisomiques et les cas témoins (tableau 12). Un seul cas est diabétique, il présente une valeur de glycémie à jeun de 1.95 g/l.

Pour le dosage de la TSH (Hormone thyroïdienne stimulante), il n'existe pas une différence significative entre les cas et les témoins ( $1.78 \pm 0.68$   $\mu\text{UI/ml}$ ,  $1.74 \pm 0.31$   $\mu\text{UI/ml}$  respectivement,  $P=0.45$ ).

Les mêmes résultats sont retrouvés pour les paramètres hématologiques. Aucune différence significative n'a été notée entre les valeurs moyennes de globules blancs, globules rouges, hémoglobine, Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH) ou plaquettes des enfants trisomiques 21 et celles des témoins.

Cependant, la moyenne des cellules lymphocytaires est légèrement inférieure par rapport au cas témoins, sans aucune différence significative ( $2.24 \pm 0.91$  ( $\times 10^9/l$ ),  $3.94 \pm 1.56$  ( $\times 10^9/l$ ),  $P=0.067$ ).

Chez les enfants trisomiques 21, la valeur moyenne du Volume globulaire moyenne (VGM) ( $58 \pm 22.7$   $\mu\text{m}^3$ ) est légèrement inférieure par rapport à la valeur de référence ( $76-96$   $\mu\text{m}^3$ ) sans aucune différence significative avec les cas témoins ( $P=0.062$ ).

**Tableau 12.** Valeurs moyennes des paramètres biochimiques, hormonaux et hématologiques chez les enfants trisomiques 21 et les enfants témoins

Paramètres	Valeurs de références	Enfants trisomiques 21 (n <sub>T21</sub> =22)	Enfants témoins (n <sub>t</sub> =18)	P*
<b>Biochimiques</b>				
Glycémie (g/l)	0.7-1.1	0.92±0.12	0.87±0.23	0.35
Cholestérol total (g/l)	<2.00	1.47±0.25	1.61±0.10	0.093
Triglycéride (g/l)	<1.70	1.09±0.33	1.18±0.23	0.29
Urée (g/l)	0.10-0.50	0.22±0.11	0.21±0.10	0.45
Créatinine (mg/l)	7-14	10.56±2.58	10.22±3.71	0.44
<b>Hormonaux</b>				
TSH (μUI/ml)	0.27-4.2	1.78±0.68	1.74±0.31	0.45
<b>Hématologiques</b>				
Globule blanc (x10 <sup>9</sup> /l)	5-10	7.14±2.37	5.97±2.92	0.26
Lymphocyte (x10 <sup>9</sup> /l)	1.3-4	2.24±0.91	3.94±1.56	0.067
Monocyte (x10 <sup>9</sup> /l)	0.15-0.7	0.77±0.66	0.67±0.23	0.34
Neutrophile (x10 <sup>9</sup> /l)	2-7.5	4.56±1.30	4.93±1.70	0.36
Eosinophile (x10 <sup>9</sup> /l)	0-0.5	0.24±0.17	0.26±0.37	0.46
Basophile (x10 <sup>9</sup> /l)	0-0.15	0.11±0.23	0.18±0.30	0.34
Globule rouge (x10 <sup>12</sup> /l)	4-5.5	4.95±1.16	5.06±0.54	0.40
Hb (g/dl)	12-17.4	12.89±2.61	13.75±1.97	0.26
VGM (μm <sup>3</sup> )	76-96	58.00±22.7	75.0±14.0	0.062
CCMH (g/dl)	30-35	33.95±4.8	34.12±1.87	0.46
PL (x10 <sup>9</sup> /l)	150-400	271.6±71.9	347±215	0.27

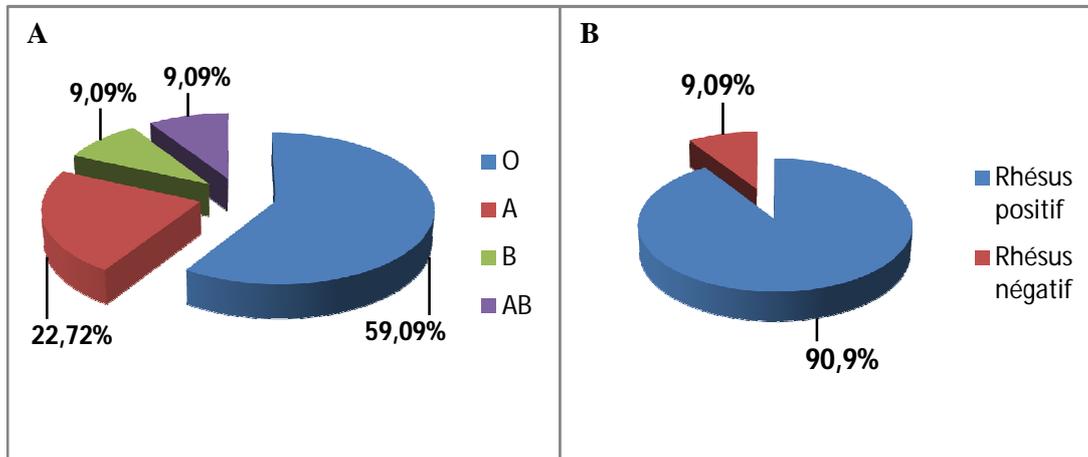
n<sub>T21</sub> = Nombre d'enfants trisomiques 21, n<sub>t</sub> = Nombre d'enfants témoins, TSH : Thyroïde Stimulating Hormone, Hb : Hémoglobine, VGM : Volume Globulaire Moyenne, CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine, PL : Plaquettes, \*Test de Student.

## 2.5 Distribution des groupes sanguins ABO et Rhésus chez les enfants trisomiques 21

La détermination des groupes sanguins ABO, montre bien que plus de la moitié des enfants trisomiques 21 ont un groupe sanguin de phénotype O (59.09%). La moitié restante se répartie entre le groupe A, B et AB avec des fréquences respectives de 22.72%, 9.09% et 9.09% (figure 37.A). Cependant, aucune différence significative n'a été notée entre les groupes sanguins des enfants trisomiques et ceux des enfants témoins (P=0.97) (tableau 13).

Quant au facteur rhésus, presque la totalité des enfants trisomiques ont un facteur rhésus positif, alors que 9.09% d'entre eux seulement présentent un rhésus négatif (figure 37.B). Le

facteur rhésus ne montre pas une différence significative entre les cas et les témoins (P=0.83) (tableau 13).



**Figure 37.** Distribution des groupes sanguins ABO (A) et Rhésus (B) chez les enfants trisomiques 21

**Tableau 13.** Comparaison des groupes sanguins ABO/Rhésus des enfants trisomiques 21 et des cas témoins

Groupe sanguin/Rhésus	Total (n=40)	Enfants trisomiques 21 (n <sub>T21</sub> =22)	Enfants témoins (n <sub>t</sub> =18)	P*
<b>Groupe sanguin</b>				
A	9 (22.5%)	5 (22.7%)	4 (22.2%)	0.97
B	4 (10.0%)	2 (9.09%)	2 (11.1%)	
AB	3 (7.50%)	2 (9.09%)	1 (5.56%)	
O	24 (60.0%)	13 (59.1%)	11 (61.1%)	
<b>Facteur rhesus</b>				
Positif	36 (90.0%)	20 (90.9%)	16 (88.9%)	0.83
Négatif	4 (10.0%)	2 (9.09%)	2 (11.1%)	

n<sub>T21</sub>= Nombre d'enfants trisomiques 21, n<sub>t</sub> = Nombre d'enfants témoins, \*Test de  $\chi^2$ .

## **2.6 Analyse cytogénétique**

*Dans cette étude, 8 familles algériennes atteintes d'une trisomie 21 ont été recensées, où il existe au moins un malade par famille et 2 familles témoins.*

*10 arbres généalogiques des 10 familles ont été reconstitués à partir de l'enquête génétique adressée aux parents d'enfants trisomiques et ceux des témoins. Dans les généalogies, on assigne à chaque génération un chiffre romain, et à chaque individu un numéro permettant d'identifier les différents membres de la famille.*

*Pour chaque enfant, un caryotype standard ou en banding (bandes R ou bandes G) a été réalisé afin de déterminer le type de la trisomie 21 propre à chaque cas (libre et homogène, en mosaïque ou par translocation), ainsi que leurs parents, et les cas témoins. La formule chromosomique est établie selon la nomenclature internationale en vigueur (ISCN : International System for human Cytogenetic Nomenclature) (Shaffer et Tommerup, 2005).*

*L'étude des caryotypes se fait sur plusieurs mitoses de lames différentes. Un minimum de 20 mitoses ont été observées et 5 classements réalisés pour chaque malade, les meilleurs résultats pour chaque patient seront présentés.*

### **❖ Famille 1**

*Il s'agit d'une famille consanguine (demi-cousins germains) ayant une fille âgée de 12 ans, présentant une dysmorphie faciale typique de trisomie 21. La mère était âgée de 38 ans à la naissance de cette fille (le risque à cet âge d'avoir un enfant trisomique est de 1/187 selon l'étude d'Aymé en 1996) et le père est de 47 ans (figure 38).*

*Cette fille est le dixième enfant dans cette famille. Elle a eu 3 frères et 3 sœurs décédant avant sa naissance suivant des causes inconnues.*

*Cette fille a un groupe sanguin de type O- similaire à celui de la mère, par contre le père présente un groupe sanguin A+.*

*L'étude cytogénétique par réalisation du caryotype standard de la famille 1 est présentée ci-dessous.*

*Pour les parents (IV.4 et IV.5), les lames étaient de richesse moyenne avec de mitoses de différentes qualités (figure 39.A et figure 40.A). Les caryotypes ne présentent aucune anomalie de nombre ou de structure (46,XX et 46,XY) (figure 39.B et figure 40.B).*

Pour l'enfant (V.10), après l'étude de 20 mitoses et la réalisation de 5 classements, les résultats présentent un caryotype aneuploïde avec la présence d'un chromosome 21 surnuméraire. Il s'agit d'une trisomie 21 libre et homogène (47,XX,+21) (figure 41.B).

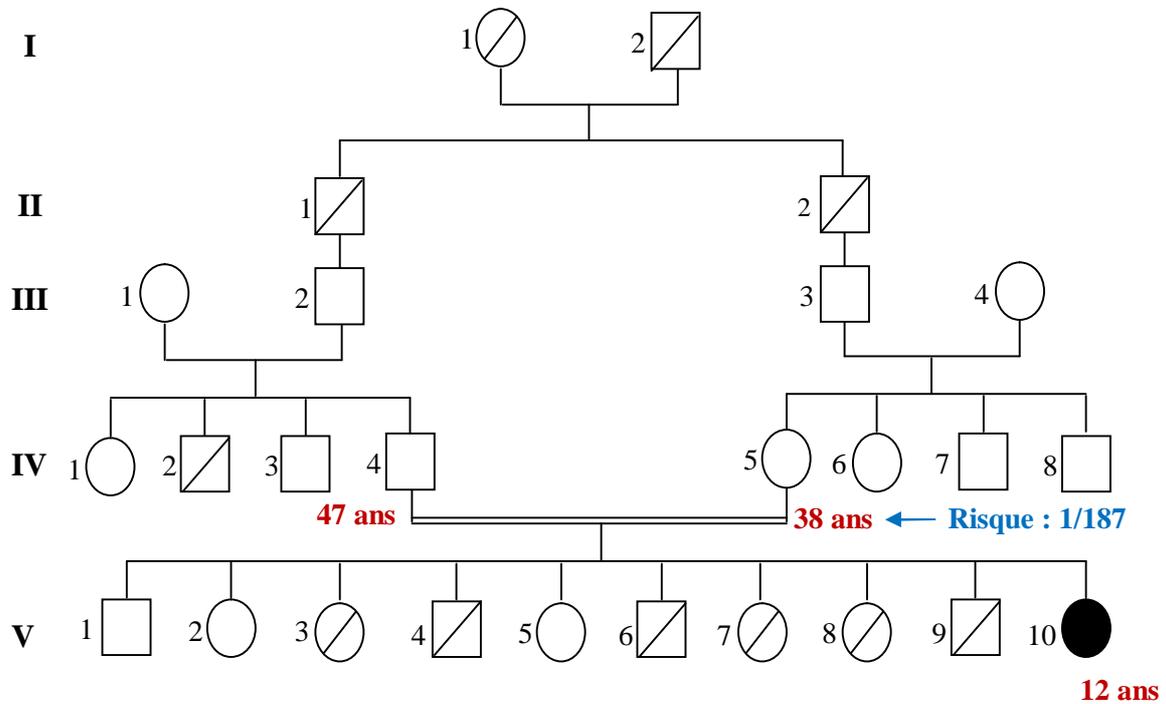


Figure 38. Arbre généalogique de la famille 1

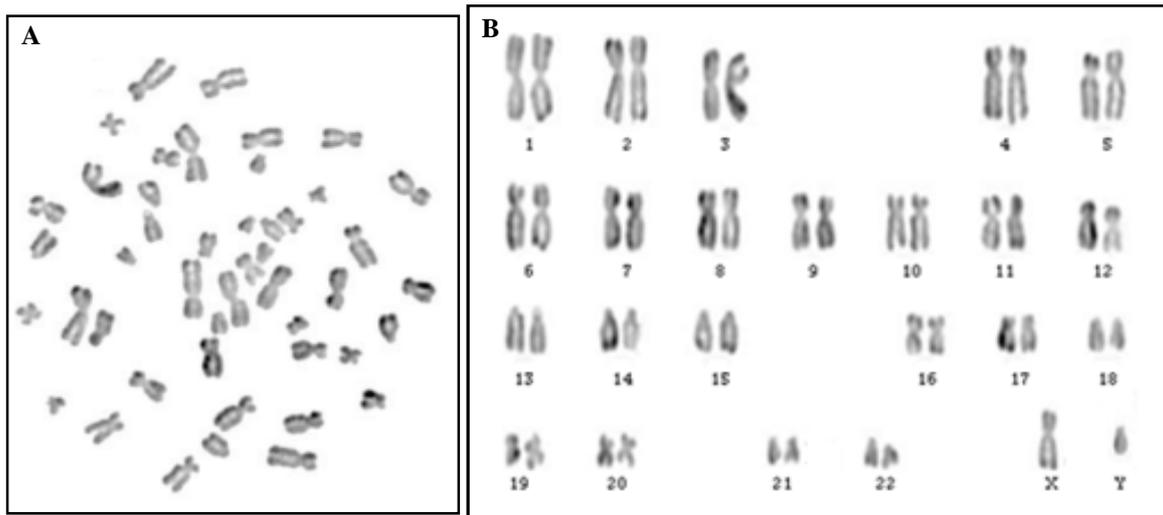
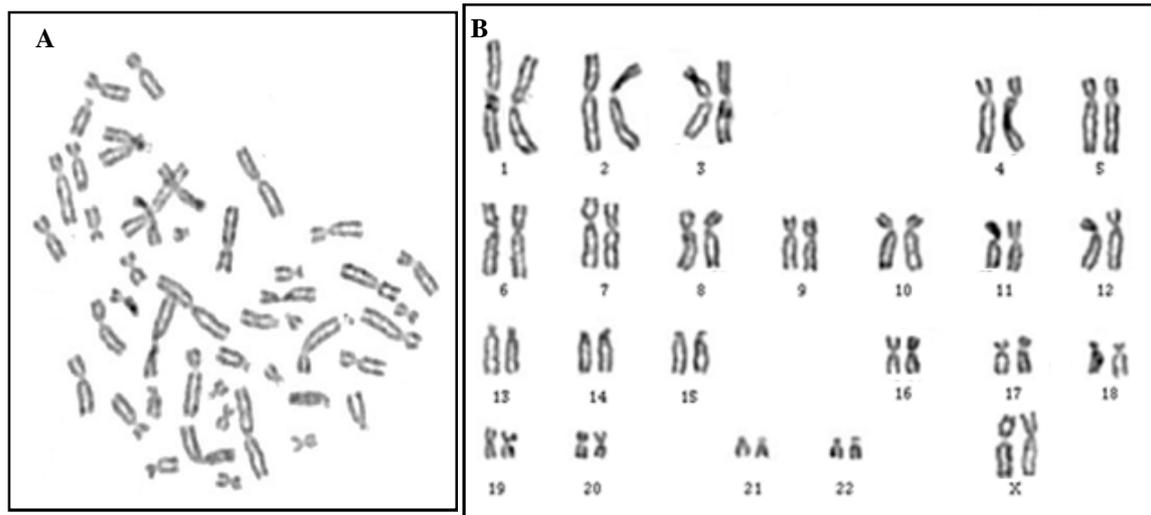
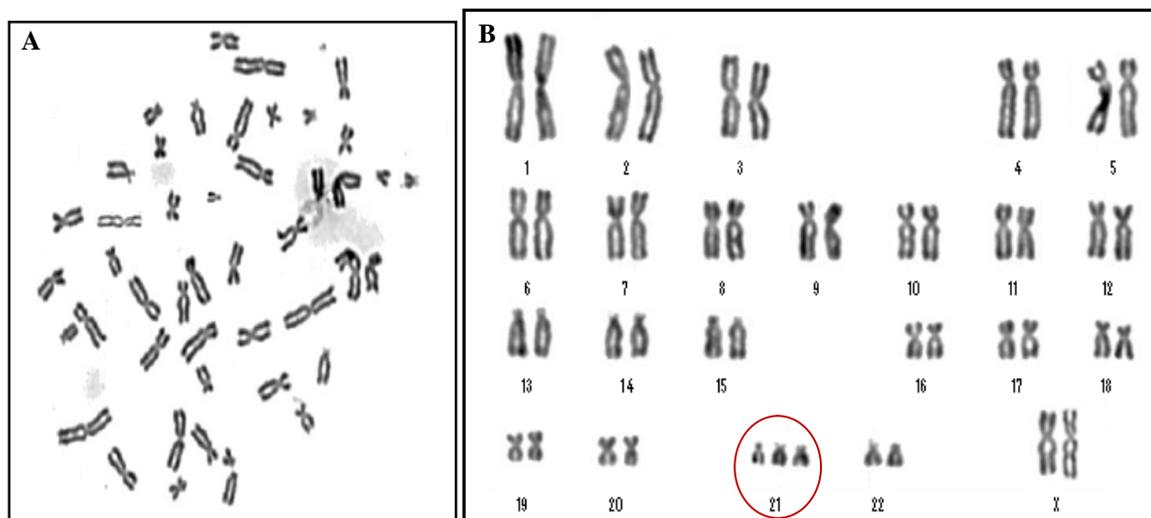


Figure 39. (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype normal par coloration simple du père (IV.4) (46,XY).



**Figure 40.** (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype normal par coloration simple de la mère (IV.5) (46,XX).



**Figure 41.** (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype par coloration simple de la fille (V.10) présentant une trisomie 21 libre et homogène (47,XX,+21), présence de 3 copies de chromosomes 21.

#### ❖ Famille 2

Il s'agit d'une famille consanguine (cousins germains) ayant un garçon âgé de 5 ans. Ce garçon avait une dysmorphie faciale faite d'un visage rond, des fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, un nez court et une petite bouche ouverte. Le reste de l'examen clinique a mis en évidence une cardiopathie congénitale.

