



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



Université Abdelhamid Ibn Badis

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de biologie

Spécialité: génétique fondamentale et appliquée

Mémoire de fin d'études

Présentée par : ADLANE CHAHINEZ

GUELIL CHAIMAA

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Génétique fondamentale et appliquée

Thème

Effet de l'âge maternel sur la Trisomie 21

| | | | |
|---------------------|---------------------------|-------------------|------------------------------|
| Président: | GUADOUAR Youcef | MCA | Université Mostaganem |
| Examinatrice | BEN ALI Sid Ahmed | MAA | Université Mostaganem |
| Promoteur: | CHIBANI Abdelwaheb | PROFESSEUR | Université Mostaganem |

Année universitaire : 2019-2020

Remerciement

Au début et avant tous, Nous remercions « Dieu » le tout puissant de nous avoir guidé tous au long de nos années d'études et de nous avoir donné le courage et la santé pour réaliser ce travail.

Nous voulons exprimer nos remerciements les plus distinguée M. CHIBANI. Pour son aide, ses conseils, et ses orientations ainsi pour sa disponibilité et sa patience envers moi.

Au personnel du Centre de trisomie de Mostaganem nous remercions e les enseignants qui m'ont accompagné durant l'année universitaire.

Et nous sincères reconnaissances à tous ceux qui ont contribués de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Je dédie ce travail à mes chers parents qui m'ont accordé leur confiance et qui m'ont soutenu et encouragé durant toute ma vie.

A mes chers sœurs et frères.

A toute ma famille.

A tous les collègues de ma promotion 2ème année master génétique fondamentale et appliquée.

A tous ceux qui m'ont aidé dans le mémoire de fin d'étude.

CHAHINEZ

Dédicace

Je dédie ce modeste travail en premier lieu à mes chers parents (**Mohammed et MECHEHOUD Khadidja**) qui ont toujours été présents à mes côtés et qui m'ont toujours m'encouragée à chaque étape de ma vie.

Ma grand-mère, mes sœurs (**Bakhta, Fatima Zohra, Hanan, Khawla et Baali Soumia**), mon frères (**Mohammed Said**), et mon marie (**BELALEM Lekehal**) qui m'ont beaucoup aidé lors de la réalisation de ce mémoire et dans toute ma vie.

Que le bon Dieu les protège et les garde en bonne santé !

Je vous aime très fort.

A mon grand-père et toute ma famille, ainsi que mon binôme **ADLANE Chahinaz**, avec laquelle j'ai réalisé ce travail et avec qui j'ai vécu toutes les difficultés sans oublier toute sa famille.

Je le dédie aussi à mes chères cousines (**GUELIL Khdouma, Soumia, HAMDY CHERIF Amina et Assma**) et mes chères amies (**MIMOUNI Halima, GUELLIL Halima, ASSAL Chahra et Hassnia**),

Enfin, je le dédie à tous ceux qui m'ont aidé de près ou lo

CHAIMAA

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'effet de l'âge maternel sur la trisomie 21, une étude a été menée sur 30 enfants de trisomie 21.

Dans les facteurs de risque, l'âge maternel serait le facteur le plus favorisant. Un tiers des enfants trisomiques naissent de mères ayant plus de trente ans. Le risque que l'enfant soit porteur de trisomie 21 varie selon l'âge maternel : moins de 30 ans 1/1500, entre 30 et 34 ans 1/750, entre 35 et 39 ans 1/280, entre 40 et 44 ans 1/130. Une femme de plus de 45 ans a 1/65 risque d'avoir un enfant trisomique.

L'âge maternel avancé est responsable d'une l'augmentation de la non-disjonction méiotique. Il a été démontré que cette non-disjonction maternelle est associée à des erreurs de recombinaison et probablement à une perte de cohésion chromosomique. Elle est à l'origine d'une anomalie de ségrégation chromosomique au cours de la méiose.

Mots clé : Trisomie 21, chromosome, non disjonction, aberration chromosomique.

Summary

Down's syndrome is the leading genetic cause of mental retardation and the most common chromosomal abnormality. In order to study the effect of maternal age on Down's syndrome, a study was conducted on 30 children with Down's syndrome.

Among the risk factors, maternal age would be the most favorable factor. One third of children with Down's syndrome are born to mothers over the age of thirty. The risk that the child is a carrier of Down's syndrome varies according to maternal age: under 30 years old 1/1500, between 30 and 34 years old 1/750, between 35 and 39 years old 1/280, between 40 and 44 years old 1 / 130. A woman over 45 has a 1/65 risk of having a child with Down's syndrome.

Advanced maternal age is responsible for an increase in meiotic non disjunction. This maternal non disjunction has been shown to be associated with recombination errors and possibly loss of chromosomal cohesion. It is the cause of an abnormality of chromosomal segregation during meiosis.

Keyword : trisomy21, chromosome, non disjunction, Chromosome aberration.

ملخص

متلازمة داون هي السبب الجيني الرئيسي للتخلف العقلي وأكثر شذوذ الكروموسومات شيوعاً. من أجل دراسة تأثير عمر الأم على متلازمة داون ، أجريت دراسة على 30 طفلاً مصاباً بمتلازمة داون.

من بين عوامل الخطر ، سيكون عمر الأم هو العامل الأكثر ملاءمة. يولد ثلث الأطفال المصابين بمتلازمة داون لأمهات فوق سن الثلاثين. يختلف خطر أن يكون الطفل حاملاً لمتلازمة داون وفقاً لعمر الأم أقل من 30 عامًا 1/1500 ، بين 30 و 34 عامًا 1/750 ، بين 35 و 39 عامًا 1/280 ، بين 40 و 44 عامًا العمر 1/130. المرأة التي يزيد عمرها عن 45 عامًا معرضة لخطر إنجاب طفل مصاب بمتلازمة داون بنسبة 1/65.

يعد عمر الأم المتقدم مسؤولاً عن زيادة عدم الانفصال الانتصافي. لقد ثبت أن عدم انفصال الأم هذا مرتبط بأخطاء إعادة التركيب وربما فقدان تماسك الكروموسومات. إنه سبب خلل في الفصل الكروموسوم أثناء الانقسام الاختزالي

كلمة مفتاحية: تثالث الصبغي 21 ، عدم الانفصال كروموسوم ، انحراف الكروموسوم

Liste des tableaux

| Tableau | Titre | Page |
|------------------|--|-------------|
| Tableau 1 | Fréquences des anomalies chromosomiques chez les nouveau-nés (Thompson <i>et al.</i> 1995)..... | 13 |
| Tableau 2 | Les principales dates dans la découverte de la trisomie 21 (Mégarbané <i>et al.</i> 2009)..... | 15 |
| Tableau 3 | Risque estimé de récurrence de la trisomie 21 en fonction de L'âge maternel (Morichon-Delvallez, 2006)..... | 21 |
| Tableau 4 | Résultat de l'effet de l'âge maternel sur la trisomie 21 | 46 |

Liste des figures

| Figure | Titre | Page |
|--------------------|---|-------------|
| Figure 1 : | Présentation schématique des différents types de chromosomes Humains..... | 4 |
| Figure 2 : | Subdivision d'un chromosome 21 en bandes et sous bandes (Bandes R9)..... | 4 |
| Figure 3 : | Représentation schématique d'inversions péri centriques (A) et para centriques (B) | 7 |
| Figure 4 : | Représentation schématique d'insertions directes (A) et Inversées (B) | 8 |
| Figure 5 : | Représentation schématique d'une translocation Robertsoniennes impliquant les chromosomes 14 et 21 (A), et D'une translocation réciproque (B) | 9 |
| Figure 6 : | Représentation schématique d'une délétion terminale (A), et d'une délétion interstitielle (B) | 10 |
| Figure 7 : | Représentation schématique d'un chromosome en Anneau | 11 |
| Figure 8 : | Représentation schématique d'une duplication..... | 11 |
| Figure 9 : | Profil de l'âge maternel des trisomiques..... | 19 |
| Figure 10 : | Augmentation de la proportion d'ovocytes trisomie 2..... | 20 |
| Figure 11 : | Les anomalies de la méiose pouvant entraîner une trisomie 21..... | 24 |
| Figure 12 : | Translocation Robertsoniennes et trisomie 21..... | 26 |
| Figure 13 : | Translocation réciproque et trisomie 21..... | 27 |
| Figure 14 : | Cartographie génique du chromosome 21..... | 32 |
| Figure 15 : | Caryotype en bande G d'une trisomie 21 libre chez Une fille (47, XX, +21), présence de 3 copies de chromosomes 21..... | 34 |

| | |
|--|----|
| Figure 16 : Caryotype en bandes R d'une trisomie 21 libre et homogène Chez une fille (47, XX, +21), présence de 3 copies de chromosomes 21..... | 34 |
| Figure 17 : Résultat de l'effet de l'âge maternel sur la trisomie 21..... | 46 |
| Figure 18: Résultat de l'effet de l'âge maternel sur la trisomie 21..... | 46 |

Liste des abréviations

| | |
|---------------|---|
| ADN | Acid Désoxy Ribo Nucléique |
| Iso | Isochromosome |
| FISH | Fluorescent <i>In Situ</i> Hybridization |
| ARN | Acide Ribo Nucléique |
| APP | Le précurseur de Protéine amyloïde |
| T21 | Trisomie 21 |
| Chr | Chromosome |
| SOD | Super oxyde dismutase |
| MB | Méga bytes |
| IFNAR1 | Interféron-alpha/beta récepteur alpha Chain |
| HSA21 | Homo Sapiens 21-chromosome 21 humain |
| LPS | Lipopolysaccharide |
| PCR | Polymérase Chain Réaction |
| Q-PCR | La PCR quantitative |
| HRA | Hyper-réflexie autonome |
| T | Translocation |
| G | Giemsa |
| R | Reverse |
| PVC | Prélèvement de villosités choriales |
| TSH | Thyroïde Stimulating Hormone |

SOMMAIRE

Liste des tableaux

Liste des figures Liste des abréviations

Résumé

| | |
|--------------------------|----------|
| Introduction..... | 1 |
|--------------------------|----------|

Première partie : Synthèse bibliographique

CHAPITRE 1:

| | |
|---|----------|
| LES CHROMOSOMES ET LEURS ANOMALIES | 3 |
| 1,1 Chromosomes..... | 3 |
| 1,2 Anomalies chromosomiques..... | 5 |
| 1,2,1 Anomalies de nombre..... | 5 |
| 1,2,1,1 Polyploïdies | 5 |
| 1,2,1,2 Aneuploïdies | 6 |
| 1,2,1,2,1 Monosomie | 6 |
| 1,2,1,2,2 Trisomie | 6 |
| 1,2,1,2,3 Cas particulier : chromosomes marqueurs | 6 |
| 1,2,2 Anomalies de structure ou remaniements chromosomiques | 6 |
| 1,2,2,1 Remaniements équilibrés | 7 |
| 1,2,2,1,1 Inversions | 7 |
| 1,2,2,1,2 Insertions..... | 8 |
| 1,2,2,1,3 Translocations | 8 |
| 1,2,2,2 Remaniements déséquilibrés | 9 |
| 1,2,2,2,1 Délétions | 9 |
| 1,2,2,2,2 Chromosomes en anneaux | 10 |
| 1,2,2,2,3 Duplications | 11 |
| 1,2,2,2,4 Iso chromosomes | 11 |
| 1,2,3 Fréquences des anomalies chromosomiques | 11 |

Chapitre 2 : Trisomie 21

| | |
|--|----|
| 1. Définition de la trisomie 21 | 13 |
| 2- Historique | 13 |
| 3. Étiologie et symptomatologie de la trisomie 21 | 15 |
| 3,1 Étiologie | 15 |
| 3,1,1. Trisomie 21 homogène libre | 15 |
| 3,1,2. Trisomie 21 en mosaïque | 16 |
| 3,1,3. Trisomie 21 par translocation | 16 |
| 3,2. Symptomatologie | 16 |
| 3,2,1. Morphotype | 16 |
| 3,2,2. Troubles moteurs | 16 |
| 3,2,3. Déficience intellectuelle | 17 |
| 3,2,4. Troubles du langage | 17 |
| 3,2,4,1. Période pré-linguistique | 17 |
| 3,2,4,2. Période langagière | 18 |
| 3,2,4,3. Période de développement langagier | 18 |
| 4. Diagnostic de la trisomie 21 | 19 |
| 4,1. Facteurs de risque | 19 |
| 4,1,1. Age maternel | 19 |
| 4,1,1,2 Récurrence de la trisomie 21 | 20 |
| 4,1,1,3 Antécédent familiale de trisomie 21 | 21 |
| 4,1,1,4 Consanguinité | 21 |
| 4,1,1,5 Descendance des parents atteints de trisomie 21 | 22 |
| 4,1,1,6 Environnement | 22 |
| 5. Les différentes origines de la trisomie 21 | 22 |
| 5,1 La présence de trois chromosomes 21 | 22 |
| 5,2 Les translocations Robertsoniennes | 25 |

