



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



UNIVERSITE 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 : **CHERIF KHADIDJA**

Et

KADDOUR BENATTIA FATIMA

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Génétique fondamentale et appliquée

Thème

**Trisomie 21 : Étude comparative Algérie,
Tunisie, Maroc et France**

Déposé le : 25/07/2021

Présidente: Layssouf A

MCB Université Mostaganem

Examinatrice : Chiali F Z

MCA Université Mostaganem

Promoteur: Benali S A

MAA Université Mostaganem

Année universitaire : 2020-2021

Dédicace

En guise de reconnaissance envers mon DIEU le Tout Puissant.

Je dédie ce mémoire et exprime mes remerciements infinis:

*A celui qui boit la coupe vide pour qu'il puisse me donner des gouttes de son amour...A celui qui a enlevé les épines de mon chemin pour m'ouvrir le chemin de la connaissance, Au propriétaire du grand cœur « **Mon cher père** »*

*A qui tu m'as nourri d'amour et de tendresse... Symbole de l'amour le baume cicatrisant...Celui a du grand cœur. « **A ma mère bien-aimée** « *Que Dieu repose son âme* »*

À mes deux grandes familles : « Beldjilali et cherif ».

À mes frères : Youcef et Mohammed Amine.

À mes sœurs : hadjer, Sarra, Anfel et Salsabile.

*A Mon Amie « **KADDOUR BENATTIA FATIMA** »*

*A mon encadreur m « **Benali Sid Ahmed** » je souhaite le bonheur a lui et a son famille.*

*« **Cherif Khadîdja** »*

Dédicace

Je dédie ce mémoire

*À mes chers parents. « **Ma mère et mon père** » pour leur patience, leur
Amour, leur soutien et leur encouragement.*

*A mon **mari** et ma **filles***

*A **mes frères***

*A mes amies et mes camarades surtout "**chérif Khadîdja** "*

*A mon encadreur m « **Benali Sid Ahmed** »et sa famille à qui je souhaite
toute le bonheur.*

*« **KADDOUR BENTTIA FATIMA** »*

Remerciements

D'abord mais pas des moindres,, Nous remercions Dieu qui nous a aidé et nous a donné patience et courage durant ces années de notre parcours universitaire.

Nous remercions notre encadreur "Benali Sid Ahmed" pour les conseils qu'il nous a prodigués tout au long de ce travail. Merci de nous avoir fait confiance et de votre soutien, et de nous avoir permis de réaliser cette recherche, Soyez assuré Monsieur, de notre sincère gratitude et de notre profond respect

Nous adressons également nos sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué à la conduite de cette recherche, et nous citons particulièrement nos honorables professeurs qui ont supervisé l'enseignement des étudiants de génétique fondamentale et appliquée

Et pour ceux qui nous ont aidés dans cette recherche et ont illuminé les ténèbres qui se dressaient parfois sur notre chemin Ils ont semé l'optimisme en nous et nous ont fourni assistance, facilités et informations Nous les remercions tous.

Nous remercions avons également tout particulièrement les étudiants de génétique fondamentale et appliquée Du Université Abdelhamid Ben Badis - Mostaganem. Sans leur présence nous n'aurions pas ressenti le plaisir du travail et la douceur de chercher, et nous n'aurions pas réalisé ce que nous avons réalisé.

Résumé

Trisomie 21 ou Le syndrome de Down est une maladie congénitale causée par une division cellulaire anormale qui entraîne une augmentation des copies totales ou partielles du chromosome 21. Ce matériel génétique supplémentaire provoque les changements développementaux et malformation congénitale, accidentelle imprévisible entraînant un retard mental. Et une probabilité plus accrue de certaines maladies (GRECO, 2010). Malheureusement, nous n'avons étudié aucun échantillon et donne des résultats précis sur le sujet. Où Notre étude comprend une étude comparative de la population atteinte de trisomie 21 dans quatre pays : Algérie, Tunisie, Maroc et France.