La mère est âgée de 43 ans (le risque à cet âge est élevé 1/49 (Aymé, 1996)) et le père de 49 ans lors de la naissance de l'enfant. Elle a eu 2 fausses couches avant la naissance du garçon atteint.

Un conseil génétique a été adressé au couple au moment où la mère a eu sa deuxième fausse couche et qui consiste à faire un diagnostic anténatal à la prochaine grossesse, ce dernier n'a pas été fait, en raison de bas niveau socioéconomique de la famille, et la femme a eu son dernier enfant trisomique (figure 42).

Les résultats du caryotype de garçon (IV.5), après l'étude de 20 mitoses et la réalisation de 5 classements, montrent bien qu'il a une aneuploidie avec la présence d'un chromosome 21 surnuméraire, c'est la trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21) (figure 43). Les parents (III.1 et III.2) ont des caryotypes normaux (46,XY et 46,XX).

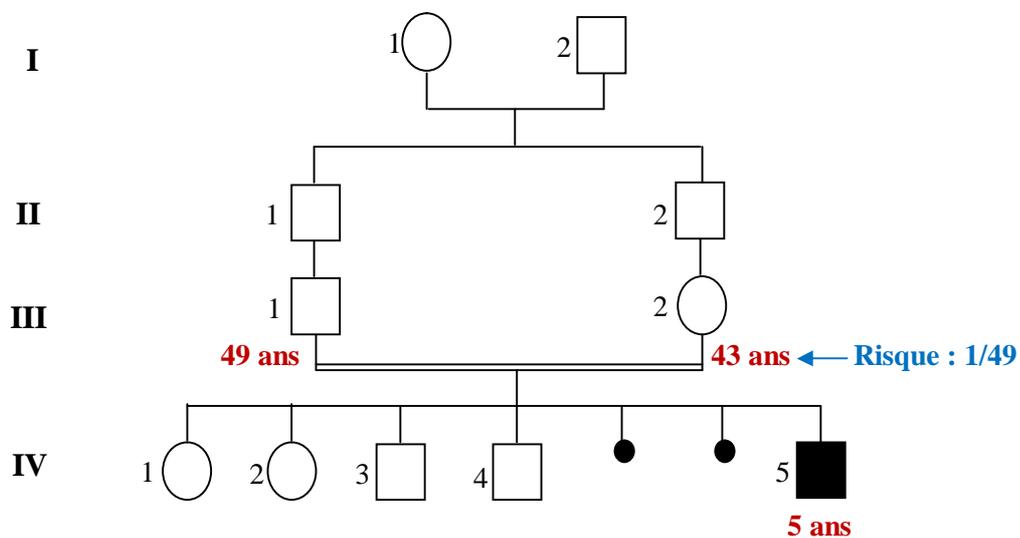


Figure 42. Arbre généalogique de la famille 2

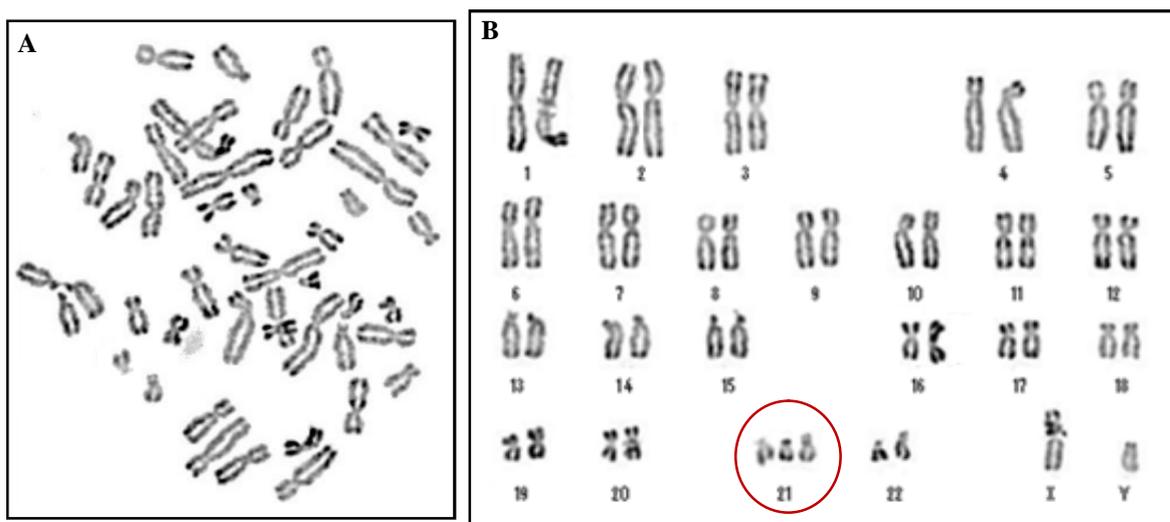


Figure 43. (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype en bandes R du garçon (IV.5) présentant une trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21), présence de 3 copies de chromosomes 21.

❖ **Famille 3**

Il s'agit d'une famille non consanguine ayant une fille âgée de 9 ans, présentant un tableau clinique propre à la trisomie 21, son poids à la naissance était de 1.7 Kg.

La mère est âgée de 50 ans lors de la naissance de cette fille, qui occupe le dixième rang dans la fratrie (figure 44).

L'analyse cytogénétique par l'établissement d'un caryotype en bandes G pour la fille (III.10) est présentée ci-dessous. Les lames étaient riches en mitoses de très bonne qualité. Après l'étude de 20 mitoses, nous avons constaté qu'il s'agit d'un caryotype aneuploïde, présentant une anomalie du nombre, c'est la trisomie 21 libre (47,XX,+21) qui peut être due à une non disjonction méiotique maternelle associée à l'effet de l'âge maternel avancé (le risque à la naissance est de 1/7 selon l'étude d'Aymé en 1996) (figure 45). Les caryotypes des parents (II.4 et II.5) ne révèlent aucune anomalie chromosomique (46,XY et 46,XX).

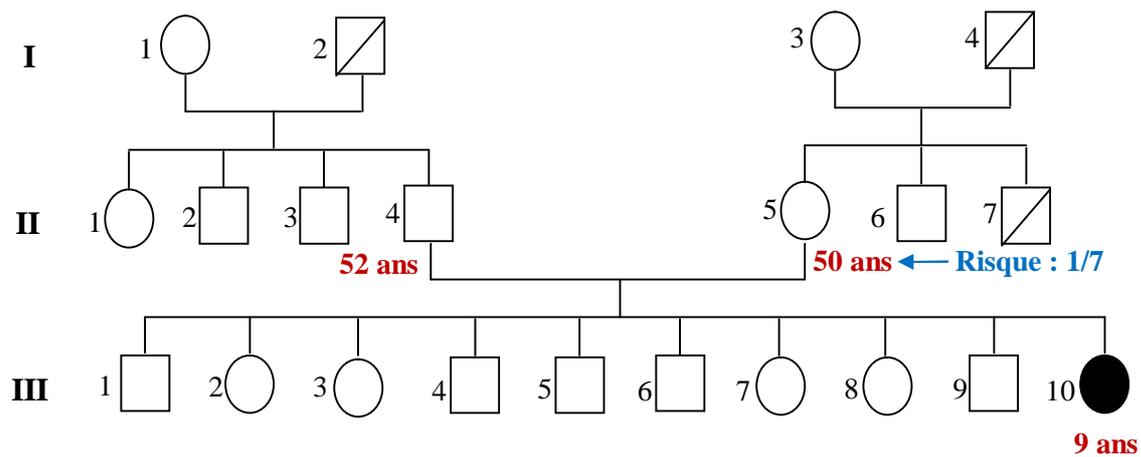


Figure 44. Arbre généalogique de la famille 3



Figure 45. (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype en bandes G de la fille (III.10) présentant une trisomie 21 libre et homogène (47,XX,+21), présence de 3 copies de chromosomes 21.

❖ Famille 4

Il s'agit d'une famille consanguine (cousins germains) ayant un garçon âgé de 7 ans adressé pour suspicion de trisomie 21. Il occupe le quatrième rang dans la fratrie, il a 3 autres frères non atteints (figure 46).

La mère était âgée de 44 ans à la naissance de l'enfant et le père de 48 ans.

L'analyse du caryotype de garçon atteint (IV.4) révèle qu'il a une aneuploidie avec la présence d'un chromosome 21 surnuméraire dans toutes les 20 mitoses examinées, c'est la trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21) (figure 47). Les parents (III.1 et III.2) ont un caryotype euploïde (46,XY et 46,XX).

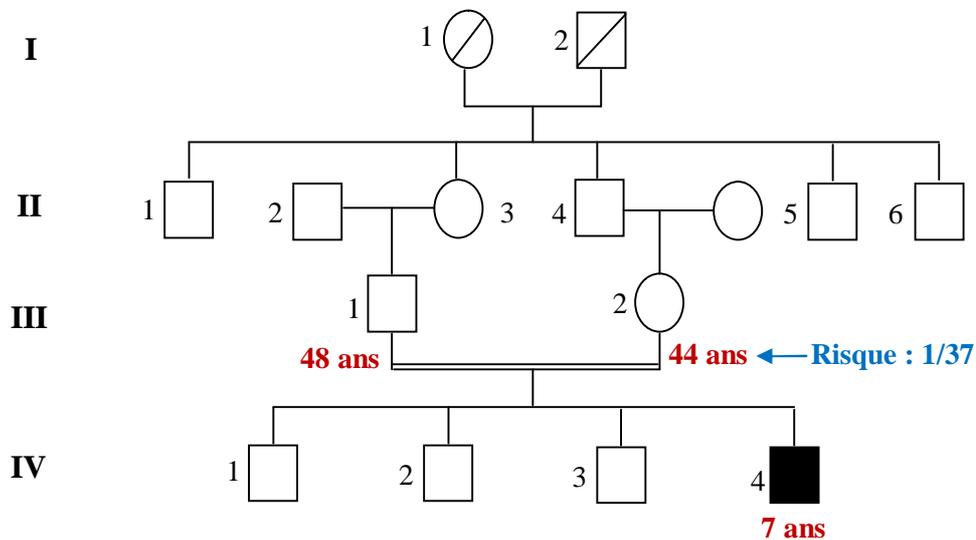


Figure 46. Arbre généalogique de la famille 4

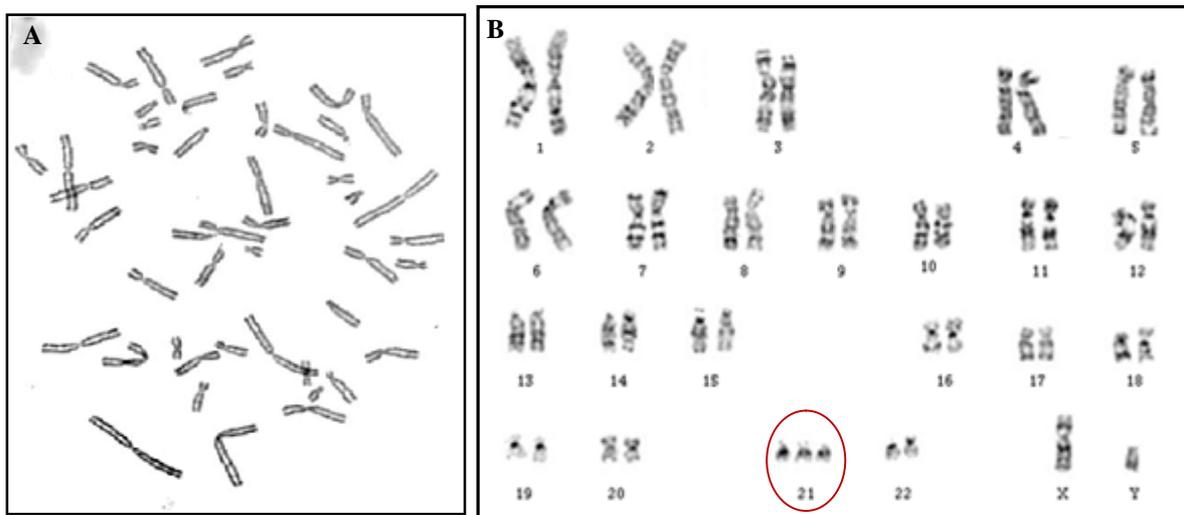


Figure 47. (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype en bandes G du garçon (IV.4) présentant une trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21), présence de 3 copies de chromosomes 21.

❖ Famille 5

Il s'agit d'une famille consanguine (cousins germains) ayant un garçon âgé de 9 ans, présentant des signes de dysmorphies faciales propre à la trisomie 21 et un retard de langage. La mère est âgée de 38 ans à la naissance de l'enfant. Elle a eu une fausse couche avant la naissance de cet enfant (figure 48).

L'étude cytogénétique par établissement du caryotype en bandes R du garçon atteint (III.4) est présentée ci-dessous.

Les lames étaient riches en mitoses de différentes qualités. Après l'étude de 20 mitoses et la réalisation de 5 classements, nous avons constaté qu'il s'agit d'une aneuploidie avec la présence d'un chromosome 21 surnuméraire, c'est la trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21) (figure 49). Le caryotype des parents (II.1 et II.2) ne présente aucune anomalie chromosomique (46,XY et 46,XX).

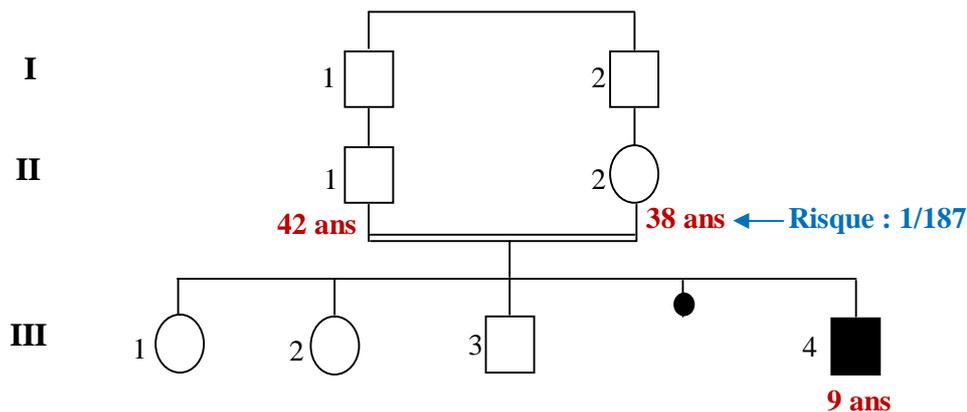


Figure 48. Arbre généalogique de la famille 5

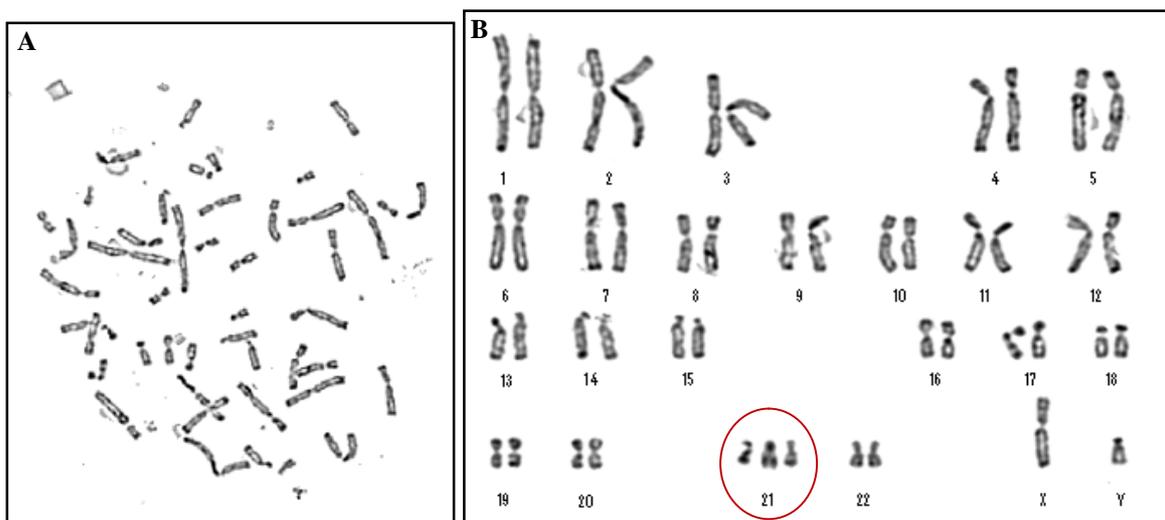


Figure 49. (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype en bandes R du garçon (III.4) présentant une trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21), présence de 3 copies de chromosomes 21.

❖ **Famille 6**

Il s'agit d'une famille consanguine (demi-cousins germains) ayant 4 enfants (1 fille et 3 garçons), dont le dernier garçon âgé de 17 ans présentant des signes de dysmorphies propres à la trisomie 21 (visage rond et plat, crâne rond, un occiput plat, face aplatie avec nez court et yeux écartés, des oreilles rondes et petites, avec une clinodactylie du 5<sup>ème</sup> doigt et pli palmaire transverse). Pour le facteur psychomoteur, cet enfant a un trouble de langage et un taux d'apprentissage faible. L'examen clinique a mis en évidence un strabisme, une otite, une obésité ( $IMC=33,55 \text{ Kg/m}^2$ ) et un risque de cardiopathie. Aucun antécédent dans sa famille n'a eu cette pathologie, ni dans sa fratrie (figure 50).

La mère est âgée de 37 ans à la naissance de l'enfant trisomique et le père est également âgé de 37 ans.

L'interrogatoire avec la mère a révélé qu'il n'y a aucun suivi médical de sa grossesse, et elle n'a pris conscience de l'état de son enfant qu'à l'âge de 2 ans.

Le caryotype du garçon atteint (IV.4) montre qu'il a une aneuploïde, c'est la trisomie 21 libre et homogène ( $47,XY,+21$ ) (figure 51). Les caryotypes des parents (III.3 et III.4) sont normaux ( $46,XX$  et  $46,XY$ ).