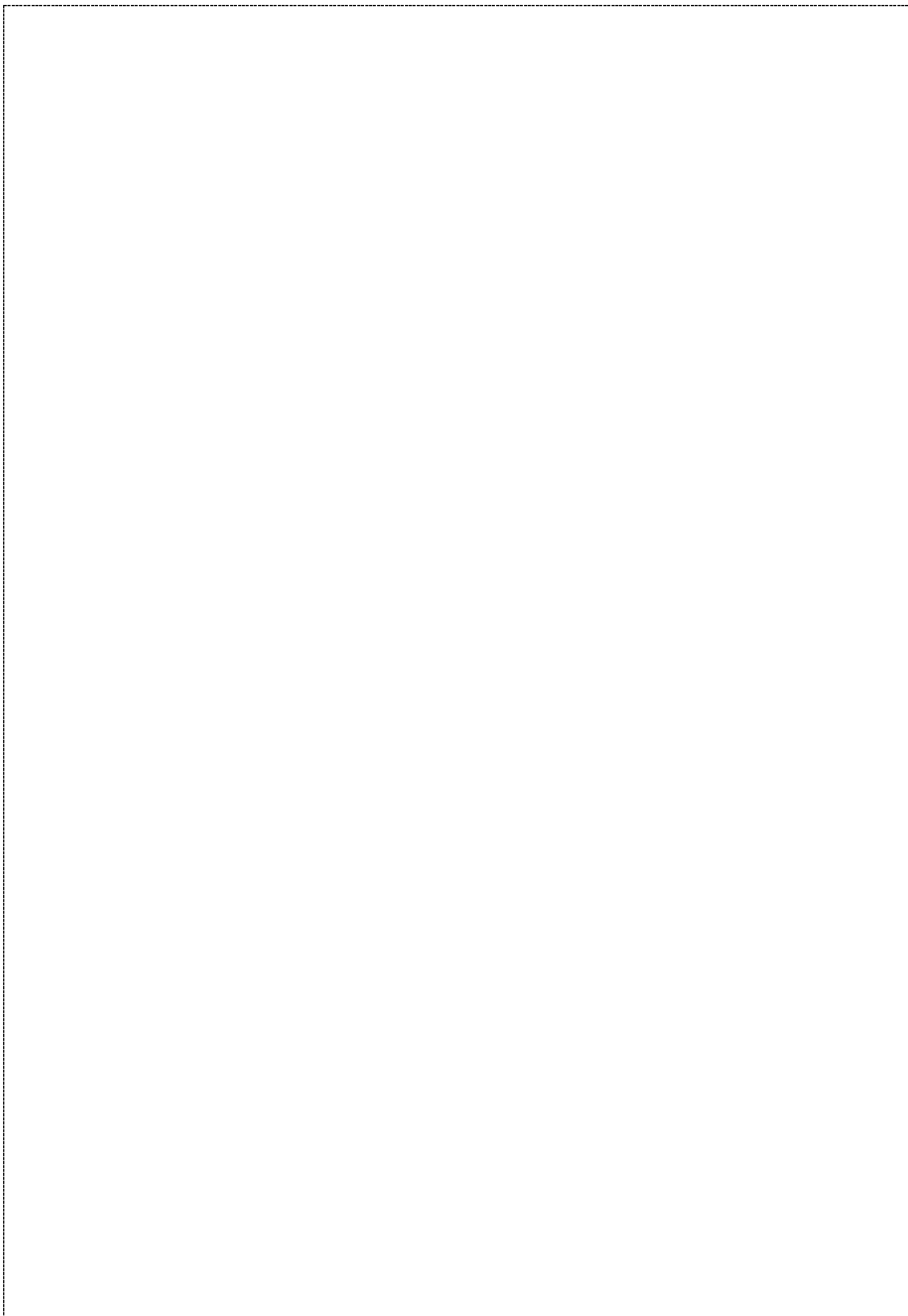
| | |
|---|----|
| 5,3 Les translocations réciproques | 26 |
| 5,4 Trisomie 21 partielle | 27 |
| 6. Les caractéristiques des enfants trisomique21 | 28 |
| 6,1 La caractéristique morphologique | 28 |
| 6,2 Caractéristique cognitif | 29 |
| 6,3 Caractéristique motrice | 30 |
| 7. Bases moléculaires de la trisomie 21 | 30 |
| 7,1 Chromosome 21 | 31 |
| 7,1,1 Cartographie physique du chromosome 21 | 31 |
| 7,1,2 Cartographie génique du chromosome 21 | 31 |
| 7,2. Technique de cytogénétique conventionnelle : caryotype..... | 33 |
| 8-Diagnostic prénatal de la trisomie 21 | 35 |
| 8,1- Conseil génétique | 36 |
| 8,1,1- T21 libre et homogène ou T21 libre et en mosaïque | 36 |
| 8,1,2- T21 non libre (par translocation ou inversion) | 37 |

Partie 2 : Méthodologie

Chapitre 1 : MATERIEL ET METHODES

| | |
|---------------------------------------|----|
| 1. Echantillonnage | 38 |
| 2. Critères de sélection | 38 |
| 2,1 Critères d'inclusion | 38 |
| 2,2 Critères d'exclusion | 38 |
| 3. Méthode d'étude | 38 |
| 4. Examens de diagnostic | 39 |
| 4,1 Examen clinique | 39 |

| | |
|--|----|
| 4,2 Examens biologiques | 39 |
| 4,2,1 Prélèvements sanguins | 39 |
| 5. Analyse cytogénétique | 40 |
| 5,1 Principes du caryotype | 40 |
| 5,2 Collecte et culture des lymphocytes | 40 |
| 5,3 Caryotype standard | 41 |
| 5,3,1 Arrêt de la culture cellulaire ou blocage des mitoses..... | 41 |
| 5,3,2 Choc hypotonique..... | 42 |
| 5,3,3 Préfixation..... | 42 |
| 5,3,4 Fixation..... | 42 |
| 5,3,5 Etalement chromosomique..... | 42 |
| 5,3,6 Observation et lecture des lames..... | 42 |
| 5,3,7 Lecture des résultats..... | 43 |
| Chapitre 2 : Résultats et discussion | |
| 1-L'âge maternel | 44 |
| Conclusion | 47 |
| Références | |



INTRODUCTION

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^{ème} 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). Vu 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 (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.

Chapitre I

LES CHROMOSOMES ET LEURS ANOMALIES

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 et De Robertis ,1983).

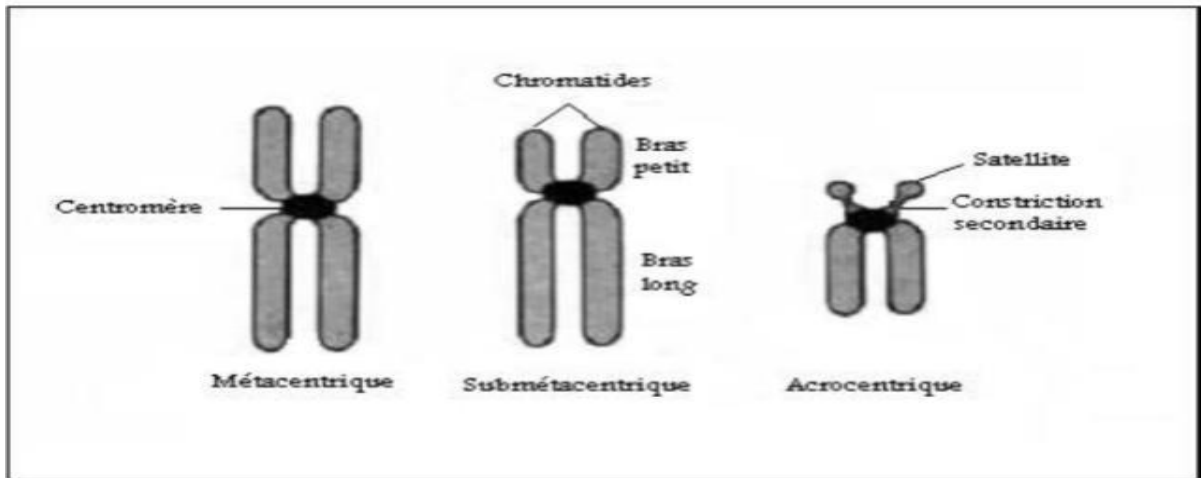


Figure 1. Présentation schématique des différents types de chromosomes humains (De Robertis et De Robertis, 1983).

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 nécessaires, 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).

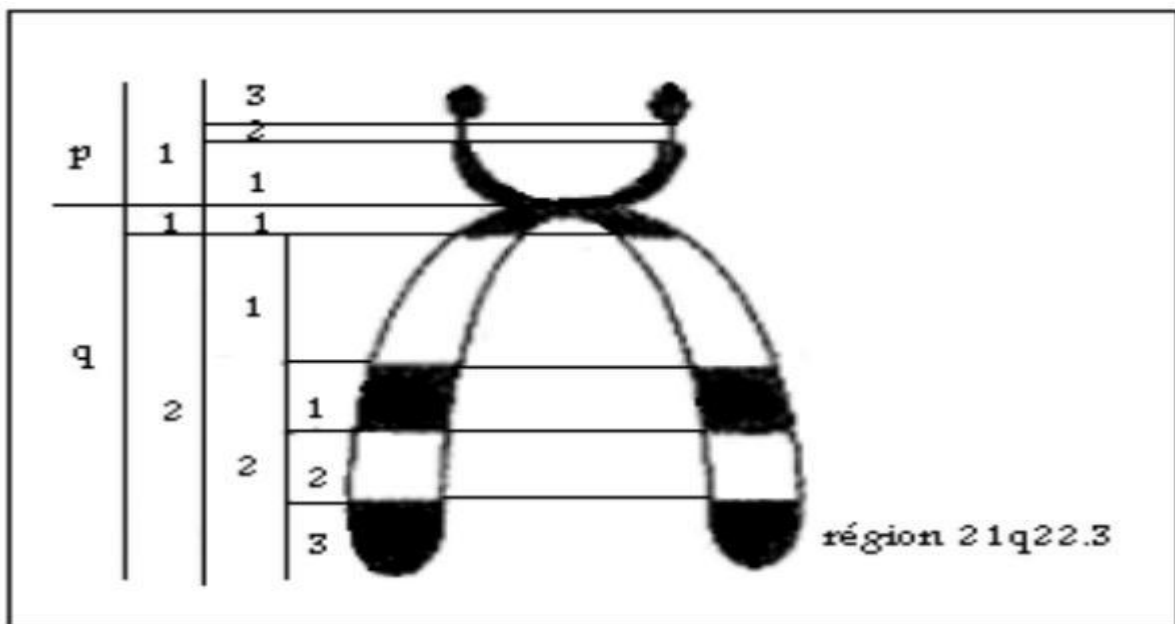


Figure 2. Subdivision d'un chromosome 21 en bandes et sous bandes (bandes R) (Huret *et al*. 2000).

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 homogènes touchant toutes les cellules de l'organisme dès la conception, soient 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 mal ségrégations 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 mal ségrégations 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).

1,2,2-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-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 péri centriques si le centromère est compris dans le segment inversé (figure 3.A) ou par acentrique, si les deux points de cassure sont sur le même bras chromosomique (figure 3.B)

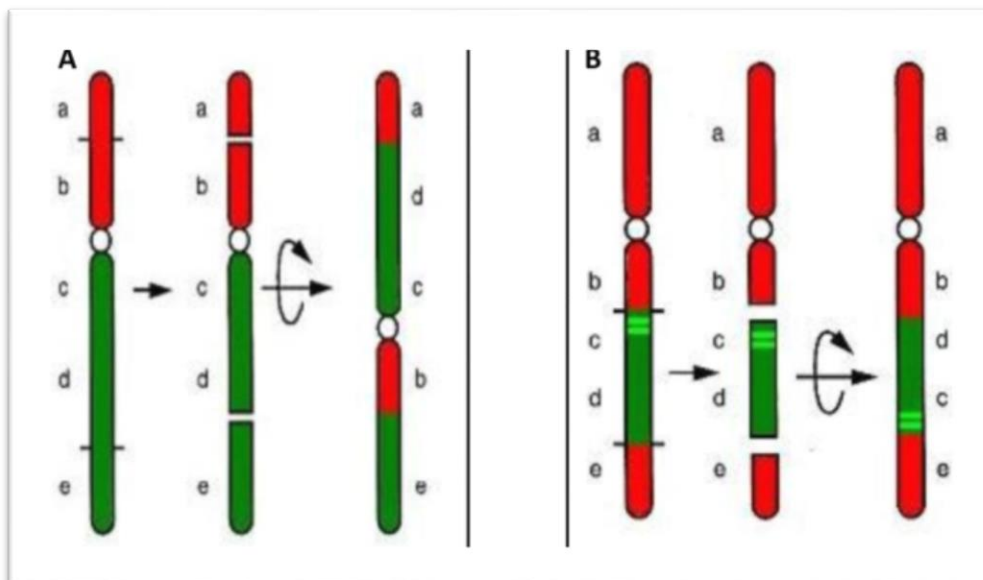


Figure 3. Représentation schématique d'inversions péri centriques (A) et par centriques (B) (Berger, 1998).

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.

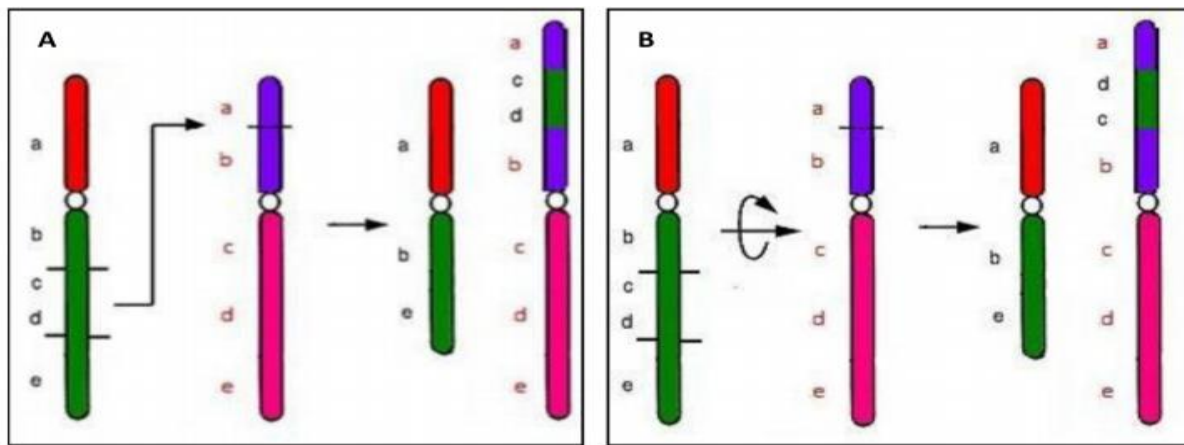


Figure 4. Représentation schématique d'insertions directes (A) et inversées (B) (Berger, 1998).

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).

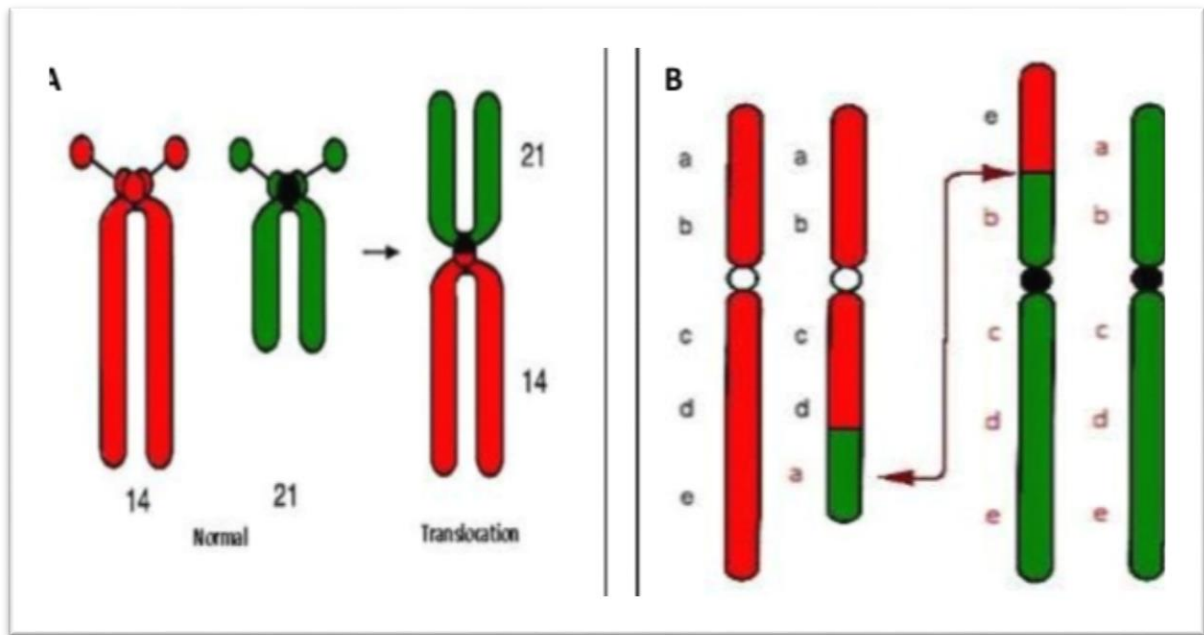


Figure 5. Représentation schématique d'une translocation Robertsonienne impliquant les chromosomes 14 et 21 (A), et d'une translocation réciproque (B) (Berger, 1998).