Mais dans la partie théorique, nous avons mentionner facteurs de risque associés à la trisomie 21, les résultats de cette étude ont montré que La prévalence des naissances trisomiques augmente de façon exponentielle avec l'âge maternel, L'âge moyen de la mère à la conception des enfants trisomiques était de 35 ans. en Algérie, Tunisie et Maroc la population atteinte par la trisomie 21 manque d'étude, Malheureusement. et en France malgré la sensibilisation de cette maladie et le diagnostic et assure le suivi d'une grossesse, et proposer le dépistage de la trisomie 21.

Mais le syndrome de down il reste le type de trisomie le plus courant chez les nouveau-nés, La majorité des enfants trisomiques souffrent de problèmes d'obésité, maladie cardiaque, thyroïde. L'étude génétique a montré que tous les cas étudiés présentent une trisomie 21 libre et homogène (47,XX,+21 ; 47,XY,+21), les caryotypes des parents étaient normaux (46,XX ; 46,XY).

L'augmentation de l'âge maternel considéré le plus facteur de risque lie au trisomie 21 et la consanguinité et L'âge du père, afin que nous puissions dire que la consanguinité réduit l'âge maternel peut avoir des enfants atteints d'une maladie génétique, mais sa semblent sans effet significatif direct. Et n'est pas statistiquement significatif.

Mots clés: Trisomie 21- consanguinité - antécédents familiaux- l'âge maternel- dépistage

ABSTRACT

Trisomy 21 or Down syndrome is a congenital disease caused by abnormal cell division which results in an increase in the total or partial copies of chromosome 21. This additional genetic material causes developmental changes and birth defects, accidental unpredictable resulting in mental retardation. And a more increased probability of certain diseases (GRECO, 2010). Unfortunately, we have not studied any sample and give precise results on the subject. Where our study includes a comparative study of the population with Down's syndrome in four countries: Algeria, Tunisia, Morocco and France.

but in the theoretical part, we mentioned risk factors associated with Down's syndrome, the results of this study showed that the prevalence of births with Down's syndrome increases exponentially with maternal age, The mean age of the mother at conception of children with Down's syndrome was 35 years old. In Algeria, Tunisia and morocco, the population affected by trisomy 21 lacks studies, unfortunately.

And in France despite the awareness of this disease and the diagnosis and monitoring of a pregnancy, and offering screening for trisomy 21.

but the down syndrome remains the most common type of trisomy in newborns, The majority of children with Down's syndrome suffer from obesity, heart disease, thyroid problems .The genetic study showed that all the cases studied present a free and homogeneous trisomy 21 (47, XX, + 21; 47, XY, + 21), the karyotypes of the parents were normal (46, XX; 46, XY). .

The increase in maternal age considered the most risk factor relates to Down's syndrome and inbreeding and father's age, so we can say that inbreeding reduces the maternal age can have children with a disease genetic, but it appears to have no direct significant effect and is not statistically significant.

Key words: Trisomy 21- inbreeding- family history- age of mother- screening.

LISTE DES FIGURES

Figure1 : Présentation schématique de caryotype humaine (Robertis., 1983)

Figure2 : Présentation schématique des différents types de chromosomes humains (Robertis., 1983).

Figure3 : Subdivision d'un chromosome 21 en bandes et sous bandes (bandes R).

Figure 4 : Représentation schématique d'un caryotype triploïdie (Huret et al. 2000).

Figure5 : Représentation schématique du mécanisme d'apparition d'une trisomie et d'une monosomie (Berger, 1998).

Figure6 : Représentation schématique d'inversion paracentrique (a) et péricentrique (b) (Berger, 1998).

Figure7 : Représentation schématique d'une délétion terminale (A), et d'une délétion interstitielle (B) (Read et Donnai, 2008).

Figure 8: Représentation schématique d'un chromosome en anneau (Read et Donnai,2).

Figure 9 : Représentation schématique d'une duplication, (A) Paire de chromosomes normaux, (B) Chromosome avec une duplication (Read et Donnai, 2008).

Figure 10 : Le chromosome 21 humain (HSA21). Aperçu de la répartition des gènes, du pourcentage de GC et du nombre de polymorphisme simple brin associé au chromosome 21. D'après Ensembl (www.ensembl.org; version 57).

Figure 11: Mécanisme de trisomie 21 libre.