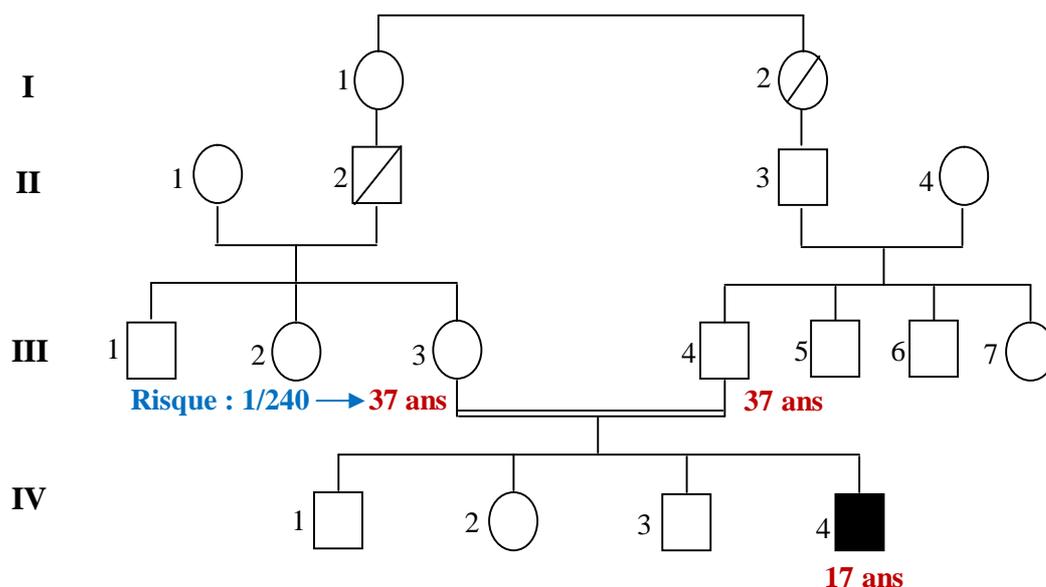
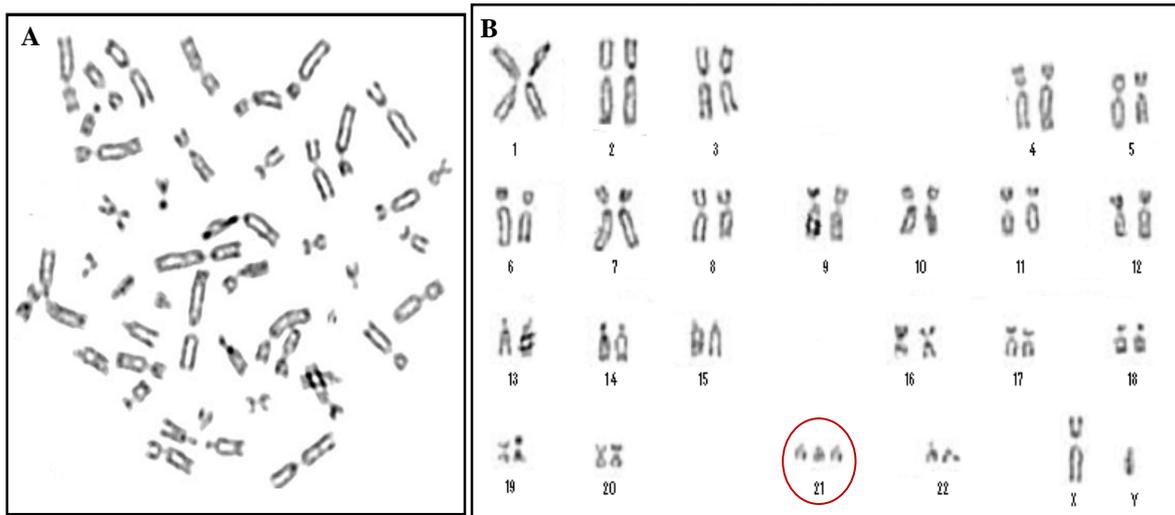


Figure 50. Arbre généalogique de la famille 6



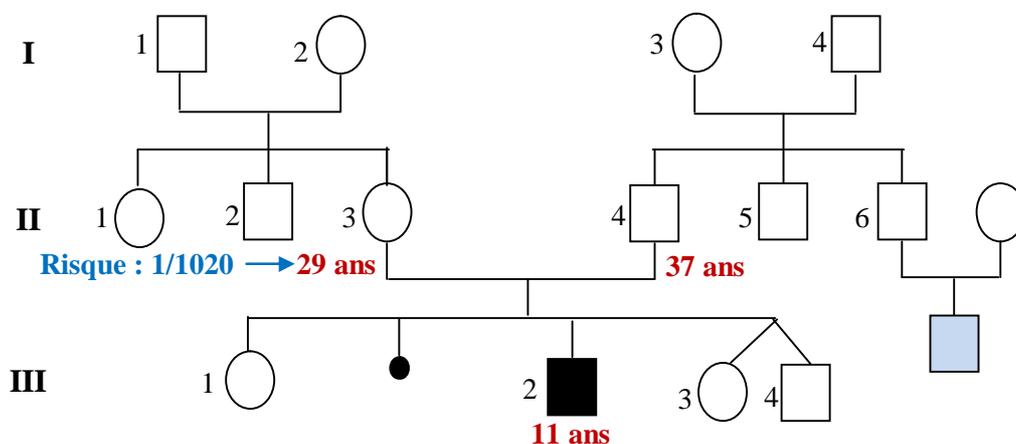
**Figure 51.** (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype en début du bande R du garçon (IV.4) présentant une trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21), présence de 3 copies de chromosomes 21.

❖ **Famille 7**

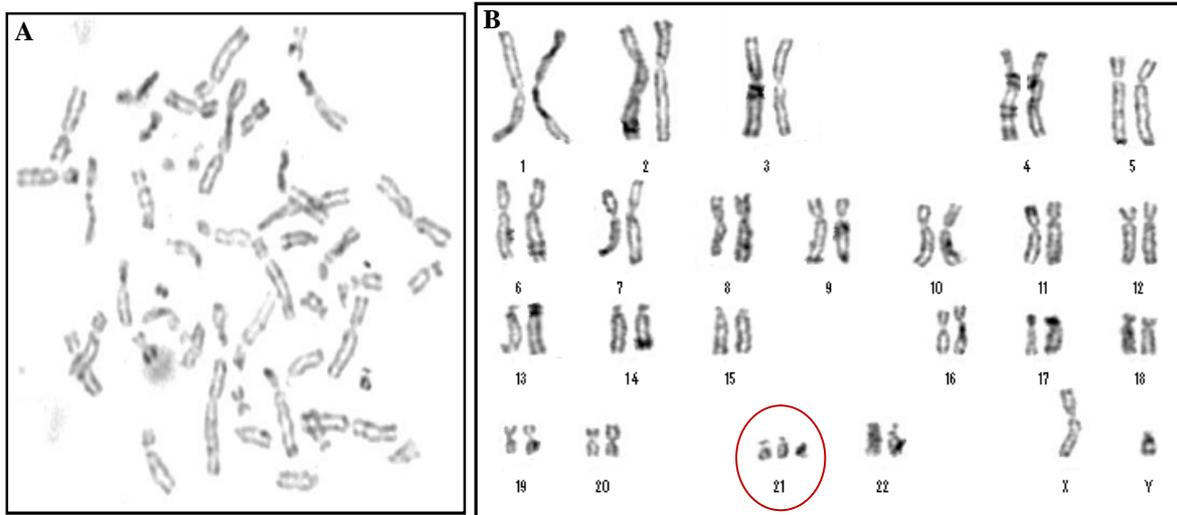
C'est une famille non consanguine de 4 enfants, un garçon, un deuxième garçon atteint et une fille et garçon jumeaux. L'enfant atteint de la trisomie 21 est âgée de 11 ans, présentant un tableau clinique propre de la trisomie 21, la mère est âgée de 29 ans à la naissance de l'enfant et le père de 37 ans. Elle avait une fausse couche à 2 mois avant la naissance du garçon atteint et le père a un neveux atteint d'une handicap moteur (figure 52).

L'interrogatoire a révélé chez la mère l'utilisation des contraceptifs oraux sur une longue période de temps, sans qu'on puisse savoir la nature des contraceptifs prises.

L'analyse cytogénétique par établissement d'un caryotype standard du garçon (III.2) montre qu'il a une trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21) (figure 53). Les caryotypes des parents (II.3 et II.4) sont normaux (46,XX et 46,XY).



**Figure 52.** Arbre généalogique de la famille 7



**Figure 53.** (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype standard par coloration simple du garçon (III.2) présentant une trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21), présence de 3 copies de chromosomes 21.

#### ❖ Famille 8

Il s'agit d'une famille non consanguine, ayant un garçon et une fille jumeaux de 15 ans et une fille de 8 ans (figure 54). Le garçon est orienté pour suspicion de trisomie 21. Il présente un faciès arrondi et aplati, un crâne petit et sphérique, des fentes palpébrales, un nez court, des oreilles petites et arrondies, des mains larges et petites, un pli palmaire transverse. Il a un retard mental sévère avec difficultés d'apprentissage et de mémorisation, un trouble de langage marqué. Le reste d'examen clinique a mis en évidence un léger strabisme et quelques troubles gastro-intestinaux. Aucun antécédent dans sa famille n'a eu ce syndrome, ni dans sa fratrie.

La mère est âgée de 21 ans à la naissance de cet enfant, et le père de 31 ans.

L'analyse du caryotype en bandes R du garçon atteint (III.1), montre qu'il a une aneuploïde avec la présence d'un chromosome 21 surnuméraire dans toutes les mitoses observées, c'est la trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21) (figure 55).

Les caryotypes des parents (II.5 et II.6) ne présentent aucune anomalie chromosomique numérique ou structurale (46,XX et 46, XY).

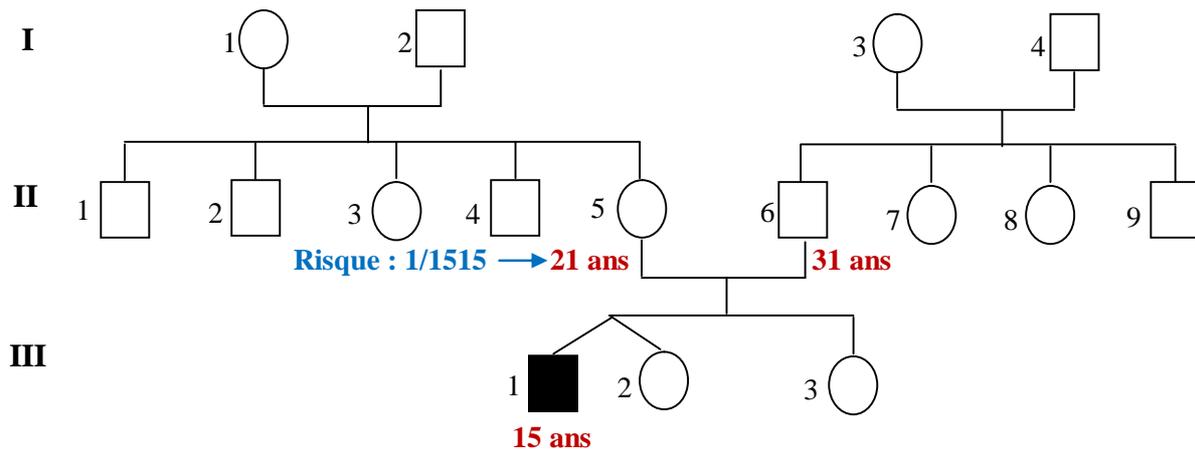


Figure 54. Arbre généalogique de la famille 8

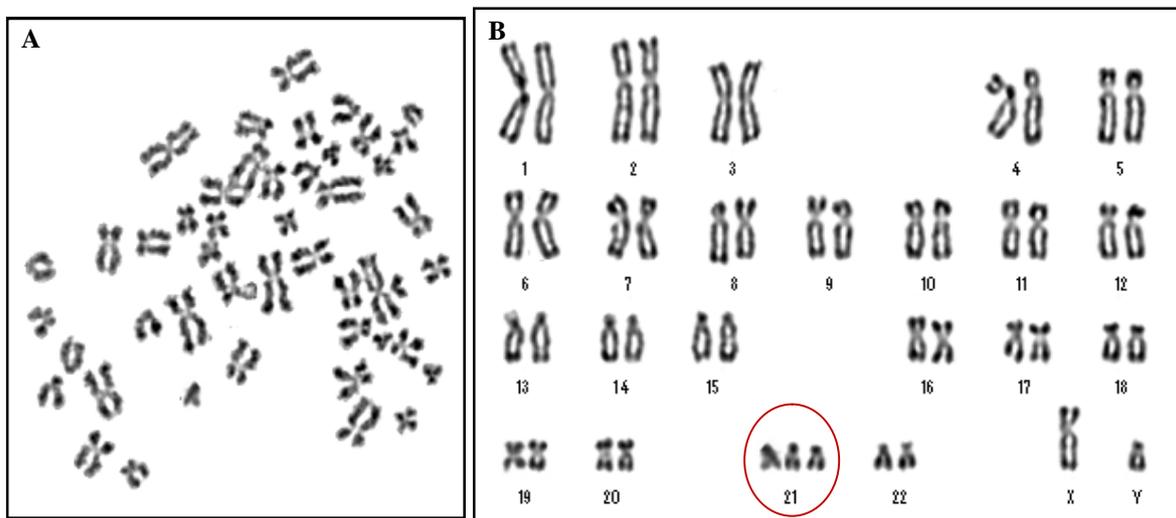


Figure 55. (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype en bandes R du garçon (III.1) présentant une trisomie 21 libre et homogène (47,XY,+21), présence de 3 copies de chromosomes 21.

❖ Famille 9 (témoin)

Il s'agit d'une famille non consanguine, ayant un garçon âgé de 7 ans. La mère est âgée de 35 ans à la conception de l'enfant et le père de 45 ans. L'enfant n'a aucune pathologie génétique, ni dans sa fratrie, ni dans ses antécédents (figure 56).

L'analyse du caryotype de l'enfant (III.2) a montré qu'il n'a aucune anomalie chromosomique numérique ou structurale (46, XY) (figure 57).

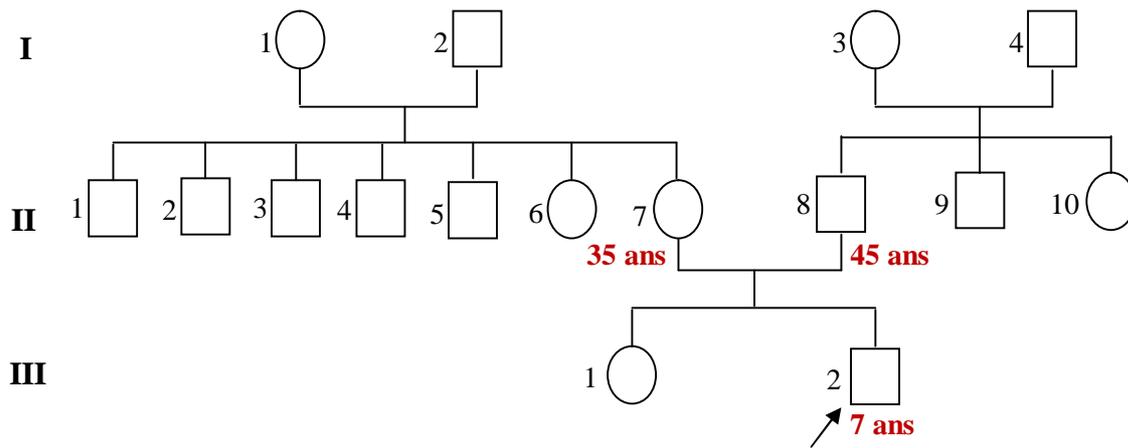


Figure 56. Arbre généalogique de la famille 9 (témoin)

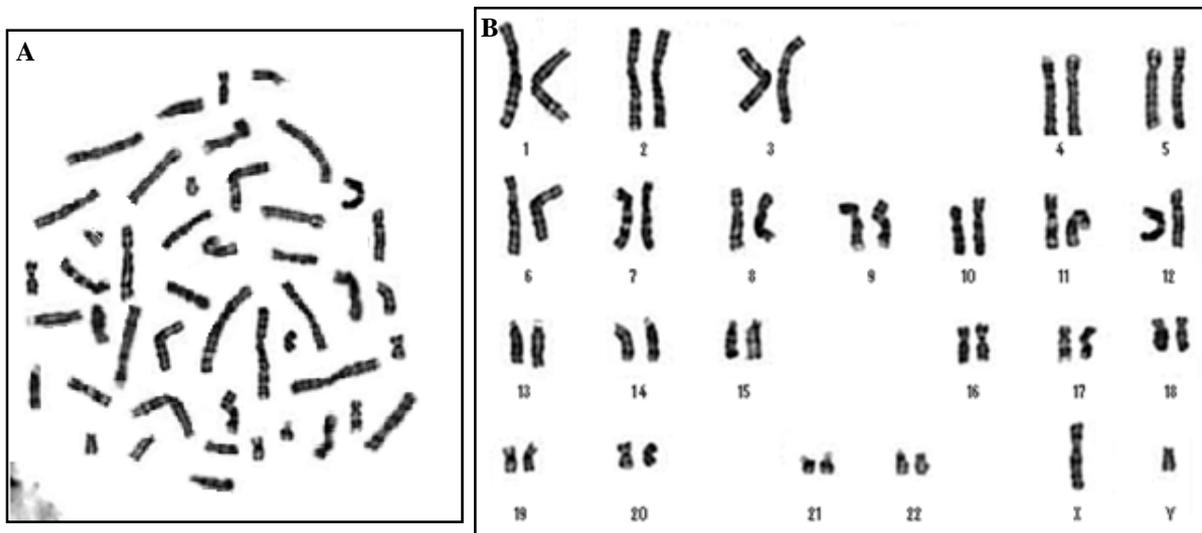


Figure 57. (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype normal en bandes G du garçon (III.2) (46,XY).

❖ Famille 10 (témoin)

C'est une famille non consanguine, ayant une fille âgée de 3 ans (figure 58). Sa mère avait 20 ans lors de la conception de l'enfant et le père 28 ans. Le caryotype de la fille (III.2) est normal (46,XX) (figure 59).

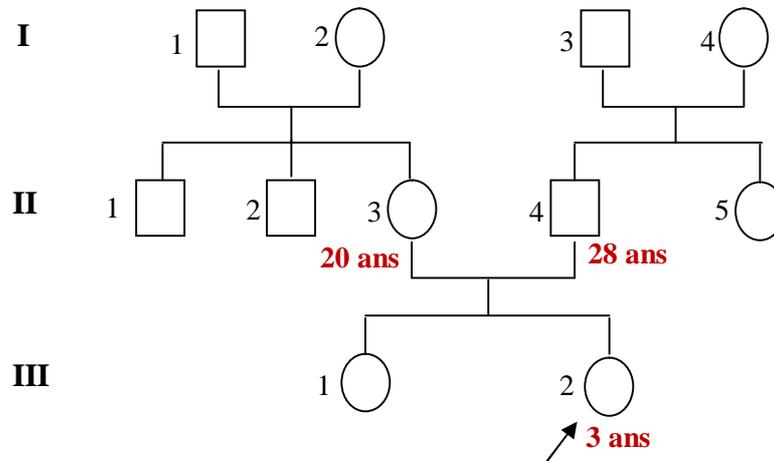


Figure 58. Arbre généalogique de la famille 10 (témoin)

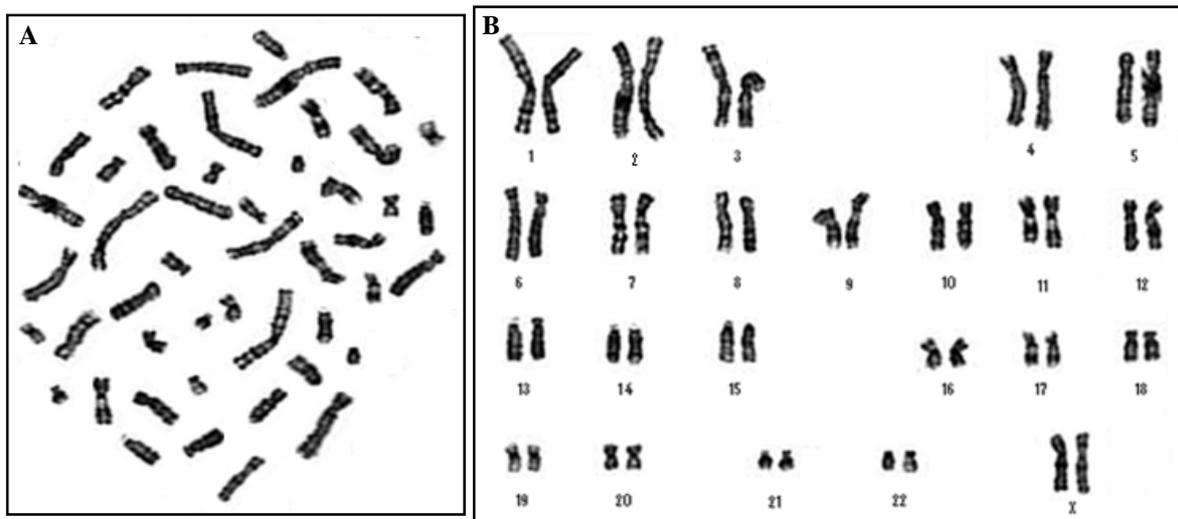


Figure 59. (A) Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (X100). (B) Caryotype normal en bandes G de la fille (III.2) (46,XX).