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).

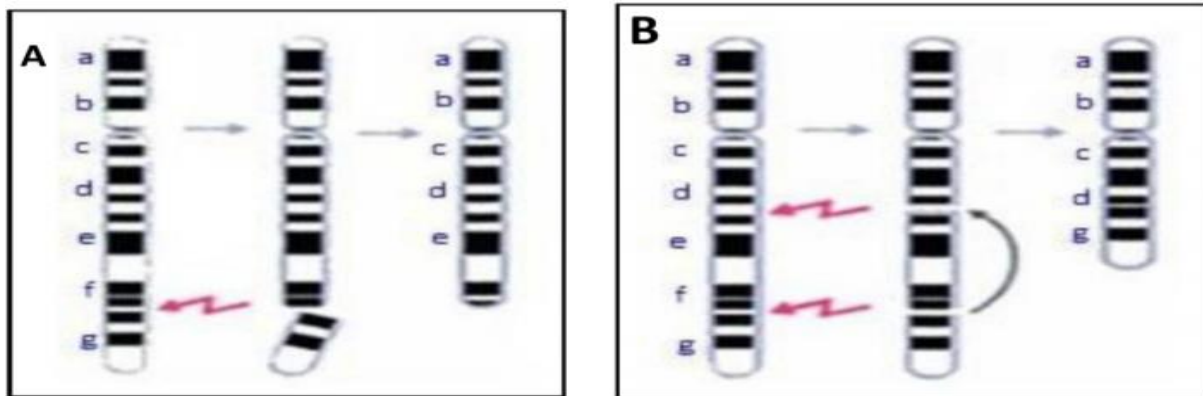


Figure 6. Représentation schématique d'une délétion terminale (A), et d'une délétion-interstitielle (B) (Read et Donnai, 2008)

1,2,2,2,2-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.

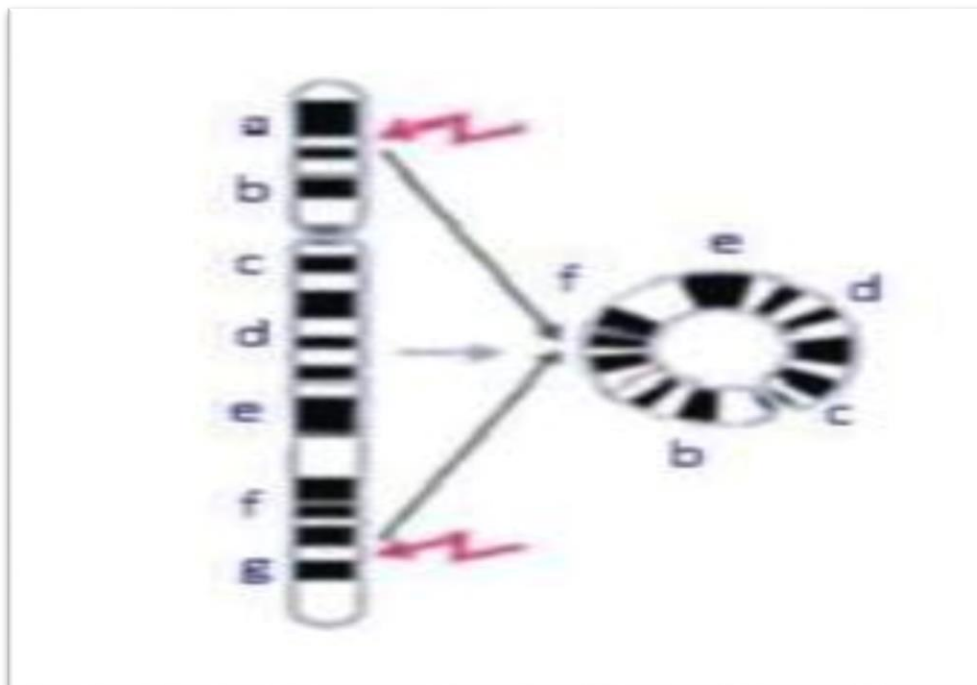


Figure 7. Représentation schématique d'un chromosome en anneau (Read et Donnai, 2008).

1,2,2,2,3-Duplications :

C'est la présence en double exemplaire d'une région chromosomique (figure8). 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.

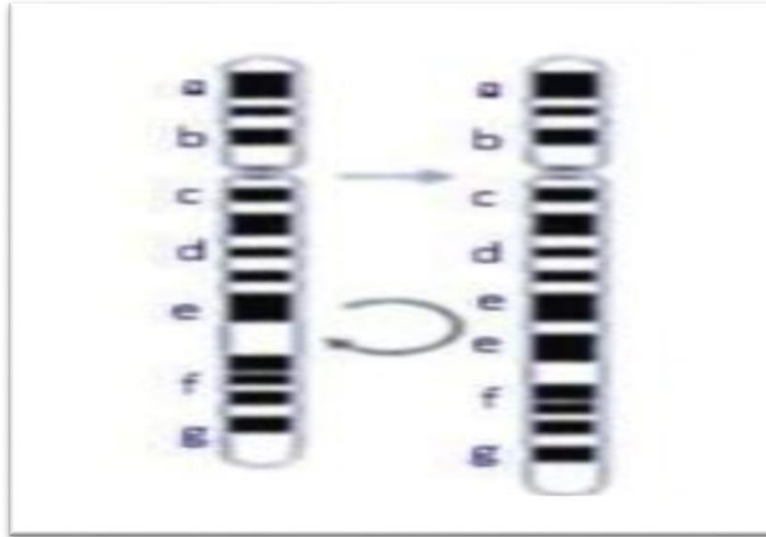


Figure 8. Représentation schématique d'une duplication (Read et Donnai, 2008)

1,2,2,2,4-Iso chromosomes :

Un iso chromosome 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 iso chromosome est donc trisomique pour l'un des bras du chromosome et monosomique pour l'autre bras. L'iso chromosome le plus souvent rencontré est l'iso chromosome pour le bras long du chromosome X qui constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner. Il peut avoir un centromère (mono centrique) ou deux centromères (di centrique) 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

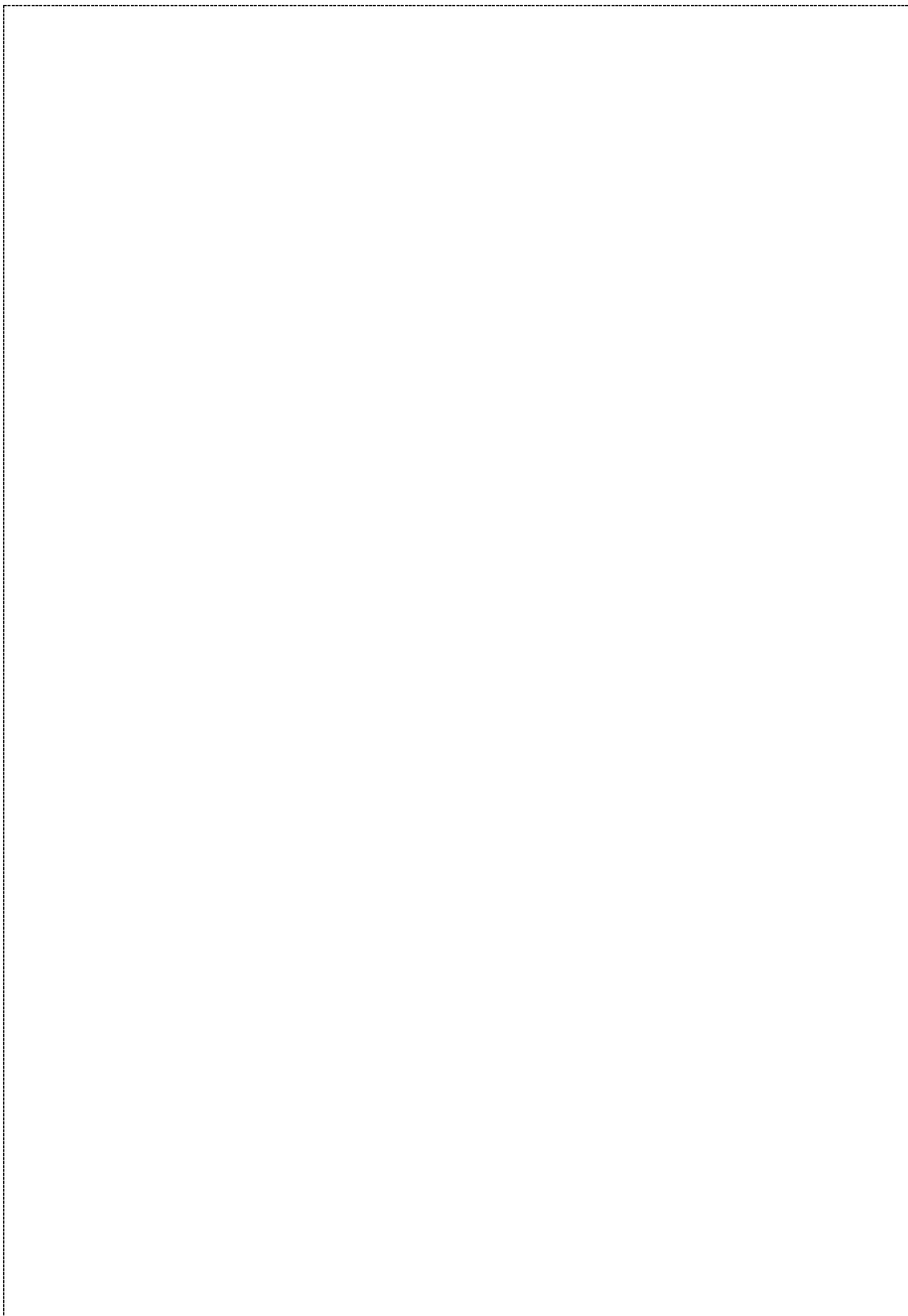
garçons, sont le syndrome de Klinefelter (47, XXY) et celui du double Y (47, XYY) (tableau1) (Thompson *et al.* 1995 ; Binkert, 2006). L'emploi des techniques modernes de cytogénétique, en particulier la FISH (Hybridation *In Situ* en Fluorescence), permettra d'augmenter de façon significative l'estimation 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)

| Principales anomalies | Incidence |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 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 | |
| Equilibrées | 3,5/1000 (1/3 de novo) |
| Déséquilibrées | 1,5/1000 (2,3 de novo) |
| Totale | Environ 0,7% de naissances vivantes |

Chapitre II



1-Définition de la trisomie 21 :

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 surnuméraires 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 ; Boquett *et al.*, 2013 ; Garduño-Zarazú *et al.*, 2013). La trisomie 21 est donc une condition génétique relative au chromosome 21, ou Une série de gènes tri piques déterminent une surproduction de protéines, particulières dans une série de tissus du corps, laquelle provoque les effets pathologique de phénotype des personnes porteuses d'un syndrome dit de down. (Rondal., (2013).

2- Historique :

En 1838 (Esquirol 1838) _ psychiatre français_ fait pour la première fois, part d'une curieuse maladie mentale. En 1864, (le Dr Edouard Seguin, 1864) publie un livre à Paris dans lequel il est le premier à faire une description magistrale du visage très caractéristique des personnes ayant une trisomie 21. En 1866,(Down, 1866) médecin responsable d'un asile pour enfant attardés mentaux en Angleterre, publie son travail sur un groupe d'enfants, expliquant qu'il existe un sous-ensemble de personnes avec un retard mental, et qui ont des apparences et des caractéristiques communes, il a réuni ces enfants sous le terme de "mongoliens", car ils ressemblent aux personnes de la Mongolie, et pensant au début que ces enfants ne possèdent qu'un retard de développement . En 1876, (Fraser et Michell, 1876) réalisent une description physique et neuropathologique complète, et avancent la théorie que le risque d'avoir un enfant ayant une trisomie augmente avec l'âge de la mère. (Le Fiblec, *et al* 1997). Au début du vingtième siècle, les chercheurs ont proposé plusieurs causes du syndrome de Down. Mais l'origine chromosomique de la maladie ne fut suspectée qu'à partir des années 1930 par Waardenburg (1932), (Muller *et al.* 1995). La nature de l'anomalie génétique (trisomie 21 libre) ne fut comprise qu'en (1952) et ceci de manière indépendante par Jérôme Lejeune et Patricia Jacobs. Les autres origines de la trisomie 21 (translocation et mosaïque) ne furent décrites qu'après trois ans (1961). En 1961 un groupe de généticiens, proposent que le terme mongolien change pour le syndrome de Down. En 1965 l'organisation mondiale de la santé

(OMS) a confirmé cette désignation. En 1974, l'institut national de la santé des États-Unis a réalisé une conférence pour la normalisation des appellations des maladies. Ils ont recommandé d'éliminer le terme Mongolisme. À partir de ces découvertes, Niebuhr (1974) s'est demandé si le syndrome de Down peut être causé par la duplication de la band q22 seul du chromosome 21, c'est-à-dire qu'il existe plusieurs gènes sur le chromosome 21 et seuls quelques gènes, parmi les milliers que porte le chromosome 21 sont susceptibles de produire ce danger d'overdose. Grâce aux développements de la cytogénétique et du clonage positionnel, les cartes génétiques et physiques du chromosome 21 ont été obtenues au début des années 1990. En 2000, une nouvelle étape est franchie avec le séquençage du chromosome 21. En 18 mai 2000, le magazine anglais "Nature" a présenté la séquence complète du chromosome 21, résultat du travail de déchiffrement réalisé dans le cadre d'un consortium international de 62 chercheurs. Le décryptage du chromosome 21 est une grande découverte car elle permettra aux chercheurs de travailler sur les gènes responsables des signes cliniques de la trisomie 21 mais elle permettra aussi de mieux comprendre la maladie d'Alzheimer, certains cancers, certaines formes de surdité ou de cécité. Le chromosome 21 s'avère très pauvre en gènes, plus que les chercheurs ne le pensaient impliqués dans le phénotype du syndrome. Il comptabilise seulement 225 gènes ce qui peut expliquer que la trisomie n'entraîne pas la mort *in utero* et est compatible avec une vie assez prolongée, Dans le (tableau 2) les dates principal dans la découverte de la trisomie 21.

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 "Education of idiots" 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 "mongolie" doit être remplacé par "syndrome de Down" ou par "anomalie de trisomie 21". |
| 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> 2000 |

3-Étiologie et symptomatologie de la trisomie 21 :

3,1-Étiologie :

Il existe différentes formes de trisomie 21, maladie caractérisée par la présence d'une anomalie génétique. L'homme possède 46 chromosomes, soit 23 paires. Il y a vingt deux paires de chromosomes autosomes (communs aux deux sexes) et une paire de chromosomes sexuels. Chez l'enfant porteur de trisomie 21, nous remarquons la présence d'un chromosome supplémentaire sur la paire 21.