Figure12 : Mécanisme de la trisomie en mosaïque.

Figure13 : Translocation robertsoniennes et trisomie 21 (A) Une translocation robertsoniennes correspond à la fusion de deux chromosomes acrocentriques. (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 trisomique21.

Figure14: Variations ostéocrâniennes entre l'adulte normal et l'adulte T21 (RIVERBEND, 2003).

Figure15 : Signes cliniques de la trisomie 21. (A) Fillette de cinq ans atteinte de syndrome de Down, (B) Garçon atteint de syndrome de Down (C) Main avec pli palmaire transverse (D) Pied avec de gros orteils très espacés (Weijerman et al.,

Figure 16 : Schéma récapitulatif des principaux signes cliniques associés à la Trisomie 21.

Figure17: La probabilité de la trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge maternel (Jean et al, 2004).

Figure18: A gauche le caryotype XX d'une cellule somatique dans le sexe féminin, à droite le caryotype XY dans le sexe masculin (Louis Serre et Bloittié., 2013).

Figure19 : Caryotype d'une personne avec Trisomie 21 (Kateryna Kon - 123RF).

Figure20 : (A) Caryotype en bandes R d'une T21 libre et homogène (47, XY,+22) présence de 3 copies de chromosome 21 (Doubaj et al., 2010), (B) Caryotype en bandes G d'une T21 par translocation Robertsoniennes chez une fille (46, XX, der(21,21)(q10,q10)a,+21) (Alao et al., 2010).

Figure21: Répartition des enfants trisomiques en fonction de l'âge maternel leurs naissances comparés aux enfants non trisomiques en Algérie wilaya de chlef. (BENBRIK Djamilia. 2017).

Figure22 : La distribution de la population en fonction de l'âge maternel. Année 2017 en Algérie wilaya de Tlemcen (MEDIANI Asma 2017).

Figure23 : Risque de trisomie 21 en fonction de l'âge maternel. Année 2009 en Tunisie (Auteur S. Ferchichi en 2009).

Figure 24: L'âge des mères des enfants trisomiques 21. en Maroc année 2016 (Mlle. Hafida SGHIR Médecin Interne du CHU Mohammed VI, 2016).

Figure25 : Comparaison entre la répartition des naissances vivantes et des cas attendus de trisomie 21 selon trois classes d'âge maternel. en France année 2008 (Auteur T. Rousseau, 2008).

Figure26 : Répartition des enfants trisomiques en fonction de l'âge paternel la naissance comparés aux enfants non trisomiques.

Figure27: Répartition des enfants trisomiques en fonction du degré de la consanguinité entre les deux parents comparés à un groupe des enfants témoins

Figure 28: La prévalence de la consanguinité chez les enfants trisomique 21.

Figure29 : Dépistage prénatal de T21 dans la population étudiée.

Liste des tableaux

Tableau1: Terminologie des variations affectant le nombre des chromosomes (Peter., 1980).

Tableau 2 : Fréquence des anomalies chromosomiques chez les nouveau-nés (Thompson et al.,1995).

Tableau3 : Statistiques sur la trisomie 21 en Tunisie.

Tableau 4 : Fréquences des problèmes médicaux associés au syndrome de Down

Tableau 5 : Risque estimé de récurrence de la trisomie 21 en fonction de l'âge maternel (Morichon Delvallez,2006).

Tableau 6 : distribution la population selon le sexe dans trois pays.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide Désoxy ribo Nucléique
ARN	Acide Ribo Nucléique
FISH	Hybridation In situ en Fluorescence
HSA21	Home Sapiens 21 (chromosome 21 humain)
OMC	Organisation Mondiale de la santé
ORL	Otites Séreuses Chronique
Kb	Kilo Base.
SD	Syndrome de Down
SNP	Single Nucleotide Polymorphism.
T21	Trisomie 21.