# DISCUSSION GÉNÉRALE

## Caractéristiques sociodémographiques

Notre étude a concerné 22 enfants trisomiques 21 des deux sexes, âgés de moins de 19 ans fréquentant du centre psychopédagogique pour enfants inadaptés mentaux de la région de Maghnia. Ils ont été constitués de 14 garçons et 8 filles. Il s'agit donc d'un échantillon relativement faible par rapport à la population d'enfants trisomiques 21. Cela pourrait s'expliquer par l'ignorance des parents concernant l'existence de centres spécialisés dans la scolarisation des enfants handicapés, notamment des enfants porteurs de la trisomie 21.

L'ignorance des parents sur les possibilités d'éducation des enfants handicapés est en rapport avec leur niveau d'éducation et de connaissance du handicap, mais aussi avec les données socioculturelles qui entourent la notion de handicap mental dans notre société. En effet, en Algérie, comme sans doute partout ailleurs dans plusieurs pays africains, la maladie mentale n'est pas considérée comme un phénomène naturel et les troubles mentaux ne sont ni classés, ni nommés en vertu de leur manifestation clinique (Faye *et al.*, 2004), c'est un raison d'une part et d'autre part, le niveau socioéconomique des parents d'enfants trisomiques qui est dans 63.6% des cas est moyen dans notre population, et dans 27.2% des cas est faible ce que ne les facilite pas la tâche pour une meilleure prise en charge de leurs enfants. Il faut ajouter à cela, la faible capacité d'accueil de ces structures, ils sont assez récents et leur nombre encore très faible en Algérie.

Dans cette enquête, nous n'avons inclus que les enfants d'âge pédiatrique (moins de 19 ans). Cela a réduit notre échantillon car dans les services où on a réalisé notre enquête, les personnes de plus de 19 ans ne les accueille pas, ils sont donc exclus. L'âge moyen des enfants étudiés était de 11.2 ans, ce moyen reste plus ou moins proche de celui trouvé dans la littérature par Chebbi et ses collaborateurs en Tunisie, où il a étudié 30 cas trisomiques 21 d'âge pédiatrique moyen de l'ordre de 9.9 ans (Chebbi *et al.*, 2005).

Dans cette étude, le sexe masculin prédomine par rapport au sexe féminin. Ce résultat est similaire à ceux des différentes recherches effectuées sur la trisomie 21 décrites dans la

littérature (Chaabouni *et al.*, 1999 ; Chebbi *et al.*, 2005 ; Bouizegarène *et al.*, 2008 ; Garduño-Zarazúa *et al.*, 2013).

### **Caractéristiques cliniques de la population d'étude**

L'évaluation de l'indice de masse corporelle chez les enfants trisomiques 21 a révélé que près de 9.09% d'entre eux sont obèses, dont une différence significative a été noté par rapport au cas témoins. Les garçons ont un statut pondéral plus élevé que celui des cas témoins. Ces résultats sont similaires à ceux de la littérature comme ceux trouvées par Bell et Bhate en 1992 (Bell et Bhate, 1992). Cependant, dans l'étude réalisée par Melville *et al.*, 2005 a montré une incidence plus élevée d'obésité chez les cas trisomiques de sexe féminin par rapport aux cas témoins du même sexe.

L'évaluation du retard mental chez nos enfants trisomiques montre que 77% d'entre eux ont un retard mental modéré (un quotient intellectuel est entre 35 à 50 (Vicari, 2006)), et dans 22.7% est sévère (le quotient intellectuel est entre 20 à 35 (Vicari, 2006)), il s'accélère avec l'âge. Le retard de langage est marqué chez ces enfants trisomiques. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature, selon l'étude d'Aylward en 1999, le quotient intellectuel chez les enfants trisomiques dépasse rarement 70 à l'âge de 8-10 ans, et l'étude de Bush et Beail en 2004 a montré que le quotient intellectuel décroît au cours de la vie des personnes trisomiques 21, cela est due à un vieillissement accéléré chez ces cas.

Cette décroissance ne serait pas liée à une incapacité des enfants à apprendre une nouvelle tâche, mais à une difficulté de les reproduire correctement (Delabar *et al.*, 2006).

Au cours de la petite enfance, les problèmes d'articulation liés à l'hypotonie bucco-faciale et des muscles de respiration ainsi que l'hyperlaxité ligamentaire entravent le développement pré-langagier et l'acquisition de la structure prosodique (Chapman et Hesketh, 2001). Au fur et à mesure de l'apprentissage de la parole, les défauts de syntaxe et d'intelligibilité de langage expressif se révèlent, associés à des déficits spécifiques de la mémoire verbale à court terme (Naess *et al.*, 2011).

La plus grande fréquence de nos enfants trisomiques ont des problèmes ophtalmologiques ce qui est similaire à plusieurs recherches dans la littérature (Caputo *et al.*, 1989). Les autres ont des problèmes auditifs, cardiaques, gastriques, d'infection ainsi que l'obésité et le diabète, ces données sont similaires à celles citées dans la littérature mais à des fréquences plus au

moins variées d'une étude à une autre (Badner *et al.*, 1990 ; Bell et Bhate, 1992 ; Shield *et al.*, 1999 ; Barlow *et al.*, 2001 ; Roizen et Patterson, 2003).

### **Antécédents personnels de la trisomie 21**

La moyenne de l'âge maternel du groupe trisomique 21 est supérieure à celle du groupe témoin. Ce résultat corrobore les hypothèses formulées dans la littérature concernant les facteurs de risque associés à l'âge maternel avancé, comme l'étude de Penrose il y'a plus de 60 ans, qui a décrit que l'augmentation de la fréquence de la trisomie 21 en fonction de l'âge maternel est d'abord modéré, puis elle s'accélère passant de 0.25% à 35 ans à 3% à 45 ans (Penrose, 1933). Ensuite, plusieurs d'autres études ont confirmées les mêmes résultats comme la notre. Roux en 1998, a confirmé que la tranche d'âge maternel de 35 à 39 ans présente plus de fréquence de la trisomie 21. Aymé en 1996 a dressé un tableau donnant les risques d'avoir un enfant trisomique 21 chez les mères selon leurs âges, le vieillissement maternel semble être un facteur prépondérant pour la trisomie 21 (tableau cité dans l'annexe 4). D'autres études plus récentes comme celle de Chebbi *et al.*, 2005 ; Irving *et al.*, 2008, Hulten *et al.*, 2008 ; Aloa *et al.*, 2010 et Loane *et al.*, 2013 ont trouvé des résultats similaires à la notre.

L'âge moyen des pères d'enfants trisomiques était plus supérieur que celui des pères d'enfants témoins. Cependant, on ne note pas une différence significative entre les deux groupes. Ce résultat rejoint ce de la littérature comme l'étude menée en France par Stoll et ses collaborateurs sur 398 nouveaux cas trisomiques 21, enregistrés pendant la période de 1979-1996, où plus de 50 facteurs ont été étudiés et comparés entre les cas trisomiques 21 et les témoins. Ils ont montré que l'âge paternel n'a pas d'effet significatif sur la trisomie 21 (Stoll *et al.*, 1998).

L'âge moyen maternel à la naissance du premier enfant tend à augmenté ces dernières années de 22 ans entre 1974-1989 à 27 ans entre 1990-2005 avec une différence significative entre les deux classes d'années. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature où il a été noté que l'âge maternel à la première maternité était de 24.4 ans en 1977, de 27.4 ans en 2000 et 29.6 ans en 2004 (Tournaire, 2005) et il atteint 30 ans en l'an 2009 selon une étude récente réalisée par Prioux et Mazuy en France, c'était la première fois depuis un siècle que ce seuil est atteint (Prioux et Mazuy, 2009). Ce retard de la première maternité dans notre société est due essentiellement au mariage à l'âge tardif, ce qui augmente le risque d'avoir un enfant trisomique 21 et fait de cette pathologie un réel enjeu de santé publique, d'où la nécessité d'une réel stratégie de dépistage et d'un diagnostic prénatal.

La fréquence des mariages consanguins dans notre population est de l'ordre de 27.5%. Cette fréquence reste plus faible que celles enregistrées dans les autres pays arabes, comme celle d'Emirates Arabes Unies 50.5% (Alghazali *et al.*, 1999), Arabie Saoudite et Koweït 50% (Bener *et al.*, 2001). Elle est plus au moins proche de celle trouvée en Egypte 31.9% (Temtamy *et al.*, 1998), la Tunisie 32.71% (Ben M'Rad et Chalbi, 2004). Cependant, elle est plus élevée que celle enregistrée au Maroc qui est de l'ordre de 22.7% (Talbi *et al.*, 2007).

En Algérie, notre fréquence reste plus faible que celle enregistrée par Zaoui et Emonte en 2002 à Tlemcen qui était de l'ordre de 34% (Zaoui et Emonte, 2002) et plus élevé que celle trouvée à Oran 18.5% (Forem, 2007) et proche de celle trouvée à Alger 29.5% (Forem, 2007).

La fréquence de la consanguinité est plus élevée dans le groupe trisomique 21 que le groupe contrôle. Ce résultat, n'étant pas statistiquement significatif, ne corrobore pas tout à fait l'étude réalisée au Koweït où le taux de consanguinité des enfants trisomiques 21 est significativement plus élevé que celui du groupe contrôle (Alfi *et al.*, 1980). Ce résultat ne corrobore non plus avec la recherche effectuée en Turquie (Basaran *et al.*, 1992), ni ce trouvé par Mokhtar et ses collaborateurs en Egypte où la consanguinité a un effet marqué sur la trisomie 21 (Mokhtar et Abdel-Fattah, 2001), de même celle effectuée en Espagne (Martinez-Frias, 1993) où l'on trouve un même taux de consanguinité chez les trisomiques 21 que chez le groupe contrôle. Nos résultats sont similaires à la recherche effectuée dans les Iles Shetland où le taux de la consanguinité des trisomiques 21 est plus élevé que celui du groupe contrôle, mais de façon non significatif (Roberts *et al.*, 1991). Elles concordent aussi avec ceux trouvés par Chaabouni et ses collaborateurs en Tunisie, où la consanguinité n'a pas d'effet significatif direct sur la trisomie 21 (Chaabouni *et al.*, 1999).

Les résultats de notre enquête adressée aux mères d'enfants trisomiques 21 montre que plus de la moitié d'entre elles ont fait au moins une échographie durant leur grossesse, 4 seulement parmi elles ont fait des tests par marqueurs sériques, le reste n'ont aucune suivi médical de leurs grossesses, d'où une élévation permanent de la fréquence de trisomie 21 dans notre société par rapport aux pays développés, où plusieurs stratégies de dépistage et de diagnostic ont été établi depuis plusieurs années avec les possibilités d'arrêt médical de la grossesse (Alao *et al.*, 2010). Or ce n'est pas le cas dans les pays arabes et surtout l'Algérie où l'accès au suivi médical de la grossesse est une nécessité qu'on doit mettre en place.

## **Paramètres biologiques**

Le taux de cholestérol total et de triglycéride ne varient pas significativement entre le groupe trisomique 21 et le groupe témoin. Le risque de développer une maladie cardiovasculaire est peu probable dans notre population. Ces résultats sont contradictoires avec ceux trouvés dans la littérature où Eberhard et ses collaborateurs en 1996 ont montré que le taux de cholestérol est élevé chez les trisomiques 21 par rapport au cas témoins.

Pour le taux d'urée, il ne varie pas significativement avec celui de cas témoins, ces résultats n'ont pas été similaire avec ceux trouvés par Lejeune en 1979 où une hyperuricémie a été noté, et y expliquée par l'augmentation de métabolisme des acides nucléiques (Jenkins, 1988).

La glande thyroïde sécrète deux hormones: la thyrosine (T4) et la triiodothyronine (T3), dont le dernier provient de la conversion de l'hormone T4 sous l'effet de désiodase spécifique. La majeure partie de ces hormones est inactive, ils sont liés à des protéines de transport, seuls les fractions libres sont biologiquement actives (Bricaire *et al.*, 1980; Vlaeminck -Guillem, 2003).

La sécrétion de ces deux hormones est contrôlée par la thyroïdostimuline (TSH) d'origine hypophysaire, il contrôle ainsi la croissance et la fonction thyroïdienne (Ellakhdi et Naamane, 2010).

La T4 et T3 libre exercent un rétrocontrôle négatif étroit sur la sécrétion de TSH dont le taux est inversement corrélé aux concentrations de T4 libre et de T3 libre, avec une meilleure corrélation pour la T4 libre (Bricaire *et al.*, 1980; Vlaeminck -Guillem, 2003).

Chez les enfants trisomiques 21, les atteintes thyroïdiennes sont fréquentes et complexes. Une hypothyroïdie ou une insuffisance de productions d'hormones thyroïdiennes, peuvent passer inaperçue étant donné la ressemblance de ses signes cliniques avec ceux de la trisomie 21, l'hypothyroïdie augmente avec l'âge (Rondal, 2013).

L'hypothyroïdie clinique se traduit par une augmentation du taux de la TSH et à un abaissement de taux de T4 libre (Ellakhdi et Naamane, 2010). Or, nos résultats n'indiquent pas une augmentation de taux de la TSH. La moyenne de TSH chez les enfants trisomiques 21 est normal avec une différence négative avec les cas témoins (P=0.45) d'où le risque d'avoir

une hypothyroïdie primaire, mais elle est peu probable. Ces données rejoignent celles de la littérature (Ellakhdi et Naamane, 2010).

Les valeurs moyennes des paramètres hématologiques ne montrent pas une différence significative entre les cas trisomiques 21 et les cas témoins. Cependant, un léger abaissement du taux des lymphocytes a été noté sans aucune différence avec les cas témoins. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature où une lymphopénie est généralement notée chez les cas trisomiques 21 ainsi qu'une éosinopénie (Desai, 1997). Or ce n'est pas le cas pour nos résultats où la moyenne des cellules éosinophiles est normale  $0.24 \pm 0.17$  (valeur de référence :  $0-0.5 (x10^9/l)$ ).

Dans notre étude, on a voulu vérifier s'il existe une distribution particulière des groupes sanguins ABO/Rh chez les cas trisomiques 21 par rapport au cas témoins. Cependant, les résultats ne révèlent pas une différence de la distribution entre les deux groupes. La prédominance du groupe O a été marquée chez les deux groupes suivie par le groupe sanguin A, B et AB. Nos résultats sont similaires à ceux portés dans la littérature, l'étude de Shaw et Gershowitz en 1962 sur 370 trisomiques 21 et 1508 cas témoins a montré le même ordre de distribution dont les fréquences sont les suivantes : O : 40.3%, A : 35.4%, B : 10.5% et AB : 1.8%, aucune différence significative n'a été notée entre les deux groupes ( $P=0.1$ ), ni pour le facteur rhésus ( $P=0.3$ ), la prédominance du groupe positif est marquée, ce dernier résultat est similaire à la notre.

### **L'étude cytogénétique des familles trisomiques 21**

Le choix des cas en vue d'une étude cytogénétique était basé sur le diagnostic clinique essentiellement, où on a basé sur les particularités morphologiques de ces enfants en premier part avec l'association d'un retard psychomoteur en deuxième part.

Les anomalies mineures les plus retrouvées étaient le nez épaté, les fentes obliques en haut et en dehors, des oreilles rondes et petites, la bouche ouverte en permanence, le cou court et large, la brachydactylie, mains courts et larges avec un pli palmaire transverse unique. Ces données ne sont pas différents de celles décrites dans la littérature (Kava *et al.*, 2004 ; Azman *et al.*, 2007).

La plupart de nos enfants représentent un retard mental psychomoteur, ceux qui avaient un développement psychomoteur acceptable sont ainsi sujets à un certain degré de déficience mentale qui est caractéristique de ce syndrome. Cette déficience provient aussi bien des

malformations neurologiques que dû à un surdosage génique mettant en jeu les gènes DYRK1 et DSCR1 (Rachidi et Lopes, 2008).

Parmi les examens chromosomiques effectués, 8 présentent une anomalie chromosomique numérique qu'est la présence d'un chromosome 21 surnuméraire dans toutes les cellules examinées, c'est la trisomie 21 libre et homogène qui a été mise en évidence (47,XY,+21 et 47,XX,+21). Alors que les deux autres cas témoins analysés ont un caryotype normal dont les formules chromosomiques sont les suivantes : 46,XY et 46,XX. Pour les parents examinés, leur caryotype est normal. Cependant, nous n'avons pas eu de formes cytogénétiques en mosaïque ou par translocation.

La majorité des trisomies 21 est considérée comme un accident isolé résultant d'une non disjonction survenant soit lors de la 1<sup>ière</sup> ou de la 2<sup>ème</sup> division méiotique maternelle ou paternelle, soit lors des premières divisions mitotiques (Traore *et al.*, 1997).

L'effet de l'âge maternel est le facteur prédisposant le plus évident. Le risque augmente de façon exponentielle avec l'âge maternel. Ainsi alors que le risque est de 1/909 naissances à l'âge de 30 ans, il augmente à 1/37 chez la femme de 44 ans (Aymé, 1996).

Dans le cas d'une trisomie 21 libre et homogène ou en mosaïque, le caryotype des parents n'est pas justifié. Le risque de récurrence est de 1 à 2% (Doubaj *et al.*, 2010). Chez les femmes âgées, ce risque est égal au risque lié à l'âge maternel (Hobbs *et al.*, 2000).

Dans notre étude, deux jeunes mères de la famille 7 et 8 âgées de 21 et 29 ans ayant 2 garçons trisomiques 21, ceci présente un cas rare, puisque le risque lié à l'âge maternel dans ces cas est faible et y est de l'ordre de 1/1515 et 1/1020 respectivement selon l'étude d'Aymé en 1996. Ainsi que leurs conjoints ne présentent aucun lien de parenté avec elles d'où le risque possiblement causé par la consanguinité est négligeable. Cependant, l'interrogatoire adressé à ces mères révèle l'utilisation des contraceptifs oraux sur une longue période de temps, mais il était impossible pour nous de savoir la nature des contraceptifs utilisées. Ces résultats rejoignent ceux trouvés dans la littérature où le risque estimé d'avoir un enfant trisomique 21 est intensifié de 2.8 fois lorsque la fécondation a lieu alors que la mère prend encore la pilule (Traore *et al.*, 1997 ; Vekemans, 2003).