3,1,1-Trisomie 21 homogène libre :

L'anomalie est transmise lors de la fertilisation ou lors de la première division cellulaire. Un chromosome 21 supplémentaire est transmis. Les cellules de l'embryon contiennent alors trois chromosomes 21. La trisomie homogène libre concerne environ 90% des trisomies 21.

3,1,2-Trisomie 21 en mosaïque :

Il se produit une erreur de distribution des chromosomes lors de la deuxième division cellulaire, ou plus rarement pendant la troisième. Certaines cellules de l'embryon possèdent quarante six chromosomes (cellules normales) et d'autres quarante sept chromosomes (cellules trisomiques). La trisomie en mosaïque concerne environ 5% des trisomies 21.

3,1,3-Trisomie 21 par translocation :

Un troisième chromosome 21 est soudé sur une paire de chromosomes. Dans un cas sur trois, l'un des parents est porteur de la translocation : il possède quarante cinq chromosomes.

3,2-Symptomatologie :

Le chromosome surnuméraire chez l'enfant porteur de trisomie 21 a notamment pour conséquence : un morphotype particulier, des troubles moteurs et psychomoteurs, une déficience intellectuelle et des troubles du langage.

3,2,1-Morphotype :

L'occipital est plat, la tête est ronde. Les fontanelles sont souvent plus grandes et plus longues à se fermer que chez les enfants ordinaires. Le nez est petit et aplati car l'arête nasale est courte. Les yeux sont légèrement bridés et présentent un écartement, ce qui évoque un visage « pseudo-asiatique ». Les oreilles sont généralement petites, décollées et basses. Concernant la bouche, elle est relativement petite. La langue est de taille normale mais hypotonique, ce qui a pour conséquence une protrusion linguale. Les dents sont mal implantées. Le cou est court et épais. L'abdomen est généralement volumineux car l'enfant trisomique sollicite peu ses muscles abdominaux. Les mains ainsi que les doigts sont courtes. L'auriculaire n'a que deux phalanges : il se recourbe donc vers l'intérieur. Il existe parfois également un pli palmaire. Les pieds sont petits et la voûte plantaire est plate. L'enfant porteur de trisomie 21 a souvent une taille et une croissance inférieure à la moyenne et l'obésité est fréquemment observée.

3,2,2-Troubles moteurs :

Chez l'enfant porteur de trisomie 21 une diminution du tonus musculaire ainsi qu'une hyperlaxité. La tenue de tête est acquise vers 4 – 5 mois au lieu de 3 normalement. Le retournement ventre/dos est acquis entre 8 et 10 mois au lieu de 3 mois ½. La position assise est souvent

acquise vers 12 mois au lieu de 8. La marche est acquise vers deux ans au lieu d'un an. L'enfant trisomique fait peu d'expériences sensori-motrices. La langue et les joues sont hypotones, ce qui engendre souvent une protrusion linguale et un bavage.

3,2,3-Déficiences intellectuelle :

La déficience intellectuelle est certainement le problème prédominant. Le quotient intellectuel moyen des enfants porteurs de trisomie 21 est de 45, avec de grandes variations d'un sujet à un autre. On parle de déficience intellectuelle légère à moyenne, ayant des conséquences sur le développement langagier. Il existe des difficultés d'attention, de synthèse, de généralisation, de mémoire (surtout à court terme) et d'abstraction. Les enfants porteurs de trisomie 21 ont un esprit dit en « kaléidoscope », c'est-à-dire qu'ils se focalisent sur les détails sans réussir à faire une synthèse. Ils raisonnent par analogie ou par évocation. On remarque des difficultés à réaliser un nouvel apprentissage, avec un besoin de répétitions pour favoriser le processus d'intégration. Les troubles attentionnels s'expliquent par l'absence d'inhibition des informations perçues. Les enfants trisomiques ont besoin de temps pour réaliser la tâche demandée, il faut donc leur laisser une certaine période de latence.

3,2,4-Troubles du langage :

Il existe trois périodes dans le développement du langage : période pré-linguistique, période linguistique et période de développement du langage de l'adolescent.

3,2,4,1- Période pré-linguistique :

La période pré-linguistique concerne le jeune enfant de 0 à 20 mois. Le langage apparaît dès les premiers mois de vie grâce à la relation entre le bébé et son entourage. La communication ne concerne pas uniquement le langage, elle s'installe avant ce dernier. Selon Rondal (1995), le bébé porteur de trisomie 21 est dit très calme. Les parents se sentent démunis face à cet enfant peu actif dans la communication. A cause de ses difficultés (motrices, intellectuelles, lenteur...), l'enfant porteur de trisomie 21 est touché dans sa communication non verbale : regard, posture, imitation, attention conjointe, tour de rôle, initiation de l'interaction, expression du visage.... Par rapport à l'enfant tout venant, l'apparition des sourires intentionnels et les contacts oculaires chez l'enfant trisomique sont plus tardifs. Cela peut affecter la relation mère-enfant et avoir des conséquences au niveau des interactions. L'arrivée du babillage survient en général à un âge normal, mais il est moins destiné à la communication et les productions vocales stagnent.

3,2,4,2-Période langagière :

Selon Cuillerat (2003), les premiers mots apparaissent entre 20 et 24 mois chez l'enfant pris en charge en orthophonie. Le développement du langage suit la même progression que celle de l'enfant normal. Cependant, on observe un retard dans cette acquisition. D'après Rondal (1995), il existe 1 an de retard concernant l'apparition des premiers mots. La phase d'explosion du langage, qui survient normalement à l'âge de 2 ans, apparaît chez l'enfant trisomique vers 4 ans. Le développement lexical est le même que chez l'enfant normal, bien qu'il soit retardé. Les premiers mots apparaissant sont ceux de l'environnement : maman, papa, manger, dormir, chien... Le vocabulaire reste simple et concret. On note des difficultés sur le plan articulatoire, notamment dues au syndrome oro-facial. Ce syndrome est caractérisé par la présence d'un palais ogival, d'une hypotonie linguo-bucco-faciale, d'une hyper laxité au niveau des maxillaires et de fosses nasales réduites. Cela a pour conséquences une protrusion linguale et une ouverture buccale. Les troubles articulatoires concernent notamment les consonnes (f, s, ch., v, l, z). Vers quatre ans, l'enfant porteur de trisomie 21 possède une vingtaine de mots dans son stock lexical. Il devient alors possible pour lui de les assembler afin de construire des « mots phrases ». Ces énoncés peuvent contenir jusqu'à trois mots. Rondal (1995) parle de langage télégraphique, puisque les productions de l'enfant sont dys syntaxiques. Il existe des difficultés syntaxiques avec une faible utilisation de mots fonctionnels et la notion de temps n'est pas maîtrisée. Le versant de la compréhension est supérieur à celui de l'expression, bien que la compréhension complexe reste déficitaire. L'enfant trisomique a des difficultés pour élaborer un discours clair et compréhensible. Les catégorisations sont difficiles à acquérir.

3,2,4,3-Période de développement langagier :

Au niveau de l'expression, le langage reste simple d'un point de vue syntaxique, mais les structures sémantiques transmises sont appropriées. A partir de cinq ans, l'enfant porteur de trisomie 21 est capable de produire des énoncés plus longs, mais c'est à l'âge de dix ans qu'il peut construire des phrases contenant entre cinq et dix mots. Il existe des difficultés concernant la conjugaison, les accords, le genre, le nombre. Le temps privilégié est le présent de l'indicatif. La compréhension est bonne mais sensible aux effets de longueur et de complexité. La voix est souvent grave et rauque. L'intonation et le rythme sont assez pauvres, et on remarque une mauvaise organisation de la respiration thoracique. Il est important de préciser que les enfants trisomiques ont des capacités liées à leur personnalité mais possèdent

aussi des aptitudes communes : appétence à communiquer, envie de faire plaisir à l'adulte, bonne mémoire visuelle, plaisir à jouer. De plus, ces enfants ont une maturation tardive leur permettant de faire des apprentissages sur une longue période. (Panissie 2014).

4-Diagnostic de la trisomie 21 :

4,1.-Facteurs de risque :

4,1,1- Age maternel :

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 9). 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).

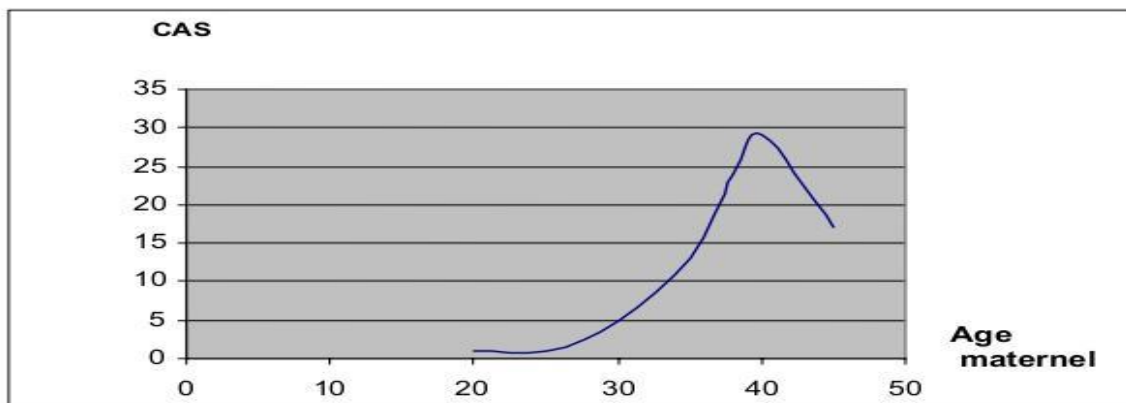
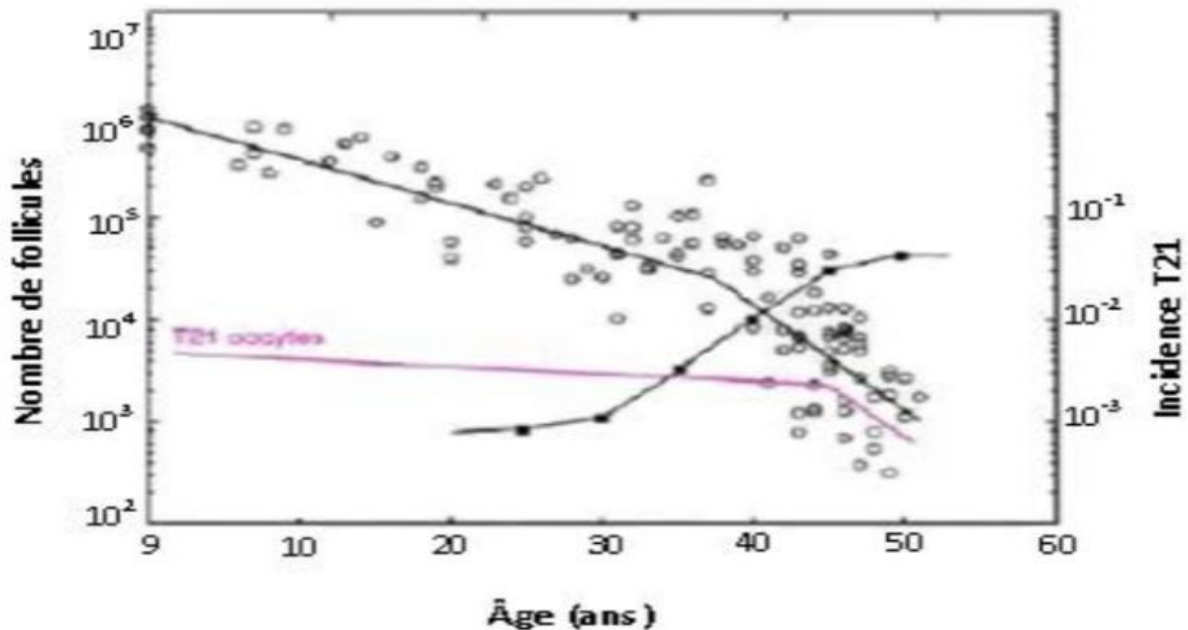


Figure 9: Profil de l'âge maternel des trisomiques.

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 10) (Hulten, 2008 ;



Morris *et al.* 2012).

Figure10 : 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= nombres prédictifs d'ovocytes trisomie 21 de la naissance à la ménopause, Carrés noirs= l'incidence observée (axe y droit) de trisomie 21.

4,1,1,2-Réurrence 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 3) (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 (Briard et Morichon-Delvallez, 2006).

Tableau 3 : 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 liée à l'âge ×8 |
| Cas index < 30 ans | |
| Grossesse ultérieure > 30 ans (n=1051) | Risque liée à l'âge × 2 ,2 |
| Cas index> 30 ans (n=1722) | Risque liée à l'âge× 1 6 |

4,1,1,3-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 (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 mosaïsme (Kovaleva *et al*. 2007).

4,1,1,4-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)

4,1,1,5 -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 (Orgeolet et Choiset, 1999).

4,1,1,6-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 un 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).

5-Les différentes origines de la trisomie 21 :

5,1-La présence de trois chromosomes 21 :

Dans sa forme la plus courante, la trisomie 21 se caractérise par la présence de trois chromosomes 21. En général, l'origine de cette trisomie est une fécondation entre un gamète possédant un chromosome 21 et un gamète possédant deux chromosomes 21. Dans la très grande majorité des cas, l'anomalie est portée par l'ovocyte. En effet, le vieillissement des ovocytes est à l'origine d'anomalies méiotiques favorisant la survenue d'une trisomie. Cet

aspect physiopathologique explique que le risque de T21 soit directement lié à l'âge maternel (Dard, Furelaud, 2003). Normalement, un gamète possède un seul chromosome 21. La présence de deux chromosomes 21, peut provenir d'une non-disjonction des chromosomes homologues (lors de la première division de méiose) ou des chromatides sœurs (lors de la seconde division de méiose). La trisomie 21 est alors dite libre et homogène. Libre, car il y a bien trois chromosomes 21, non liés à un autre chromosome, donc une formule à 47 chromosomes. Homogène, car l'ensemble des cellules du zygote porte la trisomie. Ces T21 libres et homogènes sont *de novo*, accidentelles, avec un risque de récurrence pour de futures grossesses estimé à 1 % de manière empirique (même aneuploïdie ou autre anomalie chromosomique, ainsi une T21 peut récidiver en T13 par exemple). (Dard, Furelaud, 2003) (Figure 11)

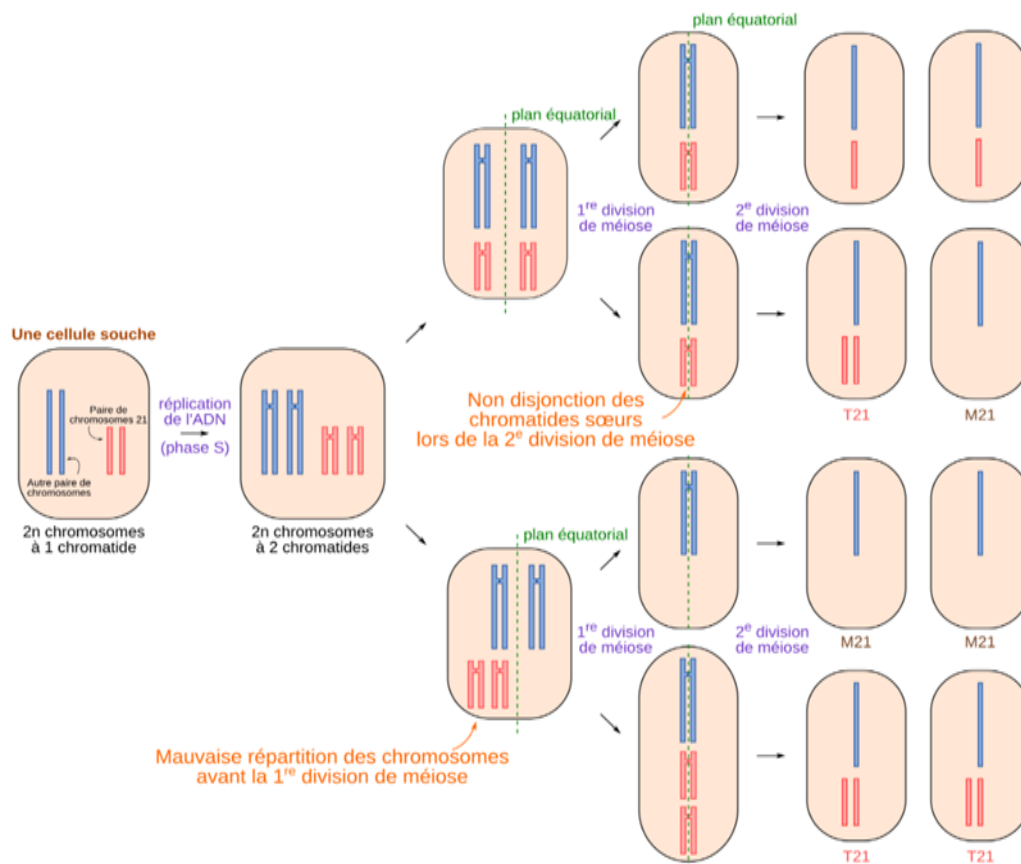


Figure11 : Les anomalies de la méiose pouvant entraîner une trisomie 21 (Pascal, 2003).

Des gamètes contenant deux chromosomes 21 peuvent être formés à cause d’anomalies lors de la première ou lors de la seconde division de méiose. Si un tel gamète féconde un gamète possédant un chromosome 21, l’embryon résultant possédera trois chromosomes 21. De telles méioses produisent également des gamètes sans chromosome 21. Cependant des embryons issus de ces gamètes ne sont pas viables. Une trisomie 21 libre peut avoir d’autres causes :

- Il est possible que l’un des deux parents soit déjà trisomique 21 : celui-ci transmet alors un ou deux chromosomes 21 à ses enfants.
- Il est possible que la non-disjonction de chromosomes ait lieu lors d’une division de mitose :
 - Chez l’un des parents (non trisomique), lors de la division d’une cellule précurseur des gamètes.

- Chez la personne trisomique, au tout début de son développement embryonnaire. Dans ce dernier cas, on assiste à une trisomie 21 mosaïques : seule une partie des cellules de l'individu sont trisomiques. Le phénotype des individus est variable, en fonction des organes touchés.

Le phénotype des trisomiques 21 s'explique par la présence en triple exemplaire de certains gènes portés par le bras long du chromosome 21. Par conséquent, d'autres anomalies chromosomiques que celles décrites jusqu'ici peuvent conduire à ce phénotype : il suffit pour cela que le bras long du chromosome 21 soit présent en triple exemplaire. C'est ce qui arrive en cas de translocation d'un chromosome 21 sur un autre chromosome. On observe alors une trisomie 21 non libre, avec une formule à 46 chromosomes. La translocation à l'origine de la T21 peut être réciproque ou robertsonienne. (Dard, Furelaud, 2003).

5,2-Les translocations Robertsoniennes :

Un autre type de translocation existe. Il s'agit des translocations dites robertsoniennes. Dans ce cas on observe la fusion complète de deux chromosomes différents ; par exemple d'un chromosome 21 complet avec un chromosome 14 complet. L'individu porteur d'une telle translocation équilibrée, a donc 45 chromosomes et est en bonne santé (par exemple : 1 chromosome 21 + 1 chromosome 14 + 1 chromosome 14;21, soit 3 chromosomes au lieu de 4). Tous les chromosomes ne peuvent pas donner de translocation robertsonienne. Seuls les chromosomes acrocentriques sont concernés. Il y en a cinq dans l'espèce humaine, les chromosomes 13, 14, 15, 21 et 22 (groupes D et G du caryotype). La particularité de ces chromosomes est d'avoir un centromère très « haut », avec un bras court (bras p), quasi inexistant, et porteur uniquement d'hétéro chromatine avec des séquences répétées (microsatellites) et dépourvues de gènes. Les bras courts ayant peu d'importance et étant relativement similaires d'un chromosome acrocentrique à un autre, ils peuvent être perdus et provoquer la fusion de deux chromosomes acrocentriques. Ainsi on peut observer une translocation 13;21 ou même 21;21. (Dard , Furelaud, 2003)(Figure 12)

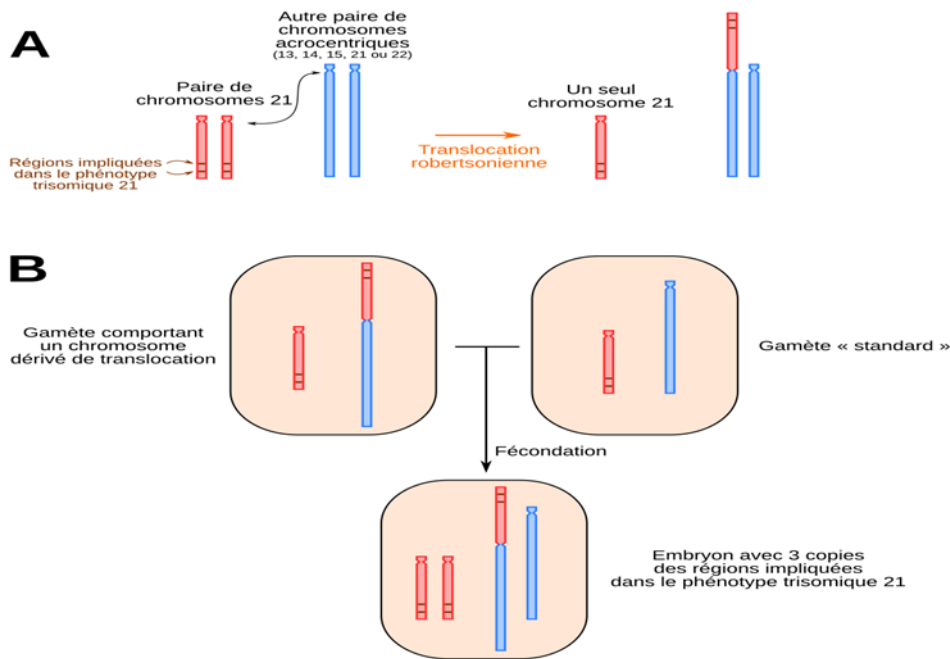


Figure 12 : Translocation Robertsonienne et trisomie 21.

5,3-Les translocations réciproques :

Dans le cas de la translocation réciproque (Figure 13), il y a un échange de matériel entre deux chromosomes. Cela peut concerner n'importe quel autosome ou gonosome. Ainsi, en cas de translocation réciproque 7;21, un fragment terminal de chromosome 7 est échangé contre un fragment terminal de chromosome 21. On se retrouve donc avec un chromosome 7 tronqué et ayant hérité d'un morceau de 21, et un chromosome 21 tronqué ayant hérité d'un morceau de chromosome 7. Ces chromosomes sont appelés « dérivés de translocation ». Bien sûr, ils sont en paires avec, respectivement, un chromosome 7 normal, et un chromosome 21 normal. L'individu porteur de cette translocation réciproque, porte 46 chromosomes. Il est en bonne santé, car tout le matériel chromosomique est présent en quantité normale, mais « mal rangé », ce qui n'occasionne pas de phénotype particulier. On parle de translocation équilibrée. (Dard, 2003). En revanche, en cas de grossesse il y a un risque important de transmission d'une anomalie chromosomique déséquilibrée. L'individu peut en effet transmettre son chromosome 7 anormal et son chromosome 21 normal. Dans ce cas on a donc un zygote qui porte trois fois le même fragment de chromosome 21 (celui de chacun des deux chromosomes 21 et celui présent sur le chromosome 7). Cet individu a une trisomie 21 partielle, mais également une monosomie partielle du chromosome 7. Dans ces circonstances, le zygote n'aura pas de trisomie 21 partielle si et seulement si son parent lui a transmis ses chromosomes 7 et 21 normaux ensemble, ou ses chromosomes 7 et 21 remaniés ensemble. La

genèse du déséquilibre est liée à la formation d'appariements non pas deux à deux des chromosomes homologues lors de la méiose, mais 4 à 4 (figure tétravalentes), avec donc 16 possibilités de disjonction. On comprend également que de nombreuses possibilités sont très déséquilibrées et donneront des fausses couches précoces. Ainsi ce type d'anomalie est en général héréditaire, transmis sur plusieurs générations, avec des problèmes de fertilité et des fausses couches à répétition. Ces translocations peuvent être héritées d'un des deux parents ou bien se faire de novo, c'est-à-dire apparaître lors de la méiose chez l'un des deux parents, ou lors des premières mitoses de l'embryon. (Dard ,2003).

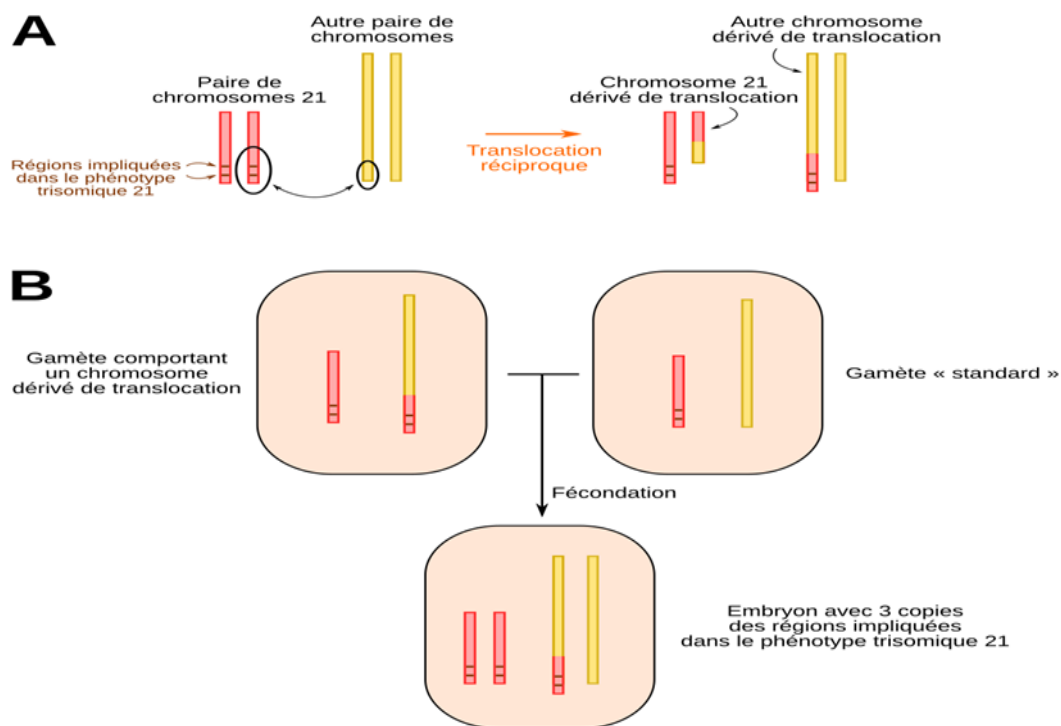


Figure 13 : Translocation réciproque et trisomie 21(Pascal, 2003).

(A) Une translocation réciproque correspond à un échange de matériel entre deux chromosomes.(B) Si un des gamètes contient un chromosome dérivé de translocation, l'embryon possédera donc trois morceaux de chromosomes 21 et présentera donc le phénotype trisomique 21.

5,4-Trisomie 21 partielle :

Seulement une partie du chromosome 21 est dupliquée. Dans ce cas, extrêmement rare, les signes et la sévérité de la pathologie dépendent de la zone du chromosome qui est dupliquée.

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)

6-Les caractéristiques des enfants trisomique21 :

L'enfant trisomique présente certaines caractéristiques morphologiques, cognitives, motrice qui se diffère à un enfant normal.

6,1-La caractéristique morphologique :

Un visage aplati et large, des yeux présentant un tricanthus, une petite taille, des mains courtes avec sillon au milieu et une langue large et plissée. Les femmes peuvent être fécondes et donner naissance une descendance normale ou trisomique, mais les hommes sont stériles a quelques rares exceptions prés. La durée de vie moyenne est de 17 ans et seules 8% des personnes atteintes survivent au-delà de 40 ans L'apparition du syndrome de Down est liée à l'âge de la mère. Les mères les plus âgées ont un risque nettement accru d'avoir des enfants atteints du syndrome de Down. Pour cette raison, on recommande maintenant l'analyse des chromosomes des fétus (par amniocentèse ou examen des villosités choriales) pour les mères les plus: les Un effet de l'âge du père, quoique moins pro- th once, a également été démontré. Même si l'effet de l'âge maternel a été démontré de nombreuses années auparavant, la cause en est Encore inconnue. Quoi qu'il en soit, il existe certaines corrélations biologiques intéressantes II est Possible qu'il v ait une diminution dépendante de l'âge de la mère de la probabilité de maintenir intact bivalent au cours de la prophase 1 de la méiose. L'apparition de la méiose dans les ovocytes (méiocytes femelles) vers la fin de la prophase I est un Phénomène courant chez de nombreux animaux. Chez les femmes, tous les ovocytes sont bloqués avant la naissance: La méiose reprend seulement après la puberté, ce qui signifie que les associations correctes de chromosomes dans le biva lent doivent être maintenues parfois pendant cinq dizaines d'années ou plus. Si nous supposons que ces associations ont une probabilité croissante d'as le temps de se rompre accidentellement, nous pou- vont en visage un mécanisme contribuant a une non-disjonction maternelle accrue avec l'âge La plupart des non-disjonctions liées i l'âge maternel se produisent lors de l'anaphase let non lors de l'ana- phase II, ce qui s'accorde bien avec cette hypothèse. Les seuls autres personne trisomies autosomiques qui survivent jusqu' 'a la naissance sont ceux atteints de trisomie 13 (syndrome de Patau) ou de trisomie 18 syndrome d'Edwards). Ces deux trisomies induisent des anomalies physiques et mentales graves Le phénotype général de la trisomie 13 comprend un bec- de-lièvre, une tête petite et malformée, une dysplasie des pieds et une durée de vie

moyenne de 130 jours Celui de la trisomie 18 comporte des oreilles pointues une petite mâchoire, un pelvis étroit et une dysplasie des pieds. La plupart des bébés atteints de trisomie 18 meurent dans les semaines qui suivent leur naissance. Tous les autres trisomiques meurent *in utero* (Griffiths, 2010).