Parmi les mères étudiées, 5 d'entre elles (famille 1, 2, 4, 5 et 6) ont des enfants trisomiques 21 issus de leurs mariages avec des conjoints apparentés et dont l'âge maternel de ces femmes

est de l'ordre de 37, 38, 43 et 44 ans. 2 mères parmi elles ont plusieurs fausses couches dont l'âge est de 38 et 43 ans.

L'effet de l'âge maternel est primordial dans ce cas et surtout pour les deux mères ayant 43 et 44 ans, le risque à cet âge d'avoir un enfant trisomique 21 à la naissance est de l'ordre de 1/49 et 1/37 respectivement (Aymé, 1996). Alors que pour les mères de 37 et 38 ans, leurs âges peuvent jouer un rôle, le risque chez ces femmes est de 1/240 et 1/187 respectivement (Aymé, 1996).

Ainsi, la consanguinité a un rôle non négligeable dans ce cas. En fait, elle est reconnue comme une pratique matrimoniale qui décide du sort des redistributions géniques à travers les générations (Talbi *et al.*, 2007). L'endogamie, bien que ne modifie pas la fréquence des gènes, modifie la fréquence des génotypes (Jean pierre *et al.*, 2004) et contribue à l'appauvrissement de la variabilité génétique du groupe en favorisant l'apparition des homozygotes (Latifi *et al.*, 2004).

Plusieurs recherches ont été effectuées sur la consanguinité des enfants atteints de la trisomie 21 et les postulats sur l'hypothèse posée par Roberts et ses collaborateurs en 1991, qui disent qu'un gène autosomique récessif peut être impliqué chez les homozygotes, possiblement en prévenant la perte des fœtus trisomiques 21. Cette hypothèse formulée peut nous sensibiliser sur le rôle de la génétique influençant la trisomie 21 chez les mères plus jeunes en comparaison avec les mères plus âgées où d'autres facteurs peuvent être la cause de la maladie. Cependant, les uns acceptent l'hypothèse, les autres la rejettent. Nos résultats tendent à favoriser cette hypothèse du fait que les cas étudiés dans cette région (Maghnia) par sa situation géographique favorisent un certain degré d'apparentement et d'unions préférentielles.

Deux mères parmi elles (famille 2 et 5), dont leur âge est de 38 et 43 ans respectivement ont une ou plusieurs fausses couches avant la naissance de leurs enfants trisomiques 21. En fait, la prévalence de la trisomie 21 à la naissance est bien moins importante que celle à la conception. Morris a estimé que près de 43% le nombre de pertes de fœtus trisomiques 21 à la fin du 2<sup>ème</sup> mois de la grossesse, les pertes fœtales sont dues à la non viabilité de certains fœtus atteints de la trisomie 21 (Morris *et al.*, 1999).

Pour la mère de la famille 3, l'âge à la conception de son enfant trisomique est de l'ordre de 50 ans. Aucun lien de parenté n'y est présent entre la mère et le père. Il semble que le

facteur primordial qui a contribué à l'apparition de cette pathologie est l'âge maternel puisque le risque à la naissance d'avoir un enfant trisomique est élevé (1/7) à son âge (Aymé, 1996).

Certe l'âge maternel présente un risque accru dans la survenue de la trisomie 21, mais l'homme peut aussi être responsable par l'apport d'un gamète porteur d'une anomalie chromosomique lors de la fécondation. Crow en l'an 2000, a montré que près de 380 réplifications chromosomiques peuvent avoir lieu dans les cellules précurseurs des spermatozoïdes chez l'homme de 30 ans, et environ 610 chez celui de 40 ans. Au total, environ 25 fois plus de divisions cellulaires au cours de spermatogénèse qu'au cours d'ovogénèse où on note 22 divisions cellulaires avant la méiose soient 23 réplifications chromosomiques. Cela rend probablement compte du taux de mutation plus élevé chez les hommes et qui augmente avec l'âge (Crow, 2000).

## ***Conclusion générale***

---

# CONCLUSION GÉNÉRALE

*De fait de son importance, la recherche sur la trisomie 21 est étroitement imbriquée avec l'histoire de la génétique humaine. Elle a contribué de façon très importante à comprendre les étapes et les mécanismes de la méiose chez l'homme, et les dérèglements du processus méiotique qu'entraîne l'augmentation de l'âge maternel. Ces connaissances sont indispensables si une prévention primaire de cette cause importante de retard mental chez l'homme est envisagée à terme.*

*Dans le but d'étudier l'origine de la non disjonction chromosomique chez les familles de trisomiques 21, une étude a été menée sur 40 familles, dont 22 ont un enfant trisomique et 18 familles témoins. L'étude cytogénétique a été portée sur 10 familles seulement, 8 trisomiques et 2 familles témoins. L'évaluation de l'aspect sociodémographique, clinique, biologique et familiale a été abordé pour l'ensemble des cas étudiés (enfants et leurs parents) (120 cas au totale).*

*Le diagnostic cytogénétique par l'étude de caryotype a permis de montrer que la totalité des cas trisomiques étudiés présente une anomalie chromosomique numérique, qu'est la présence de chromosome 21 surnuméraire dans toutes les mitoses observées. Alors que pour les caryotypes parentaux, aucune anomalie chromosomique n'a été détectée. La non-disjonction était essentiellement d'origine maternelle, dont l'âge maternel avancé augmente le risque.*

*Cependant, il n'existe vraisemblablement pas une explication simple et unique à l'effet de l'âge maternel sur la survenue des non-disjonctions chromosomiques. La mise en évidence récente de cette forme particulière d'aneuploïdie par séparation prématurée des chromatides sœurs souligne la complexité de cette question. L'effet de l'âge maternel est assurément un phénomène multifactoriel, faisant intervenir aussi bien des facteurs intrinsèques à la mécanique méiotique que des facteurs environnementaux (déséquilibre hormonal, maturation folliculaire, etc...). Quels que soient les mécanismes mis en œuvre, la résultante est toujours une perte ou un gain de chromosomes à l'issue de la méiose, et de ce fait l'examen cytogénétique des ovocytes reste l'approche la plus directe pour identifier ces anomalies.*

Certes le risque augmente considérablement avec l'âge maternel, mais il existe également d'autres facteurs présentant un risque accru d'avoir la trisomie 21 chez les femmes plus jeunes, comme la consanguinité, l'utilisation des contraceptifs oraux sur une longue période, ainsi que l'âge à la première maternité qui accroît l'effet de l'âge maternel.

L'homme peut également jouer un rôle non négligeable dans l'apparition de la trisomie 21, par l'apport d'un gamète présentant des aberrations chromosomiques lors de la fécondation.

La connaissance de la forme cytogénétique est indispensable pour le conseil génétique. Lorsque la trisomie 21 est libre, le risque de récurrence est de 1% jusqu'à 40 ans et après en fonction de l'âge maternel pour une nouvelle grossesse, alors qu'il peut devenir plus important en cas de translocation (Alao *et al.*, 2010). D'après nos familles étudiées, la trisomie 21 est accidentelle et ne se reproduit pas à la grossesse suivante. Cependant la présence de fausse couche peut être liée à la présence d'anomalies chromosomiques non viables (la présence de trisomie 21 est probable).

Le conseil génétique pourrait conduire en attendant à l'adoption d'une politique nationale de dépistage des aneuploïdies, à un diagnostic anténatal sur la base des arguments échographiques, sériques, cytogénétiques voire moléculaires avec la perspective d'une interruption médicale de la grossesse. Ces programmes bien qu'elles connaissent une progression rapide dans les pays développés, en Algérie, l'accès au suivi médical de la grossesse n'a qu'a commencé à être mise en place.

Malgré, la mise en place des programmes nationaux de santé de la mère et de l'enfant en Algérie, il reste encore des insuffisances dans la prise en charge des enfants trisomiques 21, dont le diagnostic reste tardif et souvent sans confirmation génétique, faute de moyens financiers ou de refus parental.

Un retard psychomoteur avec un retard de langage sont fréquents dans la présente population, justifiant une prise en charge en rééducation orthophonique et psychologique qui n'est pas toujours aisée vue certaines difficultés pratiques.

A la lumière de ce travail, on voit comme perspectives :

Nous insistons tout particulièrement sur un travail parental précoce et une scolarisation des enfants trisomiques dans des classes spécialisées.

La mise en place des programmes nationaux de dépistage et de diagnostic prénatal.

*L*a mise au point d'un conseil génétique qui doit être donné par une personne qualifiée. Il doit être obligatoire avant et après toute analyse génétique, son rôle est d'informer les couples sur les options à leur disposition et de les accompagner dans la prise de décision dans le contexte prénatal.

*L*a reconstitution de l'histoire familiale est une des activités de base de génétique clinique que doit être appliqué. Une anamnèse familiale précise fournit des informations sur la probabilité de cette pathologie dans la famille et les risques de récurrence pour les autres membres de la famille.

*L'*amélioration des protocoles de peintures chromosomiques (R-banding) en ce qui concerne la reproductibilité.

*L'*utilisation de la cytogénétique moléculaire représentée par les techniques FISH et CGH en complément de la cytogénétique classique pour aller au-delà des limites imposées par la résolution du banding et révéler les anomalies cryptiques.

*L'*utilisation de la biologie moléculaire, dont essentiellement la technique de RT-PCR qui étudie le produit même de l'anomalie cytogénétique et place la détection à un niveau moléculaire.

## ***Références bibliographiques***

---

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adeyokunnu AA.** The incidence of Down's syndrome in Nigeria. *J Med Genet* 1982;19:277-279.
- Aït Yahya-Graison, Aubert J, Dauphinot L, Rivals I, Prieur M, et al.** Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in Down syndrome: impact on disease phenotypes. *Am J Hum Genet* 2007;81:475-491.
- Alao MJ, Sagbo GG, Laleye A, Ayivi B.** Aspects Épidémiologiques, Cliniques et Cytogénétiques du Syndrome de Down au Service de Pédiatrie et Génétique Médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou, Bénin : À Propos de 20 Cas. *Clinics in Mother and Child Health* 2010;7:6 p. doi:10.4303/cmch/C101787.
- Albertson DG, Ylstra B, Se Graves R, Collins C, Dairkee SH, Kowbel D, et al.** Quantitative mapping of amplicon structure by array CGH identifies CYP24 as a candidate oncogene. *Nat Genet* 2000;25(2):144-6.
- Alfi OS, Chang R, Azen SP.** Evidence for Genetic Control of Non-disjunction in Man. *American Society of Human Genetics* 1980;32:477-483.
- Alghazali LI, Sztrihá L, Dawodu A, Baki M, et al.** Patter of central nervous system anomalies in a population with a high rate of consanguineous marriages. *Clin Genet* 1999; 55:95-102.
- Allen G, Benda CE, Bóók JA, et al.** Mongolism. *Am J Hum Genet* 1961;13:426.
- Allen G.** Etiology of Down's syndrome inferred by Waardenburg in 1932. *Nature* 1974;250: 436-437.
- Amotte M.** Initiation aux méthodes statistiques en biologie. Paris : 2ème Ed. Masson et Cie, 1971.
- André Boquetta J, Carneiro Brandalízea AP, Fraga LR and Schuler-Faccinia L.** Maternal SNPs in the p53 pathway: Risk factors for trisomy 21? *Disease Markers* 2013:41-49.
- ANET.** Association Nationale des Enfants Trisomiques 21. 80.000 enfants trisomiques, en Algérie. *Santé-Mag-actualité* 2012; 4:1p.
- Anthony GJF, David Suzuki T, Chrystelle S.** Introduction à l'analyse génétique. Paris: De Boeck Université, 2002; p87.
- Antonarakis SE, Epstein CJ.** The challenge of Down syndrome. *Trends Mol Med* 2006; 12(10):473-9.

- Antonarakis SE, Avramopoulos D, Blouin JL, Talbot CC, Schinzel AA.** Mitotic errors in somatic cells cause trisomy 21 in about 4.5% of cases and are not associated with advanced maternal age. *Nat Genet* 1993;3:146-50.
- Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Raymond A, Deutsch S.** Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nature reviews Genetics* 2004;5: 725-738.
- Antonarakis SE.** Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. Down syndrome collaborative group. *N Engl J Med* 1991; 324:872-6.
- Astete C, Youlton R, Castillo S, Be C, Daher V.** Analisis clínico y citogenético en 257 casos de síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr* 1991;62:99-102.
- Attazagharti N, Hami H, Soulaymani A, Benali D, Khadmaoui A, Mokhtari A.** Consanguinité et Isonymie dans la région du Gharb au Maroc. *Biologie & Santé* 2006;6(2):1-8.
- Aylward EH, Li Q, Honeycutt NA, Warren AC, Pulsifer MB.** MRI volumes of the hippocampus and amygdala in adults with Down's syndrome with and without dementia. *Am J Psychiatry* 1999;156(4):564-8.
- Aymé S.** Dépistage de la trisomie 21: où en sommes-nous ?. *médecine/sciences* 1996;12:393-6.
- Azman BZ, Ankathil R, Siti Mariam I, Suhaida MA, Norhashimah M, Tarmizi AB et al.** Cytogenetic and clinical profile of Down syndrome in Northeast Malaysia, *Singapore Med J* 2007;48:550-554.
- Badner JA, Sieber WK, Garver KL and Chakravarti A.** A genetic study of Hirschsprung disease. *American Journal of Human Genetics* 1990;46(3):568-580.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al.** Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13(1): 3-26.
- Barlow GM, Chen XN, Shi ZY, Lyons GE, Kurnit DM.** Down syndrome congenital heart disease: a narrowed region and a candidate gene. *Genet Med* 2001;3(2):91-101.
- Basaran N, Cenania A, Sayli BS, Ozkinay C, Artan S, Seven H, Basaran A, Dinçer S.** Consanguineous marriages among parents of Down patients. *Clin Genet* 1992;42:13-15.
- Base de données Ensembl**, version 75 du 02/2014,  
[http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Location/Chromosome?r=21](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=21)
- Bell AJ, Bhate MS.** Prevalence of overweight and obesity in Down's syndrome and other mentally handicapped adults living in the community. *J Intellect Disabil Res* 1992;36 (4): 359-64.
- Ben M'Rad L, Chalbi N.** Le choix matrimonial en Tunisie est-il transmissible? *Antropo* 2004;7:31-37.

- Bener A, Denic S et Al-mazsouei M.** Consanguinity and family history of cancer in children with leukemia and lymphomas. *American cancer society* 2001;192:1-6.
- Berger R.** Cytogénétique humaine. De 1956 à 2006. *Pathologie Biologie* 2007;55:1-12.
- Berger R.** Cytogénétique humaine. In : Feingold J, Fellous M, Solignac M. Principes de génétique humaine. Paris : Hermann 1998;pp33-58.
- Béri-Dexheimer M, Bonnet C, Chambon P, Brochet K, Grégoire MJ, Jonveaux P.** L'hybridation génomique comparative sur microréseau d'ADN (puces à ADN) en pathologie chromosomique constitutionnelle. *Pathologie Biologie* 2007;55:13-18.
- Binkert F.** Diagnostic cytogénétique avant et après un traitement contre la stérilité. *J Fertil Reprod* 2006; 9(4):13-17.
- Bornstein E, Lenchner E, Donnenfeld A, Jodicke C, Keeler SM, Kapp S, et al.** Complete trisomy 21 vs translocation Down syndrome: a comparison of modes of ascertainment. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):391-395.
- Bou-Assy F, Dumont S, Saillant F.** Représentation sociale du mariage endogame et de ses conséquences biologiques sur la santé des descendants chez des fiancés apparentés: cas de deux villages chiïtes au Liban. *Service social* 2003;50(1):174-198.
- Bouayed AN.** Apport de la cytogénétique moléculaire au diagnostic des anomalies chromosomiques. *Ann Biol Clin* 2004;62:629-37.
- Bouizegarène P, Ameziane N, Bogard M, Deybach JC, Lamoril J.** Détection de la trisomie 21 par l'étude de l'ADN. *Immunoanal Biol Spéc* 2008;23(1):1-10.
- Boulvain M, Billieux MH, Irion O.** Dépistage anténatal de la trisomie 21 : quelques notions d'épidémiologie. *Rev Med Suisse* 2008;4:2276-80.
- Briard ML, Morichon-Delvallez N.** Anomalies chromosomiques. EMC Pédiatrie 2006 ; 4-002-T-30.
- Bricaire H, Baulieu E, Leprat J.** Glandes endocrines. 3<sup>ème</sup> Ed. Flammarion-Médecine-Science, 1980.
- Brown AS, Feingold E, Broman KW, Sherman SL.** Genome-wide variation in recombination in female meiosis: a risk factor for non-disjunction of chromosome 21. *Hum Mol Genet* 2000;9:515-523.
- Bucolo G, David H.** Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin Chem* 1973;19(5):476-482.
- Bull JM, and the Committee on Genetics.** Clinical Report-Health Supervision for Children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011;128:393-406.
- Bush A, Beail N.** Risk factors for dementia in people with Down syndrome: issues in assessment and diagnosis. *Am J Ment Retard* 2004;109(2):83-97.

- Capelle X, Schaaps JP, Foidart JM.** Nouvelles Méthodes d'évaluation du risque de trisomie 21 en consultation prénatale. *Rev Med Liege* 2007; 62:4
- Caputo AR, Wagner RS, Reynolds DR, Guo SQ and Goel AK.** Down syndrome. Clinical review of ocular features. *Clin Pediatr* 1989;28(8):355-8.
- Carlier M, Ayoun C.** Déficiences intellectuelles et intégration sociale. Ed. Mardaga, 2007; 221p.
- Catović A, Kendić S.** Cytogenetic findings at Down syndrome and their correlation with clinical findings. *Bosn J Basic Med Sci* 2005;5:61-67.
- Celeste B, Lauras B.** Le jeune enfant porteur de trisomie 21. Paris: 2ème Ed. Nathan Université/HER, 2000;176p.
- Chaabouni H, Smaoui N, Maazoul F, Benjemaa L, Mrad R.** Etude épidémiologique et génétique de la Trisomie 21 en Tunisie. *Tunisie médicale* 1999;77(8-9):407-414.
- Chandra N, Cyril C, Lakshminarayana P, Nallasivam P, Ra-mesh A, Gopinath PM, et al.** Cytogenetic evaluation of Down syndrome: a review of 1020 referral cases. *Int J Hum Genet* 2010;10:87-93.
- Chapman RS and Hesketh LJ.** Language, cognition and short-term memory in individuals with Down syndrome. *Down's syndrome, research and practice: the journal of the Sarah Duffen Centre / University of Portsmouth* 2001;7:1-7.
- Chebbi Y, Aoun S, Ben Salem K, Boujemaa Z, Hammami O, Makni S, Chaabouni H, Gandoura N.** Aspects épidémiologiques et cliniques des trisomies 21. Au service de pédiatrie de Bizerte. *Revue maghrébine de pédiatrie* 2005;15(4):195-199.
- Chelli D, Dimassi K, Chaaboun M, Ben Saad M, Mssaed H, Bchir F, et al.** Diagnostic anténatal de la trisomie 21 : expérience du service A du centre de maternité de Tunis. *Cahiers Santé* 2008;18(4):199-203.
- Chokairi O, Alaoui N, Barkiyou M, et al.** La trisomie 21. *Maroc Med* 1998;20(2):101-104.
- Cina V.** Le conseil génétique : aspects théoriques et pratique en prénatal. *Rev Med Suisse* 2008;4:931-4.
- Collins VR, Muggli EE, Riley M, Palma S, and Halliday JL.** Is Down syndrome a disappearing birth defect? *J Pediatr* 2008;152:20-24.
- Crow JF.** The origins, patterns and implications of human spontaneous mutations. *Nature Rev Genet* 2000;1: 40-47.
- Cuilleret M.** Trisomie 21: aides et conseils. 4<sup>ème</sup> Ed. Abrégés Masson 2003;209p.
- Davenport CB.** Mendelism in man. *Proc 6th Intern Cong Genetics* 1932;1:135-140.

- De Robertis EDP, De Robertis EMF.** Biologie cellulaire et moléculaire. Ed. Québec Presses Université Laval, 1983;758p.
- De Vree P, Simon ME, van Dooren MF, Stoevelaar GH, Hilkmann JT, Rongen MA, et al.** Application of molecular cytogenetic techniques to clarify apparently balanced complex chromosomal rearrangements in two patients with an abnormal phenotype: case report. *Mol Cytogenet* 2009;13 (2): 15.
- Delabar JM, Aflalo-Rattenbac R and Créau N.** Developmental defects in trisomy 21 and mouse models. *Scientific World Journal* 2006;6:1945-64.
- Delabar JM, Theophile D, Rahmani Z, Chettouh Z, Blouin JL, et al.** Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21. *Eur J Hum Genet* 1993;1(2): 114-24.
- Delpont SD, Christianson AL, Van Den Berg HJS, Wolmarans L and Gericke GS.** Congenital anomalies in black South African liveborn neonates at an urban academic hospital. *South Afric Med J* 1995;85:11-15.
- Desai SS.** Down syndrome: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997; 84: 279-285.
- Devlin L, Morrison PJ.** Accuracy of the clinical diagnosis of the Down syndrome. *Ulster Med J* 2004;73:4-12.
- Dick PT.** Periodic health examination, 1996 update: 1. Prenatal screening for and diagnosis of Down syndrome. *CMAJ* 1996;154:465-79.
- Dierssen M, Herault Y, and Estivill X.** Aneuploidy: from a physiological mechanism of variance to Down syndrome. *Physiol Rev* 2009;89(3):887-920.
- Dolk H, Goyens S, Lechat MF.** Description of EUROCAT registries, 1979-90. Commission of the European Communities-Medicine Series 1991; EUR 13615.
- Dommergues M, Ayme S, Janiaud P, Seror V.** Diagnostic prénatal: pratiques et enjeux. INSERM, 2004;571p.
- Doubaj Y, Cherkaoui Jaouad I, Chafai Elalaoui S, Cherkaoui Dequaqi S, Sefiani A.** La recurrence de la trisomie 21 libre et homogène. Apropos de trois observations. *Médecine du Maghreb* 2010;175:29-34.
- Down JL.** Observations on an ethnic classification of idiots. *Lond Hosp Clin Lect Rep* 1866;3: 259-262
- Dutrillaux B, Lejeune J.** Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain. *CR Acad Sci Paris* 1971;272:2638-2640.
- Dzurova D, Pikhart H.** Down syndrome, paternal age and education: comparison of California and the Czech Republic. *BMC Public Health* 2005;5(69):1-10.

- Eberhard Y, Flore P, Eterradossi J, Foulon T, Gros Lambert P.** Influence conjuguée de conseils alimentaires et de l'activité physique d'endurance sur les lipoprotéines plasmatiques de jeunes sujets trisomiques 21. *Science & Sports* 1996;11(3):145-151.
- Egan JFX, Benn PA, Zelop CM, Bolnick A, Gianferrari E, and Borgida AF.** Down syndrome births in the United States from 1989 to 2001. *Am J Obstet Gynecol* 2004;19: 1044- 1048.
- Eggermann T, Schönherr N, Spengler S, Jäger S, Denecke B, Binder G, et al.** Identification of a 21q22 duplication in a Silver-Russell syndrome patient further narrows down the Down syndrome critical region. *Am J Med Genet A* 2010;152A:356-9.
- Elias S, Simpson JL.** Amniocentesis. In : Simpson JL, Elias S. Essentials of prenatal diagnosis. Ed. New York (NY): Churchill Livingstone,1993.
- Ellakhdhi FE, Naamane A.** Bilan hormonal thyroïdien : proposition d'une fiche technique et contribution aux recommandations pour l'interprétation des variations et pièges. *Les technologies de laboratoire* 2010;5(21):4-10.
- Esquirol JED.** Des maladies mentales considérées sous le rapport médical, hygiénique, et médico-légal (Tome 1 - Tome 2 - Tome 3), 1838.
- Fasce CF.** Serum Cholestertol determined colorimetrically with enzyme. *Clin Chem* 1982;18: 901.
- Favre R, Moutel G, Duchange N, et al.** What about informed consent in first-trimester ultrasound screening for Down syndrome? *Fetal Diagn Ther* 2008;23:173-84.
- Faye M, Hennequin M, Yam Aa, Ba I.** Evaluation de la santé oro-faciale et de l'accès aux soins chez des enfants sénégalais porteurs de la trisomie 21 : étude préliminaire. *Dakar Med* 2004;49(1):64-69.
- Fiegler H, Carr P, Douglas EJ, Burford DC, Hunt S, Scott CE, et al.** DNA microarrays for comparative genomic hybridization based on DOP-PCR amplification of BAC and PAC clones. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;36(4):361-74.
- Flint J, Knight S.** The use of telomere probes to investigate submicroscopic rearrangements associated with mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2003;13(3):310-6.
- Forem** (Fondation nationale pour la promotion de la santé et le développement de la recherche). Les dangers des mariages consanguins en Algérie. Une enquête réalisée dans 12 wilayas en 2007. Disponible en : <http://algerie.actudz.com/article 1510.html>.
- Fossati P, Prencipe L.** Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982;28:2077-2080.
- Fracarro M, Kaijser K, Lindsten J.** Chromosomal abnormalities in father and Mongol child. *Lancet* 1960;1:724-727.

- Freed KS, Kliever MA, Hertzberg BS, DeLong DM, Paulson EK, Nelson RC.** Pelvic CT morphometry in Down syndrome: implications for prenatal US evaluation-preliminary results. *Radiology* 2000;214(1):205-8.
- Freeman SB, Torfs CA, Romitti MH, et al.** Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Clin Genet* 2009;75:180-4.
- Frias S, Ramos S, Molina B, Del Castillo V, Mayén D.** Detection of mosaicism in lymphocytes of parents of free trisomy 21 offspring. *Mutat Res* 2002;520:25-37.
- Gardiner K, Fortna A, Betchel L and Davisson MT.** Mouse models of Down syndrome: how useful can they be? Comparison of the gene content of human chromosome 21 with orthologous mouse genomic regions. *Gene* 2003;318:137-147.
- Garduño-Zarazúa LZ, Alois LG, Kofman-Epstein S, Cervantes Peredo AB.** Prevalence of mosaicism for trisomy 21 and cytogenetic variant analysis in patients with clinical diagnosis of Down syndrome: a 24-year review (1986-2010) at the Servicio de Genética, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(1):29-34
- Girard-Orgeolet S, Choiset A.** Formes cytogénétiques et épidémiologie de la trisomie 21. *Cahier de formation Bioforma* 1999;15:13-18.
- Gosden C.** Cell culture. In: Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA. Prenatal screening and diagnosis, chap.7. Edinburgh : Ed. Churchill Livingstone,1992.
- Gouas L, Goumy C, Véronèse L, Tchirkov A, Vago P.** Gene dosage methods as diagnostic tools for the identification of chromosome abnormalities. *Pathologie Biologie* 2008; 56:345-353.
- Goumy C, Benier C, Giollant M, Bonnet-Dupeyron MN, Jaffray JY, Vago P.** Apport des techniques de CGH et CGH ARRAY en cytogénétique constitutionnelle pré et post-natale *Morphologie* Juin 2006;90(289):80.
- Goumy C, Bonnet-Dupeyron MN, Cherasse Y, Laurichesse H, Jaffray JY, Lacroute G, et al.** Chorionic villus sampling (CVS) and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) for a rapid first-trimester prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2004;24:249-256.
- Grant SF, Hakonarson H.** Microarray technology and applications in the arena of genome-wide association. *Clin Chem* 2008;54(7):1116-24.
- Gunn SR, Mohammed M, Reveles XT, Viskochil DH, Palumbos JC, Johnson-Pais TL, et al.** Molecular characterization of a patient with central nervous system dysmyelination and cryptic unbalanced translocation between chromosomes 4q and 18q. *Am J Med Genet A* 2003;120(1):127-35.

- Handel MA, Eppig JJ.** Sexual dimorphism in the regulation of mammalian meiosis. *Curr Top Dev Biol* 1998;37:333-358.
- Hassold T, Hunt P.** To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2001;2:280-91.
- Hassold T, Merrill M, Adkins K, et al.** Recombinaison and maternal age-dependent non-disjunction: Molecular studies of trisomy 16. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 867-74.
- Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, et al.** Chromosome 21 mapping and sequencing consortium. *Nature* 2000;405:311-319.
- Hayes H, et al.** Techniques de cytogénétique animale. Institut National de Recherche Agronomique (France). Ed. Qual 1998;260 p.
- Hennequin M, Faulks D, Veyrune JI and Faye M.** Le syndrome bucco-facial affectant les personnes porteuses d'une trisomie 21. *Inf Dent* 2000;26:1951-1964.
- Hirshfield AN.** Development of follicles in the mammalian ovary. *Int Rev Cytol* 1991;124: 43-101.
- Hulten M.** On the Origin of Down syndrome. *Journal of Medical Genetics* 2008;45:S32-S32.
- Hulten MA, Patel SD, Tankimanova M, Westgren M, Papadogiannakis N, Jonsson AM, Iwarsson E.** On the origin of trisomy21Down syndrome. *Mol Cytogenet* 2008;1:21-31.
- Huret JL, Leonard C, Savage JRK.** Chromosomes, anomalies chromosomiques. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol, May 2000. Disponible en: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Educ/PolyMecaFr.html>
- Irving C, Basu A, Richmond S, Burn J and Wren C.** Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2008;16:1336-1340.
- Jacobs PA, Baikie AG, Court Brown WM, Strong JA.** The somatic chromosomes in mongolism. *Lancet* 1959;1:710.
- Jean pierre M, Jonveaux P, Lacombe D, Leporrier N, Lyonnet S, Moraine C.** Génétique médicale: Formelle chromosomique, moléculaire, clinique. Collèges nationale des enseignants et praticiens de génétique médicale. France: Ed. Masson, 2004.
- Jenkins RR.** Free radical chemistry: relationship to exercise. *Sports Medicine* 1988;5:156-170.
- Jouannic JM, Rosenblatt J, Bénifla JL.** Amniocentèse: le revers de la médaille des tests génétiques. *Mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* 2010;12(1): 33-6.
- Kampa D, Cheng J, Kapranov P, Yamanaka M, Brubaker S, Cawley S, et al.** Novel rnas identified from an in-depth analysis of the transcriptome of human chromosomes 21 and 22. *Genome Res* 2004;14(3):331-42.

- Kaplan LA.** Glucose. In: Clinical Chemistry. Ed. Kaplan A, *et al.* The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984;1032-1036.
- Kapranov P, Cawley SE, Drenkow J, Bekiranov S, Strausberg RL, Fodor SP and Gingeras TR.** Large-scale transcriptional activity in chromosomes 21 and 22. *Science* 2002; 296(5569):916-9.
- Kava MP, Tullu MS, Muranjan MN, and Girisha KM.** Down syndrome: Clinical profile from India. *Arch Med Res* 2004;35:31-35.
- Keren B, Schluth-Bolard C, Egea G, Sanlaville D.** Nouvelles méthodes d'analyse globale du génome humain. *Archives de pédiatrie* 2010;17:1605-1608.
- Ki A, Rauen KA, Black LD, Kostiner DR, Sandberg PL, Pinkel D, et al.** Ring 21 chromosome and a satellited 1p in the same patient: novel origin for an ectopic NOR. *Am J Med Genet A* 2003;120(3):365-9.
- Koolen DA, Sharp AJ, Hurst JA, et al.** Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *J Med Genet* 2008;45:710-20.
- Korenberg JR, Chen XN, Schipper R, Sun Z, Gonsky R, et al.** Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91(11): 4997-5001.
- Kovaleva NV, Tahmasebi-Hesari M.** Detection of gonadal mosaicism in parents of children with Down syndrome. *Tsitol Genet* 2007 Sep-Oct;41(5):36-42.
- Kromberg JGR, Christianson AL, Duthie-Nurse G and Kins T.** Down syndrome in the black population. *S Afric Med J* 1992;81:337.
- Lamb NE, Feingold E, Savage A, et al.** Characterization of susceptible chiasma configurations that increase the risk for maternal nondisjunction of chromosome 21. *Hum Mol Genet* 1997;6:1391-9.
- Lamb NE, Freeman SB, Savage-Austin A, et al.** Susceptible chiasmate configurations of chromosome 21 predispose to non-disjunction in both maternal meiosis I and meiosis II. *Nat Genet* 1996;14:400-5.
- Lamoril J, Ameziane N, Deybach JC, Bouizegarène P, Bogard M.** Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* Déc 2008; 23(6):331-352.
- Lampret JC and Christianson A.** Reproductive choices made by South African mothers who have a child with Down syndrome. *S Afr Med J* 2007;97:515-516.
- Lamzouri A, Natiq A, Tajir M, Sendid M, Sefiani A.** Le diagnostic anténatal de la trisomie 21 par l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH): à propos des premiers tests réalisés au Maroc. *Pan African Medical Journal* 2012;13:38

- Langer B et Mitanchez.** Diagnostic anténatal : comportement médical face aux incertitudes diagnostiques et pronostiques. *Rev Méd Périnat* 2013;5:133 DOI 10.1007/s12611-013-0253-5
- Latifi M, Khadnaoui A, Soulaymani A et Mokhtari A.** Système de reproduction dans une population humaine isolée du Moyen Atlas du Maroc population de Fritissa. *Antropo* 2004;7:73-78.
- Lejeune J, Gautier M, Turpin R.** Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *CR Hebd Seances Acad Sci* 1959a;248:1721-1722.
- Lejeune J, Turpin R, Gautier M.** Le mongolisme, maladie chromosomique. *Bull Acad Natl Med* 1959b;143:256-265.
- Lejeune J.** Investigations biochimiques et trisomie 21. *Annales de Génétique* 1979;22(2):67-75.
- Lespinasse J et Nadeau G.** Apport de la génétique chromosomique moléculaire au diagnostic prénatal et périnatal des anomalies chromosomiques et des maladies géniques. *La Presse Médicale* october 2005;34(17):1257-1263.
- Loane M , Morris JK , Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, et al.** Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *European Journal of Human Genetics* 2013;21:27-33.
- Lubin MB, Elashoff JD, Wang SJ, Rotter JI, Toyoda H.** Precise gene dosage determination by polymerase chain reaction: theory, methodology, and statistical approach. *Mol Cell Probes* 1991;5(4):307-17.
- Lucito R, Healy J, Alexander J, Reiner A, Esposito D, Chi M, et al.** Representational oligonucleotide microarray analysis: a high-resolution method to detect genome copy number variation. *Genome Res* 2003;13(10):2291-305.
- Lyle R, Béna F, Gagos S, Gehrig C, Lopez G, Schinzel A, Lespinasse J, et al.** Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *European Journal of Human Genetics* 2009;17:454-466.
- Lynn A, Kashuk C, Petersen MB, et al.** Patterns of meiotic recombination on the long arm of human chromosome 21. *Genome Res* 2000;10(9):1319-1332.
- Madan V, Williams J, Lear JT.** Dermatological manifestations of Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:623-9.
- Malan V, Romana S.** Diagnostic des anomalies chromosomiques par CGH array en pathologie constitutionnelle : la fin du caryotype en première intention. *Archives de Pédiatrie* avril 2012;19(4):437-442.

- Mansfield ES.** Diagnosis of Down syndrome and other aneuploidies using quantitative polymerase chain reaction and small tandem repeat polymorphisms. *Hum Mol Genet* 1993;2(1):43-50.
- Martinez-Frias ML.** Consanguineous marriages among parents of patients with Down syndrome. *Clin Genet* 1993;44:221-222.
- Mégarbané A, Ravel A, Mircher C, Sturtz F, Grattau Y, Rethore MO, Delabar JM, Mobley WC.** The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: The past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genet Med* 2009;11(9):611-616.
- Melville CA, Cooper SA, McGrother CW, Thorp CF, Collacott R.** Obesity in adults with Down syndrome: a case-control study. *J Intellect Disabil Res* 2005;49(2):125-133.
- Modell B, Darr A.** Genetic counselling and customary consanguineous marriage. *Nat Rev Genet* 2002;3:225-9.
- Mokhtar MM, Abdel-Fattah M.** Major birth defects among infants with Down syndrome in Alexandria, Egypt (1995-2000): trends and risk factors. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2001;7(3):441-451.
- Montoya JC, Soto J, Satizábal JM, Sánchez A, García F.** Genomic study of the critical region of chromosome 21 associated to Down syndrome. *Colomb Med* 2011;42: 26-38.
- Morichon-Delvallez N.** Cytogénétique prénatale. EMC gynécologie/Obstétrique 2006;5-031-A-15.
- Morris C R, Haigh S, Cuthbert G, Crosier M, Harding F and Wolstenholme J.** Origin of trisomy: no evidence to support the ovarian mosaicism theory. *Prenatal Diagnosis* 2012; 32(7): 668-673.
- Morris JK, Wald NJ, Watt HC.** Foetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999;19:142-145.
- Mou X, Wu Y, Cao H, Meng Q, Wang Q, Sun C, Hu S, Ma Y and Zhang H.** Generation of disease-specific induced pluripotent stem cells from patients with different karyo-types of Down syndrome. *Stem Cell Research & Therapy* 2012;3:14.
- Murray RL.** Creatinine. In Kaplan LA and Pesce AJ. Analysis and correlation. Ed. Clin Chem The CV Mosby Company St Louis. Toronto. Princeton 1984;1247-1253.
- Næss KAB, Lyster SAH, Hulme C, Melby-Lervåg M.** Language and verbal shortterm memory skills in children with Down syndrome: A meta-analytic review. *Research in developmental disabilities* 2011;32:2225-2234.
- Nazer J, Antolini M, Juarez ME, Cifuentes L, Hubner ME, Pardo A, Castillo S.** Prevalence of chromosomal aberrations at birth in the Clinical Hospital of Universidad de Chile, 1990-2001. *Rev Med Chil* 2003;131(6):651-8.