6,2- Caractéristique cognitif :

La trisomie 21 est un trouble génétique relativement bien connue du public et les enfants ayant ce syndrome sont faciles à identifier en tant qu'enfants ayant des problèmes d'apprentissage modérés ou sévères. Plus de 130 ans se sont écoulés depuis que Langdon Down a décrit la trisomie 21 pour la première fois et la découverte de l'exemplaire supplémentaire du chromosome 21 par Lejeune et son équipe de généticiens français remonte à plus de 30 ans. On peut supposer que les effets indésirables qu'a la trisomie sur le développement des enfants sont bien connus aujourd'hui et la croyance selon laquelle la trisomie est invariablement associée à des capacités d'apprentissage très limitées est profondément enracinée dans l'esprit du public. Plusieurs professionnels qui travaillent avec les enfants trisomiques sont aussi susceptibles que le commun des mortels à croire au stéréotype de l'enfant atteint de trisomie à savoir un être affectueux sociable mais peu intelligent. Même les parents d'enfants trisomiques conviennent souvent que cette description stéréotypée s'applique dans une large mesure à leur propre enfant quoiqu'ils estiment inapproprié paradoxalement de décrire d'autres enfants trisomiques de cette manière (Wishart et Johnston 1990). Le stéréotype largement accepté de l'enfant trisomique reflète une croyance selon laquelle tous les enfants atteints de trisomie 21 ont des habiletés et des personnalités semblables. Il existe peu de preuves scientifiques à l'appui de ces généralisations et un nombre important d'études les contredisent carrément. Le document présent met principalement l'accent sur les capacités d'apprentissage des enfants trisomiques mais des études portant sur la personnalité et le tempérament appuient l'hypothèse d'une grande variabilité individuelle (Cicchetti et Beeghley 1990; Stratford et Gunn 1996). En ce qui concerne les capacités cognitives durant la petite enfance les preuves d'une grande variabilité sont particulièrement bien établies. Certains enfants trisomiques présentent une déficience intellectuelle profonde mais la majorité d'entre eux appartiennent aux catégories de déficience modérée ou sévère et une minorité est dotée d'une intelligence à la frontière de la normale. Des examens d'études psychométriques longitudinales et transversales montrent que le quotient intellectuel des enfants et des adultes trisomiques peut varier de 50 à 60 points.

Cet écart n'est pas très différent de celui observé chez le reste de la population même si les valeurs absolues sont plus faibles.

6,3-Caractéristique motrice :

Des observations sur le développement sensori-motrices de 0_3ans à l'aide de l'échelle, Urgerais et Hunt montre un écart progressif entre l'âge chronologique et le développement dans tous les domaines, et pour les trisomiques 21 prend plus de temps pour passer d'un stade à un autre. (Nacka et Julien, 1997) Les enfants porteur de trisomie 21 présentent un léger retard au cours des premières stades de l'apprentissage de la motricité (rouler, s'asseoir) ce retard s'accélère au cours de développement : les enfants porteurs de trisomie 21 ne maîtrisant la marche qu'entre 15 et 24 mois contre 18 mois maximum par rapport à l'enfant Normale. (Nacka et Julien, 1997).

7-Bases moléculaires de la trisomie 21 :

Le génie génétique permet actuellement d'analyser directement les gènes sur les cellules amniotiques et trophoblastiques, à l'aide d'acide nucléique puis par autoradiographie, elle visualise la longueur du ou des fragments génétiques concernée et dresse ainsi une « carte de restriction » de la région du génome L'homme possède 100,000 gènes fonctionnels. Le chromosome 21 comporte environ 225 gènes ce qui correspond à 45 millions de paires de bases d'ADN, soit 1%, du matériel génétique. (Gardiner, 2000) Dans la trisomie 21, un effet de dosage avec un facteur de 1,5 dans l'expression de nombreux gènes par rapport à la normale (facteur de 1 pour 2 chromosomes 21) et il est probable que le phénotype de l'affection soit dû à un déséquilibre d'activité génique. L'intervention de facteurs épigénétiques ou environnementaux pourrait expliquer la variabilité d'expression phénotypique du syndrome. L'observation de trisomie partielle du chromosome 21 a permis d'attribuer la majorité des signes cliniques de la trisomie 21 à la région distale du chromosome 21 (région 21q22). La plupart sont situés dans la région 21q22. Bien que le phénotype de l'affection soit surtout due aux nombres de gènes présents dans cette région, quelques gènes semblent plus spécifiques comme le gène codant pour le précurseur de la protéine amyloïde (APP) en cause dans la maladie d'Alzheimer, celui codant pour la super oxyde dismutase (SOD) qui est impliqué dans le vieillissement et d'autres également exprimés dans le système nerveux central (Gardiner, 2000).

7,1-Chromosome 21 :

La trisomie 21 est une anomalie chromosomique identifiée par la présence d'une troisième copie, partielle ou complète, du chromosome 21. C'est le cas le plus fréquent de trisomie et peut être détectée avant la naissance grâce au dépistage prénatal. Elle a des conséquences physiologiques et physiques, mais elle augmente également le risque de certaines maladies. Des soins et un suivi spécial sont essentiels pour améliorer la qualité de vie des enfants affectés. (Estelle, 2018) En mai 2000 de la séquence de 99,7 % (33 46 Mb) du bras long du Chr 21. Le Chr 21 est, chez l'homme, l'un des plus petits chromosomes, son bras long représentant environ 1 % de la séquence totale du génome. Le contenu en gènes est très variable selon les régions. Le nombre (Estelle.2018)

7,1,1-Cartographie physique du chromosome 21 :

Les progrès de la génétique moléculaire ont permis une connaissance de plus en plus précise de la carte physique et génétique du chromosome 21 depuis les premières localisations géniques obtenues par la technique des hybrides somatiques, qui concernaient les gènes SOD1 (superoxyde dismutase 1) et IFNAR1 (interféron-alpha/beta récepteur alpha Chain), jusqu'à la publication exacte de gènes n'a pas été déterminé avec certitude, l'estimation initiale était de 225 gènes, mais l'étude de la transcription suggère que l'annotation de la séquence est loin d'être complète. L'estimation actuelle est de près de 400 gènes codant pour des protéines (Gardiner ; 2006) L'annotation génique du 21 s'appuie aussi sur la génomique comparative, par exemple avec la séquence du Chr 22 du chimpanzé, qui est homologue du Chr 21 humain, ou avec le génome murin. Ces comparaisons ont permis de mettre en évidence la présence de séquences conservées non codantes (CNG) très probablement fonctionnelles, bien que cette fonction reste inconnue à ce jour (Reymond 2002). Enfin, plusieurs micro ARN ont été identifiés sur le Chr 21 (Gardiner; 2010) sans que leur rôle soit précisément connu.

7,1,2-Cartographie génique du chromosome 21 :

Une variation du nombre de copies des gènes du chromosome 21 humain (HSA21) entraîne des anomalies morphologiques et physiologiques d'un grand nombre d'organes chez les patients. La Trisomie 21, et les monosomies partielles du HSA21 conduisent à des phénotypes complexes et variables. Afin d'identifier les gènes du HSA21 sensibles aux effets de dose, nous avons développé le modèle de monosomie Ms1Yah, pour la région Prmt2-

Col6a1 du chromosome murin 10 (MMU10). L'analyse de ce modèle a montré que les souris Ms1Yah développent une altération des réponses inflammatoire et pulmonaire suite à une instillation de (LPS). L'analyse, par Q-PCR, de l'expression des gènes de la région a mis en évidence deux gènes candidats : Prmt2 et S100B. Ces travaux ont montré d'une part que Prmt2 intervient dans la régulation de l'expression des cytokines pro-inflammatoires TNF- α et IL-6 de façon dose dépendante, via son rôle inhibiteur de la signalisation NF-KB. La réponse inflammatoire serait la résultante du croisement de deux voies de signalisation : LPS-TLR4-NF-KB-Prmt2 et S100B-RAGE-NF κ B. Il faudrait que la voie Prmt2 soit en défaut pour observée un effet de S100B dans l'inflammation. L'injection d'un anticorps anti-S100B chez des souris B6 favorise une diminution de l'HRA induite par l'instillation de LPS. L'analyse préliminaire de l'utilisation de cet anticorps dans un modèle d'asthme montre là encore une capacité à diminuer l'HRA pour les doses les plus fortes de méta choline, ce qui laisse entrevoir le potentiel thérapeutique d'une telle molécule. (Dalloneau, 2010) (Figure 14).

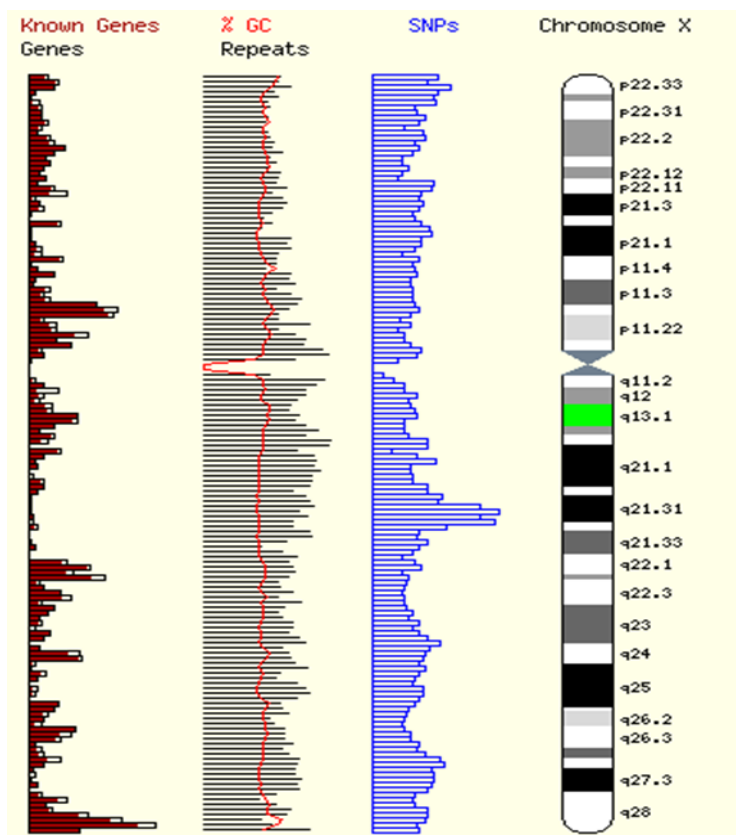


Figure 14 : Cartographie génique du chromosome 21 (Carrel, and Willard, 2005).

7,2-Technique de cytogénétique conventionnelle : caryotype :

Dans environ 95% des cas, on observe la présence d'un chromosome 21 entier surnuméraire, qui est généralement d'origine maternelle. Environ 3% des sujets atteints de syndrome de Down ont le nombre normal de 46 chromosomes, mais ont un chromosome 21 supplémentaire transloqué vers un autre chromosome. La translocation la plus fréquente est la t (14;21), dans laquelle une partie d'un chromosome 21 supplémentaire est fixée sur un chromosome 14. Dans la moitié des cas environ des translocations t (14;21), les 2 parents ont des caryotypes normaux, la translocation est alors dite de novo. Sur la moitié restante, un des parents (presque toujours la mère), bien que phénotypiquement normal, ne possède que 45 chromosomes, dont un est le chromosome de translocation t (14;21). L'autre cause la plus fréquente de translocation est t (21;22). Dans ces cas, les mères porteuses de cette translocation ont un risque d'environ 1:10 d'avoir un enfant atteint du syndrome de Down; le risque est plus faible dans le cas des pères porteurs. Le chromosome de translocation 21q21q, est beaucoup moins fréquent. Il est particulièrement important pour déterminer si un parent est porteur ou mosaïque d'une translocation 21q21q. Dans de tels cas, chaque descendant d'un porteur de la translocation aura soit un syndrome de Down soit une monosomie 21. Si le parent est porteur d'un syndrome mosaïque, le risque est similaire, bien que ces sujets puissent également avoir des enfants qui ont des chromosomes normaux. Le syndrome de Down en mosaïque est probablement dû à une non-disjonction au cours de la division cellulaire chez l'embryon. Les sujets qui ont un syndrome de Down mosaïque ont deux lignées cellulaires, une normale avec 46 chrom et une autre avec 47 chrom, dont un chromosome 21 supplémentaire. Le pronostic intellectuel et du risque de complications médicales dépend probablement de la proportion de cellules trisomiques 21 dans chaque tissu différent, dont le cerveau. Il existe deux principales techniques de marquage en bandes des chromosomes (banding), utilisées en routine :

Les bandes G :(Giemsa): obtenues après traitement des chromosomes par la trypsine.

Les bandes R :(Reverse Band): obtenues par un traitement à la chaleur. Dans les deux cas, les bandes ne deviennent visibles qu'après une coloration avec le Giemsa 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 _L.jpg. (Grouchy, Turleau, 1982).

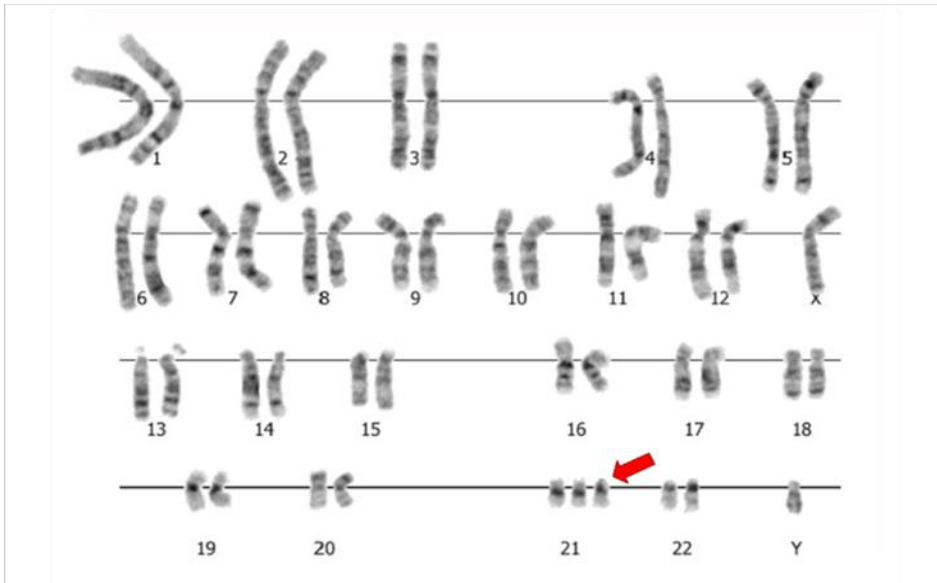


Figure 15 : Caryotype en bande G d'une trisomie 21 libre chez une fille (47, XX,+21), présence de 3 copies de chromosomes 21. (Paulo ; 2014)

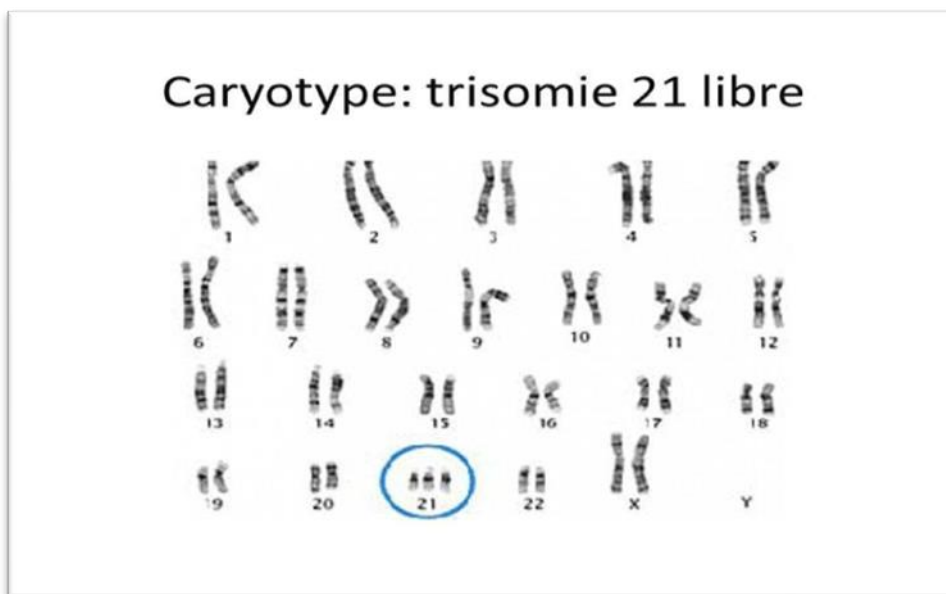


Figure 16 : Caryotype en bandes R d'une trisomie 21 libre et homogène chez une fille (47, XX, +21), présence de 3 copies de chromosomes; 2014)

8-Diagnostic prénatal de la trisomie 21 :

Le diagnostic prénatal fait référence à l'ensemble des méthodes qui permettent l'approfondissement des connaissances sur l'état génétique et métabolique du fœtus, sa constitution chromosomique (y compris le sexe) et ce, à un stade de plus en plus précoce de la grossesse (Durand, Goulet. 1992). Il permet des interventions précoces dans le respect des choix individuels. 39 Les méthodes utilisées pour détecter la trisomie 21 sont l'amniocentèse, la biopsie chorale et la fœtoscopie. L'amniocentèse est pratiquée non pas de façon systématique mais sous ordonnance médicale, en présence immédiate du médecin pathologiste. Puisque l'amniocentèse est la méthode la plus couramment employée, d'autres données complètent sa description. L'amniocentèse comporte certains risques : elle entraîne dans 2% des cas des hémorragies fœtales ou maternelles et dans 0,3% des cas la perte du fœtus. Les principales indications de l'amniocentèse sont :

- A) Grossesse chez une femme de plus de 38 ans.
- B) Couple ayant eu un enfant atteint de trisomie.
- C) Grossesse chez une femme conductrice saine d'une affection dont l'hérédité est liée au sexe, par exemple hémophilie A ou myopathie de Duchenne.
- D) Diagnostic d'un trouble métabolique du fœtus.
- E) Détermination du sexe du fœtus.
- F) Détermination de l'alpha-foetoprotéine. .

En effet, l'augmentation de l'alpha-foetoprotéine est très spécifique de ces malformations, bien qu'on observe parfois aussi dans le syndrome de Turner, l'atrésie duodénale, la néphrose congénitale et les malformations multiples. Le sérum de la mère porteuse d'un enfant trisomique 21 est riche en foetoprotéine et en oestrogène (Wald *et al.* 1988). La présence de sang dans le liquide amniotique peut fausser les résultats (Fattorusso., Ritter 1986).

Les indications de même que les facteurs de risque entre l'amniocentèse, la fœtoscopie et la biopsie chorale. Des statistiques au Québec démontrent l'ampleur croissante de la demande relative à ces méthodes. Même si les accouchements depuis 1979 ont diminué de 15%, le nombre d'échographies obstétricales est passé de 67 846 à 158 222 entre 1979 et 1985. Le nombre d'amniocentèses a doublé entre 1980 et 1986, passant de 1 480 à 3 141. En 1985, 61

biopsies chorales ont été effectuées et on en dénombrait 139 au Québec en 1986. Des auteurs s'interrogent sur l'âge maternel requis pour ce dépistage (Read et Donnai *et al* 1988). L'implication psychologique engendrée par l'annonce d'une telle anomalie suscite des controverses quant à l'utilisation des tests de dépistage systématiques chez les femmes enceintes de 35 ans et plus. « Outre les risques de multiplication abusive de tels examens, il existe aussi toute une série de problèmes liés à l'existence de faux positifs ou de faux négatifs » (Petitnicolas. 1994). Le docteur Ségolène Aymé, directrice du SC 11 de l'Inserm (consacré à la cartographie du génome humain à des fins de recherche clinique) commente le danger potentiel qu'un tel dépistage en masse soit fait en amateur. Elle suggère d'encadrer la disponibilité de ces tests par des recommandations voire même des réglementations (Petitnicolas. 1994).

8.1- Conseil génétique :

Pour un couple ayant un enfant (ou un fœtus) trisomique 21: l'étude du caryotype du cas index permet de préciser l'origine de cette trisomie :

8.1.1- T21 libre et homogène ou T21 libre et en mosaïque :

Origine "accidentelle" : c'est un problème de non-disjonction méiotique ou plus rarement mitotique (post fécondation). La très grande majorité des cas est pré zygotique, c'est à dire avant la fécondation. Il y avait 2 chromosomes 21 au lieu d'un seul, soit dans l'ovule soit dans le spermatozoïde. En fait c'est plus souvent dans l'ovule : 90% sont d'origine maternelle. La majorité des T21 proviennent d'une non-disjonction méiotique maternelle lors de la 1ère mitose de méiose Le risque de récurrence dans ces cas est très faible, au maximum de 1% avant l'âge de 40 ans, égal au risque de l'âge maternel après 40 ans. Il y a donc une faible augmentation du risque avant l'âge de 40 ans. Ceci parce que certains couples ont un facteur prédisposant supplémentaire à l'âge maternel (dans de très rares cas il peut y avoir une mosaïque germinale de T21 chez un des 2 parents, sinon peut-être il y a-t-il d'autres facteurs favorisant les non-deys jonctions, mais ils n'ont pas été identifiés avec certitude). Ainsi pour la très grande majorité des couples, le fait d'avoir un enfant trisomique ne modifie pas leur risque. Mais comme on ne peut distinguer ces couples de ceux qui ont vraiment un risque supplémentaire, on donne ce petit risque accru global de l'ordre de 1%. De toute façon, pour toutes leurs futures grossesses, ce couple pourra avoir, s'il le souhaite, une vérification du caryotype fœtal (en général par amniocentèse), prise en charge par la sécu. (Renaud *et al*, 2011).

8,1,2-T21 non libre (par translocation ou inversion) :

Il est hautement souhaitable de vérifier le caryotype des 2 parents. Dans la moitié des cas l'un des deux parents a une anomalie chromosomique équilibrée. Pour les autres cas, il s'agit alors d'une anomalie de novo chez l'enfant, le risque de récurrence pour les autres grossesses du couple est là aussi faible, maxi 1%Mais en cas d'anomalie équilibrée chez un des 2 parents, le risque de récurrence est plus élevé, variable selon l'anomalie et le sexe du parent porteur de cette anomalie. En général, risque de l'ordre de 5-10% (mais peut aller jusqu'à 100% dans les exceptionnelles translocations robertsoniennes 21-21). Là encore, vérification possible du caryotype fœtal, si le couple le souhaite, pour toutes les futures grossesses, par amniocentèse ou parfois PVC

Matériel

&

Méthodes

Chapitre 2 :

Matériel & Méthodes :

1. Echantillonnage :

En ce qui concerne L'échantillon, nous n'avons pas un chance de réaliser une procédure de caryotype pour n'importe quel groupe et ce qui remonte à la pandémie du virus corona « COVID-19 », mais nous avons pris un aperçu de la partie pratique pour plus de précisions.

2. Critères de sélection :

2,1 Critères d'inclusion :

Qui passe par des enfants trisomiques qui sont au centre et ont généralement moins de 19 ans afin que l'acceptation par leurs parents de mener l'étude et puisse présenter une image spécifique de ce syndrome (retard mental, Syndrome dysmorphique, présence d'anomalies congénitales).

2,2 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.

3. Méthode d'étude :

La méthode comprend deux parties principales :

- Dans la première partie:** des données de base sont collectées sur 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, et en se référant au dossier médicale de l'enfant.
- Dans la deuxième partie:** une analyse cytogénétique qui a pour but, la mise au point du caryotype simple comme un outil de diagnostic postnatal de la trisomie 21.

4. Examens de diagnostic :

4,1 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 5ème 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 (m²) Trois classes ont été définies selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO, 1998):

- $IMC \leq 25$ kg/m²: correspond au poids idéal

- $25 < IMC < 30$ kg/m²: correspond à un surplus de poids ;

- $IMC > 30$ kg/m²: correspond à une obésité

4,2 Examens biologiques :

4,2,1 Prélèvements sanguins :

Afin de procéder à une prélèvement sanguine, le patient doit jeûner pendant 10 heures pour que le milieu soit stérile consiste en une prise de sang veineux 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.

- La quantité de sang minimale nécessaire est de 5 ml.

On doit vérifier l'a Dans le cas où l'échantillon ne peut être utilisé de manière immédiate. Il sera conservé à 4 ° C pendant 4 jours au maximum.

- aspect de l'échantillon, quantitativement et qualitativement

5. Analyse cytogénétique :

5,1 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 observé sous microscope optique relié à un ordinateur, et les chromosomes seront alors classés par paire.

5,2 Collecte et culture des lymphocytes :

La collecte des lymphocytes est la suivante :

- Les tubes de sang sont laissés pendant 30 à 80 minutes à température ambiante pour séparer les globules rouges des globules blancs.

- Les globules rouges plus denses que les lymphocytes sédimentent dans la moitié inférieure du tube laissant au-dessus, une couche plasmatique enrichie en lymphocytes qui est recueillie et utilisée pour les mises en culture.

- Suspendre la suspension cellulaire dans du milieu de culture RPMI 1640 avec une valeur spécifique sans glutamine L (Eurobio) dans des flacons de type Falcon. C'est un milieu liquide prêt à l'emploi.

5,3 Le caryotype standard :

Le caryotype (ou caryogramme) est l'arrangement standard de l'ensemble des chromosomes d'une cellule, à partir d'une prise de vue microscopique. Les chromosomes sont photographiés et disposés selon un format standard : par paire et classés par taille, et par position du centromère. On réalise des caryotypes dans le but de détecter des aberrations chromosomiques (telles que la trisomie 21) ou d'identifier certains aspects du génome de l'individu, comme le sexe (XX ou XY). Notons qu'un caryotype se présente sous forme de photographie. et tout ce la après la blocage des mitoses en métaphase.

La méthode d'obtention des chromosomes en métaphase comporte 6 étapes qui sont :

1 Arrêt de la culture cellulaire ou blocage des mitoses :

2 Choc hypotonique.

3 Préfixation.

4 Fixation

5 Etalement chromosomique

6 Observation et lecture des lames.

7 Lecture des résultats

5,3,1 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.

5,3,2 Choc hypotonique :

Cette étape ; indispensable pour avoir un étalement correct ;entraîne le gonflement des cellules par différence de pression osmotique et la lyse des lymphocyte librent ainsi chromosomes métaphasique.

5,3,3 Préfixation :

Il s'agit d'une étape de préparation des lymphocytes à la fixation définitive.On prépare la solution de fixation qui est un mélange de méthanol et d'acide acétique, dite carnoy acétique.

5,3,4 Fixation :

La 1ère fixation se fait en ajoutant volume de la solution de fixation puis on mélange, tout d'abord doucement jusqu'à dissolution totale du culot. On laisse pendant quelques minutes l'air libre. On centrifuge à 1000 tours / minutes pendant 5 minutes et on élimine le surnageant.Cette opération de de fixation peut être réalisée deux ou plusieurs fois

5,3,5 Etalement chromosomique :

Cette étape a pour but d'obtenir des métaphases avec des chromosomes bien séparés .La préparation peut être étalée en déposant quelques gouttes de la suspension cellulaire sur une tranche de tranche où les lames sont immergées pendant au moins 24 heures dans un pourcentage d'acide sulfurique (un agent de séchage efficace)L'étalement chromosomique est sensible à plusieurs variables: température, humidité,technique de séchage et qualité du choc hypotonique.

5,3,6 Observation et lecture des lames :

La lecture des résultats a été réalisée grâce à un 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).Sous microscope, on voit les chromosomes en métaphase et on essaye de repérer les mitoses avec des chromosomes bien visibles, structurés et

individualisés. Dans le cas contraire, il faut tout recommencer (à partir du même prélèvement (le sang) ou d'un autre si celui-ci a été fait plus de 3 jours auparavant).

5,3,7 Lecture des résultats :

On ne peut donc les distinguer les uns des autres que par leur taille et leur forme. Cependant, ces critères sont insuffisants pour assurer la reconnaissance et l'interprétation correcte des anomalies chromosomiques. Pour reconnaître spécifiquement chaque paire chromosomique, on utilise donc des techniques de marquage particulières qui permettent d'obtenir une coloration inhomogène des chromosomes par le Giemsa et l'apparition de bandes. C'est la succession de bandes sombres et claires le long d'un chromosome, identique chez tous les individus pour un chromosome donné, qui en permet l'identification précise, selon le même principe qu'un code à barres.

Résultats

&

Déscussion

Nous n'avions pas d'échantillon spécifique pour l'étudier et donner le résultat et la discussion, mais à travers ce que nous avons regardé sur Internet, des livres et des mémos précédents, parmi eux se trouvait la note du professeur « Ben Ali » qui nous a beaucoup aidés à obtenir des informations sur le sujet, de sorte que nous avons conclu qu'il existe plusieurs facteurs qui ont un impact majeur sur la trisomie 21.

2-1. L'âge maternel à la conception :

- Dans notre étude, l'âge maternel au moment de la naissance connaît une croissance importante à partir de la tranche d'âge de 31-35 ans, avec un pic à 36-40 ans. Il y a une explosion des cas à partir de cette tranche d'âge confirmant les données internationales. En effet le risque de trisomie 21, comme celui d'un bon nombre d'aneuploïdies, augmente avec l'âge maternel avec un âge critique de 35 ans. Des études faites en Malaisie, pays en voie de développement où le dépistage prénatal n'est pas non plus toujours effectué et donc comparable sur ce plan, retrouvent une recrudescence de cas de trisomie 21 au delà de 35 ans [112].