- Nicolaïdes KH, Spencer K, Avgidou K, Fiaola S, Falcon O.** Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221-6.
- Novelli A, Ceccarini C, Bernardini L, Zuccarello D, Caputo V, Digilio MC, et al.** High frequency of subtelomeric rearrangements in a cohort of 92 patients with severe mental retardation and dysmorphism. *Clin Genet* 2004;66(1):30-8.
- Ojeda BME, Moreno SR.** High prevalence of Down syndrome in the Rancagua Hospital in central Chile. *Rev Med Chile* 2005; 133:935-242.
- Oktem O and Oktay K.** The ovary: anatomy and function throughout human life. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1127:1-9.
- Olson LE, Roper RJ, et al.** Trisomy for the Down syndrome 'critical region' is necessary but not sufficient for brain phenotypes of trisomic mice. *Hum Mol Genet* 2007;16(7):774-82.
- Oredugba FA.** Oral health condition and treatment needs of a group of Nigerian individuals with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract* 2007;12:72-77.
- Parscau L.** Trisomie 21. *Rev Prat* 2001 ;51:545-549.
- Pasternak JJ.** Génétique moléculaire humaine : une introduction aux mécanismes des maladies héréditaires. Ed. De Boeck 2003;522p.
- Pellestor F.** Âge maternel et anomalies chromosomiques dans les ovocytes humains. *Medecine /Sciences* 2004;20:691-6.
- Penrose L.** The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet* 1933;27: 219-24.
- Pilcher ES.** Dental care for the patient with Down's syndrome. *Down Syndrome Res Pract* 1998; 5:111-116.
- Pinkel D, Segraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, et al.** High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet* 1998;20(2):207-11.
- Popp S, Schulze B, Granzow M, Keller M, Holtgreve-Grez H, Schoell B, et al.** Study of 30 patients with unexplained developmental delay and dysmorphic features or congenital abnormalities using conventional cytogenetics and multiplex FISH telomere (M-TEL) integrity assay. *Hum Genet* 2002;111(1):31-9.
- Prioux F, Mazuy M.** L'évolution démographique récente en France: dix ans pour le pacs, plus d'un million de contractants. *Population* 2009;64(3):445-494.

- Rachidi M, Lopes C.** Mental retardation and associated neurological dysfunctions in Down syndrome : A consequence of dysregulation in critical chromosome 21 genes and associated molecular pathways. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:168-182.
- Rahmani Z, Blouin JL, Creau-Goldberg N, Watkins PC, Mattei JF, Poissonnier M, et al.** Down's syndrome critical region around D21S55 on proximal 21q22.3. *Am J Med Genetics* 1990;7(Suppl)98-103.
- Ramirez NJ, Belalcazar HM, Yunis JJ, Quintero LN, Arboleda GH, and Arboleda H.** Parental origin, non-disjunction, and recombination of the extra chromosome 21 in Down syndrome: a study in a sample of the Colombian population. *Biomedica* 2007; 27:141-148.
- Ratbi I, Ouldin K, Cherkaoui Deqaqi S, Natiq A, Sefiani A.** Double trisomie en mosaïque 47, XY, +21/48, XXY, +21. A propos d'un cas et revue de la littérature. *Médecine du Maghreb* Sep 2006;139:51-53.
- Read A et Donnai D.** Génétique médicale: De la biologie à la pratique clinique. Bruxelles : Ed. De Boeck, 2008;488p.
- Reeves RH, Baxter LL, Richtsmeier JT.** Too much of a good thing: mechanisms of gene action in Down syndrome. *Trends Genet* 2001;17:83-8.
- Ried T, Landes G, Dackowski W, Klinger K, Ward DC.** Multicolor fluorescence *in situ* hybridization for the simultaneous detection of probe sets for chromosomes 13, 18, 21, X and Y in uncultured amniotic fluid cells. *Hum Mol Genet* 1992;1:307-13.
- Roberts DF, Roberts MJ, Johnston AW.** Genetic epidemiology of Down's syndrome in Shetland. *Hum Genet* 1991;87:57-60.
- Roizen NJ and Patterson D.** Down's syndrome. *Lancet* 2003;361(9365):1281-1289.
- Romana SP, Gosset P, Elghezal H, Le Lorc'h M, Ozilou C, Lapierre JM, Sanlaville D, et al.,** Apport de la cytogénétique moléculaire au diagnostic pré et postnatal des anomalies chromosomiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30 (suppl 1) :75-79.
- Ronan A, Fagan K, Christie L, Conroy J, Nowak NJ, Turner G.** Familial 4.3Mb duplication of 21q22 sheds new light on the Down syndrome critical region. *J Med Genet* 2007; 44:448-51.
- Rondal JA.** La réhabilitation des personnes porteuses d'une trisomie 21. Suivi médical, neuropsychologie, pharmacothérapie et thérapie génétique. Paris : Ed. l'harmattan, 2013 ISBN :978-2-343-01334-3.
- Rondal JA.** La trisomie 21, Perspective historique sur son diagnostic et sa compréhension. Belgique : Ed. Mardaga, 2010.
- Roubertoux PL and Kerdelhué B.** Trisomy 21: from chromosomes to mental retardation. *Behav Genet* 2006;36(3):346-54.

- Roux F.** Evaluation du facteur de risque de trisomie 21 fœtale par des marqueurs sériques maternels. *Revue de l'ACOMEN* 1998; 4(3):238-245.
- Sandberg AA.** Before 1956: some historical background to the study of the chromosomes in human cancer and leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1979;1:87-94.
- Sandberg AA.** The chromosomes in human cancer and leukemia. New York: Ed. Elsevier, 1990.
- Savage AR, Petersen MB, Pettay D, et al.** Elucidating the mechanisms of paternal non-disjunction of chromosome 21 in humans. *Hum Mol Genet* 1998;7:1221-7.
- Schieve LA, Boulet SL, Boyle C, Rasmussen SA, Schendel D.** Health of children 3 to 17 years of age with Down syndrome in the 1997–2005 National Health Interview Survey. *Pediatrics* 2009;123(2):253-260.
- Schoumans J, Anderlid BM, Blennow E, Teh BT, Nordenskjold M.** The performance of CGH array for the detection of cryptic constitutional chromosome imbalances. *J Med Genet* 2004;41(3):198-202.
- Schwartz D.** Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. Paris: 3eme Ed. Flammarion medecine-Sciences,1992.
- Seabright M.** A rapid banding technique for human chromosomes. *The Lancet* 1971;11:971-972.
- Seguin E.** Traitement moral, hygiène et éducation des idiots. Paris: Ed. J. B. Balliere, 1846.
- Shaffer LG, Bui TH.** Molecular cytogenetic and rapid aneuploidy detection methods in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;145C:87-98.
- Shaffer LG, Theisen A, Bejjani BA, Ballif BC, Aylsworth AS, Lim C, et al.** The discovery of microdeletion syndromes in the post-genomic era: Review of the methodology and characterization of a new 1q41q42 microdeletion syndrome. *Genet Med* 2007; 9:607-616.
- Shaffer LG, Tommerup N.** ISCN (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature). In: Karger S. Ed. Basel, 2005.
- Shaw MW, Gershowitz H.** A search for autosomal linkage in a trisomic population: Blood group frequencies in Mongols. *Am J Hum Genet* 1962 December;14(4):317-334.
- Sherman SL, Takaesu N, Freeman SB, et al.** Trisomy 21: Association between reduced recombination and non-disjunction. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 608-20.
- Sheth F, Rao S, Desai M, Vin J, Sheth J.** Cytogenetic analysis of Down syndrome in Gujarat. *Indian Pediatr* 2007;44:774-777.

- Shield JP, Wadsworth EJ, Hassold TJ, Judis LA, Jacobs PA.** Is disomic homozygosity at the APECED locus the cause of increased autoimmunity in Down's syndrome?. *Arch Dis Child* 1999;81(2):147-150.
- Shojai R, Boubli L, D'ercole C.** Les fondements du pronostic en médecine prénatale: exemple de la trisomie 21. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:514-519.
- Simon-Bouy B, Royère D, Levy P.** Mise en place du dépistage combiné au premier trimestre de la grossesse. Dépistage de la trisomie 21. *La revue du praticien* 2012;62:1340-1344.
- Sinet PM, Theophile D, Rahmani Z, Chettouh J, Blouin JL, Prieur M, et al.** Mapping of the Down syndrome phenotype on chromosome 21 at the molecular level. *Biomed & Pharmacother* 1994;48:247-252.
- Smeets DF.** Historical prospective of human cytogenetics: from microscope to microarray. *Clin Biochem* 2004;37(6):439-446.
- Snijders AM, Nowak N, Segraves R, Blackwood S, Brown N, Conroy J, et al.** Assembly of microarrays for genome-wide measurement of DNA copy number. *Nat Genet* 2001; 29(3): 263-4.
- Speicher MR, Carter NP.** The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. *Nat Rev Genet* 2005;6:782-92.
- Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaïdes KH.** A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231-7.
- Sperling K, Neitzel H, and Scherb H.** Evidence for an Increase in Trisomy 21 (Down Syndrome) in Europe after the Chernobyl Reactor Accident. *Genetic Epidemiology* 2012; 36(1): 48-55.
- Stankiewicz P, Beudet AL.** Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17(3):182-92.
- Staples AJ, Sutherland GR, Haan EA, Clisby S.** Epidemiology of Down syndrome in South Australia, 1960-89. *Am J Hum Genet* 1991;49:1014-1024.
- Stephen E, Dickson J, Kindley AD, et al.** Surveillance of vision and ocular disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:513-5.
- Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP.** Study of down syndrome in 238,942 consecutive births. *Annales de génétique* 1998;41(1):44-51.
- Sultan C, Priolet G, Beuzard Y, Rosa R, Josso F.** Techniques en hématologie. Les examens de laboratoires. Paris : Ed. Flammarion-Médecine-Sciences,1978;257p.

- Tabacco A, Meiattini F, Moda E and Tarli P.** Simplified enzymatic/colorimetric serum urea nitrogen determination. *Clinical Chemistry* 1979;25:336-337.
- Talbi J, Khamaoui AE, Soulaymani AEM, Chafil AEA.** Etude de la consanguinité dans la population marocaine. Impact sur le profil de la santé. *Antropo* 2007;15:1-11.
- Temtamy SA, Abdel Meguid N, Mazen I, Ismail SR, Kassem NS and Bassiuonia A.** A genetic epidemiological study of mal formations at birth in Egypt. *Eastern Mediterranean Health journal* 1998;4:252-259.
- Tepperberg J, Pettenati MJ, Rao PN, Lese CM, Rita D, Wyandt H, et al.** Prenatal diagnosis using interphase fluorescence *in situ* hybridization (FISH): 2-year multicenter retrospective study and review of the literature. *Prenat Diagn* 2001;21(4):293-301.
- Terret ME, Wassmann K.** Le point faible méiotique : la première division. *Med Sci (Paris)* 2008;24:197-203.
- Thompson MW, McInnes RR, Willard H.** Génétique médicale, médecine-sciences. Paris: Flammarion, 1995.
- Tjio JH et Levan A.** The chromosome number of man. *Hereditas* 1956;42:1-6.
- Tournaire M.** Le bonheur d'être mère, la grossesse après 35 ans. Ed. Odile Jacob 2005;297p. ISBN:2-7381-0811-3.
- Traore M, Toure A, Keita MM, Traore MS.** Etude cytogénétique chez 13 enfants présentant une polymalformation à Bamako. *Médecine d'Afrique Noire* 1997;44(10):514-516.
- Trask BJ.** Human cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting. *Nat Rev Genet* 2002;3:769-78.
- Trinder P.** Enzymatic method of glucose estimation. *Ann Clin Biochem* 1969;6:24-33.
- Turleau C, Vekemans M.** Nouvelles données en génétique chromosomique. *Med /Sci* 2005; 21:940-6.
- Turleau C, Vekemans M.** Trisomie 21:50 ans entre médecine et science. *Med/Sci* 2010;26 : 267-72.
- Turpin R, Lejeune J.** Les Chromosomes Humains. Paris: Ed. Gauthier-Villars, 1965.
- Unachak K, Tanpaiboon P, Yupada Pongprot Y, et al.** Thyroid functions in children with Down's syndrome. *J Med Assoc Thai* 2008;91:56-61.
- Van Buggenhout G, Melotte C, Dutta B, Froyen G, Van Hummelen P, Marynen et al.** Mild Wolf-Hirschhorn syndrome: micro-array CGH analysis of atypical 4p16.3 deletions enables refinement of the genotype-phenotype map. *J Med Genet* 2004;41(9):691-8.

- Van Wouwe JP, Siderius EJ, Borstlap R, et al.** Optimal medical care for children with Down syndrome and their parents. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1617-21.
- Vekemans M.** Âge maternel et autres facteurs de risque de la trisomie 21. *Ann Biol Clin* 2003;61:497-8.
- Veltman JA, Schoenmakers EF, Eussen BH, Janssen I, Merx G, van Cleef B, et al.** High-throughput analysis of subtelomeric chromosome rearrangements by use of array-based comparative genomic hybridization. *Am J Hum Genet* 2002;70(5):1269-76.
- Venter PA, Christianson AL, Hutamo CM, Makhura MP and Gericke GS.** Congenital anomalies in rural black South African neonates a silent epidemic. *South Afric Med J* 1995 ; 85:15-20.
- Verloes A.** Problèmes posés par les maladies génétiques. 3ème partie à propos d'une maladie chromosomique : la trisomie 21. *Rev Prat* 2004;54:1363-1369.
- Vicari S.** Motor development and neuropsychological patterns in persons with Down syndrome. *Behav Genet* 2006;36(3):355-64.
- Vlaeminck-Guillem V.** Structure et physiologie thyroïdiennes. EMC Endocrinologie-Nutrition 2003,10-002-B-10.
- Vundinti BR and Ghosh K.** Incidence of Down syndrome: hypotheses and reality. *Indian J Hum Genet* 2011;17:117-119.
- Waldeyer W.** Über Karyokinese und ihre Beziehung zu den Befruchtungsvorgängen. *Arch Mikr Anat* 1888;32:1-122.
- Wang YF, Lin L, Chen ZY.** Cytogenetic study of Down syndrome cases in southern Hainan Province and report of a rare case of abnormal karyotype. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2010;30:2592-2595.
- Warburton D.** Biological aging and the etiology of aneuploidy. *Cytogenet Genome Res* 2005; 111:266-72.
- Warburton D.** De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Genet* 1991;49:995-1013.
- Ward BE, Gersen SL, Carelli MP, et al.** Rapid prenatal diagnosis of chromosomal aneuploidies by fluorescence *in situ* hybridization: clinical experience with 4500 specimens. *Am J Hum Genet* 1993; 52:854-6.
- Warren AC, Chakravarti A, Wong C, et al.** Evidence for reduced recombination on the non-disjoined chromosomes 21 in Down syndrome. *Science* 1987;237:652-4.
- Weijerman ME, Peter de Winter J.** Clinical practicen, the care of children with Down syndrome. *European Journal of Pediatrics* 2010;169:1445-1452.

- Weijerman ME, van Furth AM, Mooren MD, et al.** Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2010. doi:10.1007/s00431-010-1200-0.
- Weingertner AS, Trieu NT, Kohler M, Viville B, Levy G, Montaya Y, Kutnahorsky R, et al.** Dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre : à propos de cinq ans d'expérience prospective multicentrique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction* 2010;39:353-361.
- Weir DM.** Elecsys 2010 Operators Manual. Ed. Roche Diagnostics, 2005.
- Wolstenholme J, Angell RR.** Maternal age and trisomy- a unifying mechanism of formation. *Chromosoma* 2000;109:435-8.
- World Health Organization.** Obesity, preventing and managing the global epidemic: report of WHO consultation on obesity. Geneva: WHO, 1998.
- Wouters J, Weijerman ME, van Furth AM, et al.** Prospective HLA, EMA, and TGA testing celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatrics* 2009;154:239-42.
- Yang Q, Sherman SL, Hassold TJ, et al.** Risk factors for trisomy 21: maternal cigarette smoking and oral contraceptive use in a population-based case-control study. *Genet Med* 1999;1:80-8.
- Zaoui S, Emonte B.** Fréquence et structure des mariages consanguins dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). *Cahier d'études et de recherches francophones/santé* Juillet-Sept 2002;12(3):289-95.
- Zwaan MC, Reinhardt DR, Hizler J, Vyas P.** Acute leukemias in children with Down syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2008;55:53-70.

# ***Annexes***

---

# ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE

## Fiche d'enquête

Code : .....

Date : .....

Nom et Prénom : .....

Médecin responsable : .....

### 2.1 Caractéristiques sociodémographiques et cliniques de l'enfant

Age (ans): .....

Sexe : 1. Masculin 2. Féminin

Poids (Kg) : .....

Taille (m) : .....

Activité physique : 1. Oui 2. Non

Groupe sanguin : .....

Pathologies associés : .....

Evaluation du retard mental :

1. Retard mental modéré

2. Retard mental sévère

Signes physiques : visage, mains, pieds, yeux, etc...

### 2.2 Actes familiaux

#### 2.2.1 Arbre généalogique : Eléments à préciser sur l'arbre ;

Sexe, date de naissance +/- décès de tous les membres, y compris des frères et sœurs des parents et leurs enfants.

Les maladies affectant les parents ou la fratrie (trisomie 21, autres pathologies).

Rechercher une consanguinité éventuelle (chez les parents, grands parents, autres membres de la famille).

#### 2.2.2 Environnement familial :

Lieu de vie de l'enfant (domicile) : .....

Origine géographique : .....

Niveau socioéconomique :

1. Faible

2. Moyen

3. Elevé

Année de mariage parentale : .....

Age paternel (ans) : .....

**2.2.3 Antécédent personnel (mère) :**

Age maternel (ans) au moment de la grossesse:.....

Nombre de fausses couches si elles sont présentes :.....

Prise des contraceptifs oraux au cours de la grossesse :.....

Tabagisme : 1. Oui 2. Non

Pathologie maternelle (diabète, HTA, etc...) :.....

Menace d'accouchement prématuré :.....

Réalisation d'un dépistage prénatal : 1. Oui 2. Non

Si oui par quel technique ?:

1. Echographie du 1<sup>er</sup> trimestre

2. Echographie du 2<sup>ème</sup> trimestre

3. Marqueurs sériques

Réalisation d'un diagnostic prénatal : 1. Oui 2. Non

**2.3 Analyse cytogénétique (caryotype):**

Anomalie numérique :.....

Anomalie structurale :.....

• **Consentement de l'un des parents ou du tuteur pour les enfants**

Je déclare avoir été informé (e), oralement et par écrit, des objectifs et du déroulement de l'étude sur la trisomie 21, et j'autorise l'utilisation de ces informations dans cette fiche d'enquête au profil de cette étude.