Grace à nos statistiques dans l'association d'aide aux handicapés mentaux sur l'effet de l'âge maternel sur le fait d'avoir un enfant mongol, nous obtenons le tableau suivant :

Tableau 4 : Résultat de l'effet de l'âge maternel sur la trisomie 21 :

| Nom de l'enfant trisomique | L'âge de maternel pendant la grossesse |
|-----------------------------------|---|
| W.A | 38 |
| H.I | 40 |
| M.H | 40 |
| S.Y | 27 |
| B.C | 34 |
| B.R | 33 |
| B.M | 36 |
| H.M | 41 |
| B.L | 45 |
| B.A | 41 |
| T.W | 40 |
| R.F | 42 |
| B.M | 35 |
| Z.I | 39 |
| B.M | 24 |
| Y.Z | 39 |
| K.A | 40 |
| M.B | 39 |
| W.C | 40 |
| R.M | 41 |
| T.F | 47 |
| C.M | 36 |
| B.I | 28 |
| D.I | 45 |
| B.M | 27 |
| K.N | 31 |
| T.M | 33 |
| M.C | 37 |
| M.M | 36 |
| B.N | 22 |

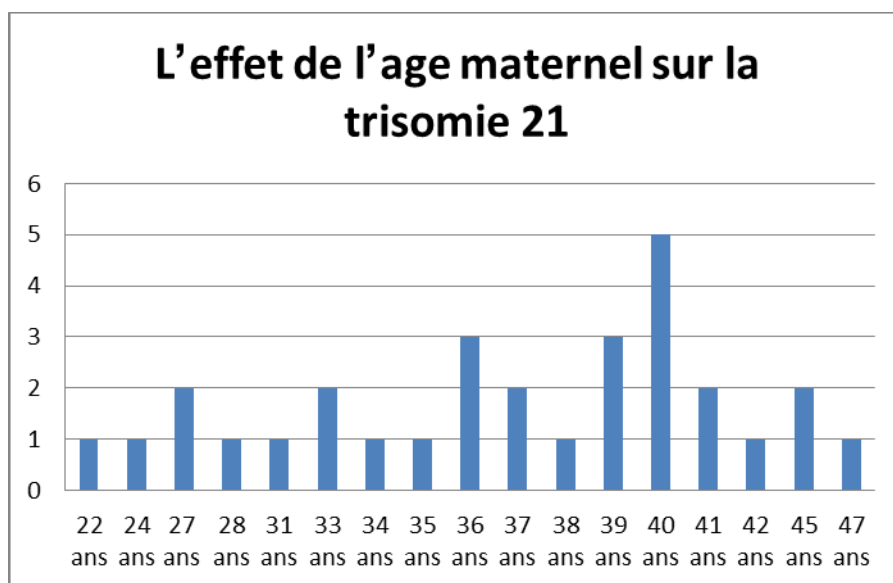


Figure 17 : Résultat de l'effet de l'âge maternel sur la trisomie 21.

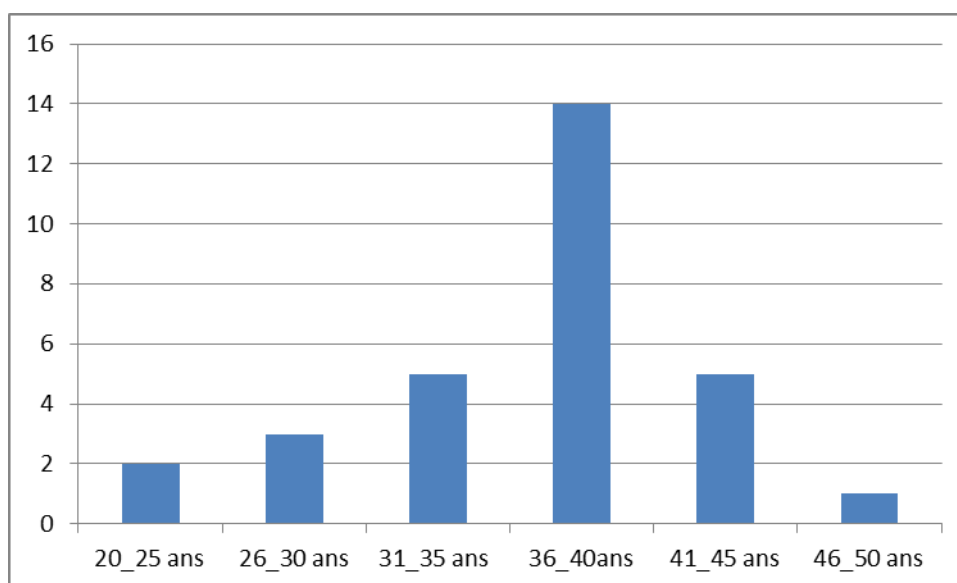


Figure 18 : Résultat de l'effet de l'âge maternel sur la trisomie 21.

CONCLUSION

La trisomie 21 est une maladie génétique qui a pour principale conséquence une déficience intellectuelle. Elle s'exprime différemment en fonction des personnes atteintes de l'anomalie mais elle reste un handicap majeur pour leur autonomie et leur vie « normale » dans notre société. Supprimer le chromosome 21 surnuméraire est le rêve de tout chercheur travaillant sur cette affection. Bien sûr, les techniques actuelles ne permettent pas de telles prouesses et il semble même impensable que l'on puisse un jour parvenir à modifier le nombre de chromosomes dans l'ensemble des quelques milliards de cellules qui constituent l'être humain. Alors, à ceux qui se demandent : « Peut-on réellement guérir de la déficience intellectuelle ? Doit-on encore croire en un traitement ? ». Nous répondrons que la recherche est au seuil d'une nouvelle ère. Grâce aux travaux menés depuis plusieurs dizaines d'années sur la pathologie, aidés par les sciences nouvelles performantes, les découvertes récentes sont riches d'espérance. S'il n'est pas encore possible de guérir de la déficience intellectuelle, le dynamisme grandissant des chercheurs et l'ensemble des connaissances réunies donnent raison de croire qu'il devient possible de cibler des mécanismes défaillants d'ordre biochimique et génétique, de créer des molécules thérapeutiques et de tester, chez l'homme, ces stratégies innovantes. Ce manuscrit fait la synthèse des voies thérapeutiques concernant la trisomie 21. Il peut permettre de répondre aux questionnements des malades, de leur famille et de tous ceux qui cherchent à comprendre la pathologie et qui espèrent une issue profitable. Conçu pour intéresser un ensemble de personnes le plus vaste possible, nous avons essayé de répondre à une problématique initialement posée en introduction. Nous reposons finalement cette interrogation : quand serons-nous capables d'exercer une bonne médecine c'est-à-dire quand serons-nous capables de traiter la déficience intellectuelle des patients porteurs d'une trisomie .

Références

- Anthony GJF, David Suzuki T, Chrystelle S.** (2002) Introduction à l'analyse génétique. Paris: De Boeck Université,; p87 .
- Antonarakis SE , Avramopoulos D, Blouin JL, Talbot CC, Schinzel AA,** Mitotic errors in somatic cells cause trisomy 21 in about 45 % of cases and are not associated with advanced maternal age. *Nat Genet* 1993; 3:146 -50.
- Maternal SNPs in the p53 pathway: Risk factors for trisomy 21? *Disease Markers* 2013:41-49.
- 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.
- 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.
- 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.
- Briard ML, Morichon-Delvallez N.** Anomalies chromosomiques. EMC Pédiatrie 2006 ; 4-002-T-30.
- Binkert F.** Diagnostic cytogénétique avant et après un traitement contre la stérilité. *J Fertil Reprod* 2006; 9(4):13-17.
- Cicchetti et Beeghley,** Le développement cognitif chez les jeunes enfants atteints de trisomie 21, Down Syndrome Resource Foundation, 1990.
- Cina V.** Le conseil génétique : aspects théoriques et pratique en prénatal. *Rev Med Suisse* 2008; 4:931-4.
- Cuilleret M** (2003). Trisomie 21 : aide et conseils .4^{ème} édition .Paris : Masson.

- Dard, O. Gilles Furelaud.** La trisomie 21 : origines et quelques chiffres Cet article est publié en novembre 2003.
- Dalloneau E.** Identification de gènes à effet de dose impliqués dans la pathophysiologie des aneuploïdies associées au chromosome 21. Médecine humaine et pathologie. Université d'Orléans, 2010.
- Doubaj Y, Cherkaoui Jaouad I, Chafai Elalaoui S, Cherkaoui Dequaqi S, Sefiani A.** La récurrence de la trisomie 21 libre et homogène. A propos de trois observations. *Médecine du Maghreb* 2010;175:29-34.
- Durand Suzanne, Goulet Céline** (1992). Le diagnostic prénatal. Mieux comprendre pour mieux agir. Nursing Québec, vol. 12, p. 15-24.
- De Robertis EDP, De Robertis EMF.** Biologie Cellulaire et Moléculaire. ED. Québec Presses Université Lavall, 1983 ; 758 P.
- Donnai Dian, Andrews Tony** (1988). Screening for Down's syndrome. *BMJ*, October, vol. 297, p. 876.
- Estelle B,** 2018 Aspects cliniques des anomalies des autosomes hors trisomie 21. Colloque de biologie médicale spécialisée, **Institut Pasteur**, 15 mai 1995.
- Fattorusso V., Ritter O.** (1986). Vademecum clinique du symptôme à l'ordonnance. Italie, Masson, 11e édition, 1661 pages.
- 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) *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(1):29-34.
- Gardiner K, Davisson M.** The sequence of human chromosome 21 and implication for research into Down syndrome. *Genome Biol*, 2000, 1 (2): 1-9.
- Grouchy J, Turleau C.** Les techniques d'étude : le caryotype, Atlas des maladies chromosomiques. Expansion Scientifique française, Paris, 1982.
- Griffiths, Wissler, Lewontin, Carroll.** Introduction à l'analyse génétique, 5^e édition, Paris, mars 2010, 978-2-8041-6013-5: 569.

- Grouchy J, Turleau C.** Les techniques d'étude : le caryotype, Atlas des maladies chromosomiques. Expansion Scientifique française, Paris, 1982. *Genet Cytogenet Oncol Haematol*, May 2000.
- Gardiner K ;** Med Genet, Dermitzakis ET, Reymond A, Kuhn DE, Trisomie 21 : 50 ans entre médecine et science, *Med Sci*, Tan YH, *JExp Med*, Paris 15 March 2010, 26 : 267–272.
- Hulten M :** on the origin of Down syndrome. *Jurnal of Medical* 45 :S 32-S32
- Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, et al.** Chromosome 21 mapping and sequencing consortium. *Nature* 2000;405:311-319.
- 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.
- 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.
- Lamb NE, Feingold E, Savage A, et al.** Characterization of susceptible chiasma configurations that increase the risk for maternal nondisjunction of chromosome 21. *HumMol Genet* 1997;6:1391-9. Octobre, p. 4.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Le Fiblec, B. et coll. -Dépistage prénatal de la Trisomie 21:** Bilan d'une stratégie, apports des marqueurs sériques. *Feuillets de Biologie*; 215 59-63, 1997.

- 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.
- Morichon-Delvallez N.** Cytogénétique prénatale. EMC gynécologie/Obstétrique 2006 ; 5-031-A-15
- 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.
- Morichon-Delvallez N.** Cytogénétique prénatale. EMC gynécologie/Obstétrique 2006;5-031-A-15.
- Mou X, Wu Y, Cao H , Meng Q, Wang Q, Sun C, Hu S, Ma Y and Zhang H.** Générations of disease-specific induced pluripotent stem cells from patients with different karyo-types of Down syndrome. *Stem Cell Research & Therapy* 2012;3:14.
- Modell B, Darr A.** Genetic counselling and customary consanguineous marriage. *Nat Rev Genet* 2002;3:225-9
- Muller F. et al.**-Marqueurs sériques maternels de la Trisomie 21 fœtale. *La Presse Médicale*; 24, n°27, 1265-1269, 1995.
- Malan V, Romana S.** Diagnostic des anomalies chromosomiques par CGH array en pathologie constitutionnelle : la fin du caryotype en première intention. *Archives de Pédiatrie* april 2012;19(4):437-442.
- Nina N. Powell-H.,** anomalie chromosomique et génétique Syndrome de Down, juin 2020.
- Nacka N., L. Julien,** la motricité globale d'enfant présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, avril 2008, 61-7.
- Orgeolet S Girard, Choiset A.** Formes cytogénétiques et épidémiologie de la trisomie 21. *Cahier de formation Bioforma* 1999;15:13-18.
- Panissie L.** soutenu publiquement en juin 2014 : Le jeune enfant porteur de trisomie 21, effets sur les interactions mère-enfant et sur l'émergence du langage. Psychologue, CAMSP, Villeneuve d'Ascq.
- Panrose L.** The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet* 1933 ; 27 :2019-24 .

- Pascal**, La trisomie 21 : origines et quelques chiffres Cet article est publié en novembre 2003.
- Petitnicolas Catherine** (1994). Le mongolisme au carrefour du dépistage. La Presse. Montréal,
- Pellestor F.** Âge maternel et anomalies chromosomiques dans les ovocytes humains. *Medecine /Sciences* 2004;20:691-6..
- Paulo** , Caryotype en bande G d'une trisomie 21 libre chez une fille (47, XX,+21), présence de 3 copies de chromosomes 21, 2014.
- Read A et Donnai D.** Génétique médicale: De la biologie à la pratique clinique. Bruxelles : Ed. De Boeck, 2008;488p.
- Renaud Touraine**, Bénédicte de Fréminville, Damien Sanlaville, La Trisomie 21 : Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale Université Claude Bernard (Lyon1), 2011.
- Reymond**, The sequence of human chromosome 21 and implication for research into Down syndrome. *Genome Biol*, 2002.
- 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.
- 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.
- Stratford et Gunn**, Le développement cognitif chez les jeunes enfants atteints de trisomie 21, Down Syndrome Resource Fondation, 1996.
- Sandberg AA.** The chromosomes in human cancer and leukemia. New York: Ed. Elsevier, 1990.
- 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.
- Turleau C, Vekemans M.** Trisomie 21:50 ans entre médecine et science. *Med/Sci* 2010;26 :267-72.
- Thompson MW, McInnes RR, Willard H.** Génétique médicale, médecine-sciences. Paris: Flammarion, 1995.
- Turpin R, Lejeune J.** Les Chromosomes Humains. Paris: Ed. Gauthier-Villars, 1965

Tjio JH et Levan A. The chromosome number of man. *Hereditas* 1956;42:1-6.

Vekemans M. Âge maternel et autres facteurs de risque de la trisomie 21. *Ann Biol Clin* 2003; 61:497-8.

Waldeyer W. Über Karyokinese und ihre Beziehung zu den Befruchtungs Vorgängen. *Arch Mikr Anat* 1888;32:1-122.

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;4

Wishart. Jennifer G. Burnaby, BC, Le développement cognitif chez les jeunes enfants atteints de trisomie 21, Down Syndrome Resource Fondation, 1998.

Wald Nicholas J., Cuckle Howard S., Densem James W., Nanchahal Kiran, Royston Patrick, Chard Tim, Haddow James E., Knight George J., Palomald Glenn E., Canick Jacob A. (1988). Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ*. October, vol. 297, p. 883-887.

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.