**Lieu, date**

**Signature de l'un des parents ou du tuteur de l'enfant**

# ANNEXE 2 :

## DÉTERMINATION DES GROUPES SANGUINS ABO/RH

### 4.1 Détermination des groupes sanguins ABO : Technique sur plaque d'opaline (ou sur lame) à Température ambiante

- Préparer une suspension de 5 à 10% des hématies à tester soit un sérum physiologique (NaCl 0.9%) soit leur propre plasma ou sérum.
- Utiliser la gamme ABO prête à l'emploi

#### *Epreuve globulaire de Beth Vencent*

- Déposer 3 gouttes de sang l'une à coté l'autre sur la lame ;
- sur chaque goutte ajouter une goutte de sérum test: anti-A, anti-B anti-AB (réactifs anticorps) ;
- mélanger sérum et globules rouges à l'aide d'un agitateur stérilisé de verre de façon à réaliser un cercle de 2 cm environ ;
- Déposer la lame sur la plaque chauffante (30 à 40°C), agiter doucement et lire après 3 min.

#### *Epreuve plasmatique de Simonin*

- Déposer 4 gouttes de sang l'une à coté de l'autre sur la lame ;
- Ajouter 1 goutte de globules rouges tests (réactifs hématies tests), les hématies O servent de témoin parce qu'elles ne sont jamais agglutinées ;
- Mélanger sérum et globules rouges à l'aide d'un agitateur stérilisé de verre de façon à réaliser un cercle de 2 cm environ ;
- Déposer la lame sur la plaque chauffante (30 à 40°C) agité doucement et lire après 3 min ;
- Lecture: Noter l'absence ou la présence d'agglutination et leur intensité pour déterminer le groupe sanguin.

### 4.2 Détermination de facteur rhésus standard : Technique sur plaque chauffante

- Préparer une suspension concentrée (30-50%) des globules rouges à tester dans le sérum ou le plasma du sang à étudier ;

- Déposer une goutte de réactif sur la plaque préalablement chauffée (40-50°C) d'un rhesuscope ;
- Déposer une goutte de suspension globulaire concentrée, mélanger le tout de façon à réaliser un cercle d'environ 2 cm de diamètre ;
- Agiter doucement la plaque pendant 2 à 3 min ;
- Lire les réactions à 3 minutes.

# ANNEXE 3 :

## TECHNIQUES DU CARYOTYPE SUR SANG TOTAL

### 1.1 Matériel

- Incubateur pour culture cellulaire (étuve) avec une pression CO<sub>2</sub> modulable
- Hotte à flux laminaire vertical
- Centrifugeuse à grande vitesse
- Bain marie thermostaté à 100°C
- Réfrigérateur à 4°C
- Un congélateur à -20°C
- Microscope optique
- Un agitateur
- Balance électrique
- Vortex

### 1.2 Instruments

- Tubes coniques en plastique jetable (Falcon)
- Flasks (tube de culture cellulaire en plastique jetable)
- Tubes à vis en verre
- Pipettes
- Micropipettes (10µl, 50µl, 1000µl)
- Pipettes Pasteur
- Bacs en verre
- Porte lames
- Cuve de coloration
- Bécher
- Lames non hydrophobes

### 1.3 Réactifs

- Milieu de culture RPMI-1640 (80 ml) (c'est un milieu liquide, avec le bicarbonate de sodium, sans la L-glutamine. Il est stérile-filtré et l'endotoxine est testé, la culture cellulaire est ainsi testée).
- Sérum de veau fœtal (SVF) (20 ml)
- Streptomycine (antifongique) (100 µl)
- Pénicilline (antibiotique) (100 µl)
- L-Glutamine à 200 mM (400 µl)
- Héparine de lithium (16 µl)
- Phytohématoagglutinine (PHA-C) à 5ng/ml (50 µl)
- Colcémide à 10 mg/l (100 µl)
- Kcl (Chlorure de potassium) à 0.075M (30 ml)
- Ethanol (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH) à 100%
- Acide acétique (CH<sub>3</sub>-COOH) à 99-100%
- Acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) à 35%
- Solution de Giemsa (50 ml)
- Phosphate de sodium anhydre (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) (poudre)
- Milieu EBS (Earl Balanced Salt)
- Milieu PBS (Phosphate Buffer Salt)
- Solution de la trypsine à 0.25 %
- Huile à immersion
- Eau distillée



Milieu de culture RPMI-1640

### 1.4 Préparation des solutions

- Pour préparer une solution de 30 ml de Kcl à 0.075M, il faut :
  - 1.5 ml de Kcl 0.75M
  - 28.5 ml de l'eau distillée
- Pour préparer une solution de fixation ou solution de Carnoy I, il faut :
  - 3 volumes d'éthanol (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH) à 100%
  - 1 volume d'acide acétique (CH<sub>3</sub>-COOH) à 99-100%
- Pour diluer la solution de dénaturation (EBS) (Earl Balanced Salt) à 1/10, il faut :
  - 1 ml de solution Earl
  - 9 ml de l'eau distillée

- Pour préparer 50 ml de solution de Giemsa, il faut :
  - 2.5 ml de la solution de Giemsa Merk (Ref :1.09204.0500)
  - 2.5 ml de la solution tampon phosphate à pH 6.7
  - 45 ml d'eau distillée
- Milieu PBS est constitué de :
  - Nacl : 8000mg/l
  - Kcl : 200 mg/l
  - Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 2H<sub>2</sub>O: 1440 mg/l
  - KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 200 mg/l

### 1.5 Précautions à prendre

- Les échantillons, les cultures, les milieux et les réactifs doivent être manipulés stérilement.
- Le port des gants est obligatoire pendant les manipulations.
- **Colcéamide** : Très toxique par inhalation et ingestion. Protection respiratoire, des yeux et de la peau est obligatoire lors de la manipulation. Travailler sous la hotte.
- **Ethanol** : Inflammable et toxique. Eviter l'inhalation des vapeurs. Travailler sous la hotte.

# ANNEXE 4 :

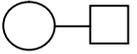
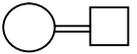
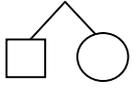
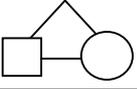
## RISQUE DE TRISOMIE 21 PAR ANNÉE D'ÂGE MATERNEL

**Tableau :** Risque de trisomie 21 par année d'âge maternel, à la naissance et au deuxième trimestre de la grossesse (le risque à la naissance est de 18 % inférieur en raison des morts fœtales tardives) (Aymé, 1996).

Âge maternel	Risque à la naissance	Risque au 2 <sup>ème</sup> trimestre
15	1/1587	1/1301
16	1/1562	1/1280
17	1/1562	1/1280
18	1/1562	1/1280
19	1/1538	1/1261
20	1/1538	1/1261
21	1/1515	1/1242
22	1/1492	1/1223
23	1/1449	1/1188
24	1/1408	1/1154
25	1/1351	1/1107
26	1/1282	1/1051
27	1/1204	1/987
28	1/1123	1/920
29	1/1020	1/836
30	1/909	1/745
31	1/793	1/650
32	1/680	1/557
33	1/571	1/468
34	1/471	1/386
35	1/381	1/312
36	1/304	1/249
37	1/240	1/197
38	1/187	1/153
39	1/145	1/119
40	1/111	1/91
41	1/85	1/70
42	1/64	1/52
43	1/49	1/40
44	1/37	1/30
45	1/28	1/23
46	1/21	1/17
47	1/16	1/13
48	1/12	1/10
49	1/9	1/7
50	1/7	1/6

# ANNEXE 5:

## LÉGENDE DE L'ARBRE GÉNÉALOGIQUE

	Sexe masculin
	Sexe féminin
	Sexe non spécifié
	Sujet de sexe masculin exprimant le caractère étudié
	Sujet de sexe féminin exprimant le caractère étudié
	Fausse couche
	Mâle atteint d'un syndrome différent
 	Sujets décédés
	Mariage ou union
	Mariage consanguin
	Jumeaux hétérozygote
	Jumeaux monozygotes

# ANNEXE 6 : GLOSSAIRE

**Aberration chromosomique:** les aberrations chromosomiques sont des anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes.

**Allèles :** versions alternatives d'un même gène différent par leur séquence nucléotidique. Par extension désignent les variantes de l'ADN non codant en un locus.

**Autosome :** un autosome est un chromosome autre qu'un chromosome sexuel (X ou Y).

**Cartographie :** c'est la détermination de la position d'un locus sur un chromosome.

**Caryotype haploïde :** caryotype comprenant un seul exemplaire de chaque chromosome.

**Cas :** personne ayant la maladie ou le problème de santé que l'on cherche à étudier.

**Chiasma :** endroits où les chromatides restent en contact alors qu'elles sont séparées ailleurs et où les crossing-over ont lieu.

**Clarté nucale :** c'est l'espace anéchogène situé entre la peau de la nuque fœtale et l'aponévrose recouvrant le rachis cervical. La clarté nucale est mesurée au 1er trimestre de la grossesse entre, soit une longueur crânio-caudale de 45 à 84 mm.

**Conseil génétique :** le conseil génétique a pour but d'évaluer le risque de survenue ou de récurrence d'une maladie ou d'une malformation dans la descendance d'un couple et de proposer à celui-ci les différentes solutions de prévention.

**Dépistage :** consiste en la recherche d'une ou de plusieurs maladies ou d'anomalies dites "à risques" chez les individus d'une population donnée. Ces investigations sont suivies ou non de consultations médicales, d'examens cliniques et de traitements.

**Facteur de risque :** variable associée statistiquement à la survenue d'une maladie ou d'un phénomène de santé.

**Faux positifs :** ensemble de cas qui ne sont pas atteints, mais qu'on considère à risque élevé lors du dépistage. Le taux de faux positifs est le complément de la spécificité du test ( $1 - \text{spécificité}$ ).

**Gamète :** un gamète est un spermatozoïde ou un ovule.

**Gène :** un gène est une séquence d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui spécifie la synthèse d'une chaîne de polypeptides ou d'un acide ribonucléique (ARN) fonctionnel. On peut également définir un gène comme une unité d'information génétique.

**Génome :** ensemble des informations génétiques constituant le patrimoine génétique de l'espèce. Inclut la totalité des séquences nucléotidiques codantes et non codantes, géniques et inter géniques, uniques ou répétées.

**Génotype** : l'ensemble des gènes responsables d'un phénotype donné est appelé génotype. Un génotype est l'association de deux allèles. La correspondance entre le génotype (ensemble des gènes) et le phénotype (ensemble des caractères apparents) dépendent de la pénétrance des gènes et de l'environnement.

**Gonosome** : un gonosome est un chromosome sexuel X ou Y.

**Hétérozygote** : se dit, pour un individu diploïde, du fait de posséder deux copies différentes du même gène. Les deux allèles n'ont pas la même action sur le même caractère : (AA).

**Homozygote** : se dit, pour un individu diploïde, du fait de posséder deux copies identiques du même gène. Deux allèles identiques : (AA), (aa).

**Incidence** : nombre de nouveaux cas observés durant une période donnée, rapporté au nombre de sujets à risque pendant cette période.

**Locus** : terme exclusivement topographique. Emplacement d'un segment de l'ADN sur un chromosome défini par son contenu informationnel (gène) ou sa séquence qu'elle soit polymorphe ou non.

**Marqueur génétique** : le marqueur génétique est une variation génétique qui s'exprime soit dans la composition protéique ou dans le phénotype, et que l'on peut suivre de génération en génération.

**Méiose** : la méiose est un procédé de division cellulaire qui implique une réduction du nombre des chromosomes lors de la gamétogenèse.

**Phénotype** : manifestation apparente de la constitution du génome sous la forme d'un trait morphologique, d'un syndrome clinique, d'une variation qualitative ou quantitative du produit final d'expression d'un gène.

**Polymorphisme** : état où plusieurs formes d'un locus coexistent. En génétique des populations, cela dénote la présence de plusieurs allèles dépassant une fréquence seuil arbitraire mais faible (5%, 1% ou 0.1%) à un locus donné.

**Prévalence** : rapport du nombre de personnes affectées par une maladie à l'effectif de la population susceptible de présenter la maladie, à un instant donné "la prévalence instantanée", ou à un moment donné "la prévalence de période" : la prévalence exprime la situation épidémiologique au moment considéré.

**Pseudogène** : un **pseudogène** désigne un gène inactif au sein d'un génome, du fait d'altérations génétiques le rendant non-fonctionnel et donc incapable de conduire à l'expression d'une protéine. On les appelle parfois « gènes fossiles » en estimant qu'à la suite de ces altérations et de la perte de leur caractère codant, ils ne jouent plus de rôle significatif dans l'organisme. À ce titre, ils appartiennent à la fraction non-codante du génome.

**Recombinaison** : échange physique de portions de chromosomes issus des gamètes parentaux lors de la méiose, entraînant un réarrangement des combinaisons génétiques dans les descendants.

**Risque :** probabilité qu'un sujet développe une maladie donnée pendant une période déterminée.

**Ségrégation :** séparation des allèles dans des gamètes parentaux lors de la méiose. Ce phénomène n'est directement observable que chez les hétérozygotes.

## Résumé

La trisomie 21 est la première cause génétique du retard mental et l'anomalie chromosomique la plus fréquente.

Dans le but d'étudier l'origine de la non-disjonction chromosomique chez les cas trisomiques 21, ainsi que d'évaluer l'aspect sociodémographique, clinique et biologique, une étude a été menée sur 40 familles dont 22 ont un enfant trisomique et 18 familles témoins. Une enquête génétique a été performée à toutes les familles dans le but de dresser l'histoire familiale, et une étude cytogénétique a été réalisée par l'établissement du caryotype (coloration directe au Giemsa, en bandes R et en bandes G).

L'étude a révélé que l'âge moyen des enfants trisomiques était de 11.22 ans avec un sexe ratio de 1.75, la prédominance masculine est marquée (63.6%). L'âge moyen des mères à la conception des enfants trisomiques était de 36 ans, Il est significativement plus élevé par rapport aux cas témoins. 50% des grossesses ont été suivies sans avoir bénéficié d'un dépistage prénatal, ni de conseil génétique vu leur niveau socio-économique bas. L'âge paternel reste sans effet. Les garçons trisomiques présentent un IMC moyen supérieur à celui des sujets témoins. 28.57% des garçons trisomiques de 15 à 19 ans ont un retard mental sévère. La majorité des enfants trisomiques souffrent de troubles visuelles et le syndrome dysmorphique est retrouvé dans tous les cas avec une intensité variable. La consanguinité reste sans effet significatif direct. Les paramètres biochimiques, hormonaux et hématologiques ne montrent pas une différence significative entre les cas et les témoins. L'étude génétique a montré que tous les cas étudiés présentent une trisomie 21 libre et homogène (47,XX,+21 ; 47,XY,+21), les caryotypes des parents étaient normaux (46,XX ; 46,XY).

La présente étude suggère que la non-disjonction chromosomique dans la trisomie 21 était essentiellement d'origine maternelle, étant donné que les femmes âgées présentent un risque accru. Cependant, d'autres facteurs associés peuvent être existés chez les femmes plus jeunes.

**Mots clés :** Trisomie 21, Caryotype, Chromosome, Non-disjonction, Conseil génétique.

## Abstract

Trisomy 21 is the first genetic cause of mental retardation and the most common chromosomal abnormality.

In order to study the origin of chromosomal non-disjunction in trisomy 21 cases and to assess the sociodemographic, clinical and biological features. A study was carried out among 40 families of which 22 have a child with Down syndrome and 18 control families. A genetic survey was performed to all families in order to establish family history and cytogenetic analyses were realized using Karyotype methods (direct coloration Giemsa, R banding and G banding).

The study revealed that the average age of children with Down syndrome was 11.22 years old with a sex ratio of 1.75, the male predominance was marked (63.6%). The average age of mothers at the conception of children with Down syndrome was 36 years old. It was significantly higher in trisomic patients than control subjects. 50 % of the pregnancies were followed without having benefited neither from a prenatal screening, nor from a genetic advice because their low socioeconomic level. The paternal age had no effect. Boys with Down syndrome had an average BMI greater than the control subjects. 28.57% of boys with Down syndrome aged from 15 to 19 had severe mental retardation. The majority of the trisomic children suffered from visual disorders. Dysmorphic syndrome was found in all cases with a variable intensity. Consanguinity had no direct significant effect. Biochemical, hormonal and haematological parameters didn't show significant differences between cases and control subjects. The genetic analyses showed that all studied cases had a free and homogeneous trisomy 21 (47,XX,+21; 47,XY,+21), the karyotypes of the parents were normal (46,XX; 46,XY).

The present study suggests that maternal origin of chromosomal non-disjunctions was the main cause of trisomy 21. The older women have an increased risk. However, other associated factors may be existed among younger women.

**Key words:** Trisomy 21, Karyotype, Chromosome, Non-disjunction, Genetic conseiling

## المخلص

التثالث الصبغي 21 هو السبب الجيني الأول للتأخر الذهني وهو التشوه الصبغي الأكثر انتشاراً. بهدف دراسة أصل عدم الانفصال الصبغي عند الأشخاص الذين يعانون من التثالث الصبغي 21، وكذا تقييم الوضع الاجتماعي-الديمقراطي، الطبي والبيولوجي، قمنا بدراسة 40 عائلة، منها 22 لديهم على الأقل طفل واحد يعاني من هذا المرض و 18 عائلة شاهدة. الاستقصاء الجيني كان موجهاً لكل العائلات وذلك بهدف دراسة التاريخ العائلي، كما ان الدراسة الصبغية كانت بانجاز النمط النووي (صبغ مباشر أو على شكل شرائط R و G)

الدراسة أظهرت أن متوسط سن الأطفال المعاقين كان 11.22 سنة. نسبة الأجناس هي 1.75، مع هيمنة الجنس الذكري في 63.6%. متوسط عمر أمهات الأطفال المعاقين عند الحمل هو 36 سنة، والذي يبقى مرتفعاً مقارنة بالشهود. 50% من النساء الحوامل لا يستفدن من معانات خاصة في مرحلة ما قبل الولادة، ولا أيضاً من أي نصيحة وراثية نظراً للمستوى الاجتماعي - الاقتصادي المتردد. السن الأبوي يبقى بدون تأثير. متوسط الوزن لدى الأولاد المعاقين يبقى مرتفعاً مقارنة بالشواهد. 28.57% من الأولاد المعاقين والذين تتراوح أعمارهم ما بين 15 و 19 سنة لديهم تأخر ذهني متطور، معظم الأطفال المعاقين يعانون من اضطرابات نظرية مع وجود تشوهات بنسب متفاوتة. الزواج بالقرابة ليس له تأثيراً مباشراً. فيما يخص المعطيات البيوكيميائية، الهورمونية والدموية، النتائج لا تظهر أي اختلاف ما بين المعاقين والشواهد. الدراسة الوراثية أظهرت ان جميع الحالات التي درست تعاني من التثالث الصبغي 21 حر ومتجانس (47,XX,+21; 47,XY,+21) لوحة الصبغيات للأبوين لم تظهر أي مرض (46,XX; 46,XY).

الدراسة الحالية أظهرت أن عدم انفصال الصبغي عند حالات الإعاقة بالتثالث الصبغي 21 راجعة أساساً إلى الأم، ذلك أن السيدات الأكبر سناً يكن أكثر تعرضاً لهذه الظاهرة، لكن تبقى هناك عوامل أخرى مرتبطة بهذا المرض عند السيدات الأصغر سناً.

**الكلمات المفتاحية:** التثالث الصبغي 21، لوحة الصبغيات، الصبغي، عدم الانفصال، النصيحة الوراثية.