Table des matières

Remerciements	
Dédicace	
Résumé	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	01
Synthèse Bibliographique	
Chapitre 01 : Généralités sur les chromosomes et les anomalies chromosomiques	
1.1Chromosomes	07
1.2Anomalies chromosomiques	09
1.2.1Anomalies de nombre	10
1.2.1.1Euploides	10
1.2.1.2Aneuploides	11
1.2.1.2.1. Monosomie	11
1.2.1.2.2 Trisomie	12
1.2.2Anomalie de structure	13
1.2.2.1Remaniements équilibrés	13
1.2.2.1.1Inversions	13
1.2.2.1.2. Insertions	14
1.2.2.1.3. Translocations.	14
1.2.2.2. Remaniements déséquilibrés	15
1.2.2.2.1. Délétions	15
1.2.2.2.2. Chromosomes en anneaux	16
1.2.2.2.3. Duplications	16
1.2.2.2.4. Iso chromosomes	16
1.2.3. Fréquences des anomalies chromosomiques	17
Chapitre 02 : Trisomie 21 ou Syndrome de down (SD).	
2.1. Généralité	20
2.2. Historique	20
2.3. Epidémiologie.	21
2.3.1. En l'Algérie	22
2.3.2. En Tunisie	23
2.3.3. En Maroc	24
2.3.4. En France	24
2.3.5. Prévalence et espérance de vie.	24
Bases moléculaires de trisomie 21.	
2.4.1. Chromosome 2	25
2.4.2. Cartographie physique du chromosome 21	26
2.4.3. Cartographie génique du chromosome 21	27
2.5. Les différentes formes de trisomie21	27
2.5.1.1 Trisomie 21 libre homogène	27
2.5.1.2. Trisomie 21 en mosaïque	28
2.5.2. Trisomie 21 par translocation	29
2.5.2.1. Translocation robertsonienne	29
2.5.2.3. Translocation réciproque	30
2.5. 3. Trisomie 21 partielle	31

2.6. Aspects cliniques de la trisomie 21	31
2.6.1. Anomalies morphologiques	32
2.6.2. Retard mental	33
2.6.3. Pathologies fréquemment rencontrées	34
Les facteurs de risque.	
2.7.1. Effet de l'âge maternel sur la fréquence de trisomie 21	36
2.7.2. Récurrence de trisomie 21 libre et homogène	37
2.7.3. Antécédent familial de trisomie 21	38
2.7.4. La descendance des parents atteints de trisomie 21	39
2.7.5. Consanguinité	39
2.7.6. Environnement	39
2.8 Parité .	
8.1. Multiparité	40
8.2. Primipare	40
2.9 Dépistage et diagnostic prénatal de la trisomie 21	
2.9.1 Dépistage prénatal trisomie 21	40
2.9.2 Diagnostic prénatal de la trisomie 21	41
2.9.3 Conseil génétique	42
Chapitre 03 : Caryotype.	
3.1. Caryotype	45
3.1.1. Définition	45
3.1.2 Interet du Caryotype	46
3.1.3. Application du caryotype	48
Matériels et Méthode.	
1. population et l'objectif de l'étude	51
2. Critères de sélection	51
2.1 Critères d'inclusion	51
2.2 Critères d'exclusion	51
3. Recueil des données	52
4. Analyse cytogénétique	52
4.1 Principe du caryotype	52
4.2 Technique de marquage en bandes	55
Résultats et discussion.	
Caractéristiques de la population	57
1. Répartition selon le sexe	57
2 Effet de l'Age maternel	58
3. Effet de l'âge paternel	62
4. Etude de consanguinité	64
5 .Dépistage prénatale	66
Conclusion et perspective	70
Référence Bibliographique	73

INTRODUCTION

Syndrome de Down En 1866, Langdon Down a décrit pour la première fois un tableau clinique caractérisé par un visage plat et large avec des paupières étroites et inclinées, un petit nez avec un large pont du nez, de grandes lèvres, une grande langue, peau hypo élastique, susceptibilité aux troubles pulmonaires Maladies et espérance de vie réduite. Selon Down, les personnes touchées montrent une image pratique et un comportement joyeux. Down a reconnu la nature congénitale de la maladie, mais a faussement favorisé la tuberculose comme cause. Waardenburg a supposé en 1932 qu'une non-disjonction en était la cause et a demandé aux cytogénéticiens de mener des investigations dans ce sens. 27 ans plus tard, le généticien français Lejeune (Lejeune, J., Gautier, R. 1959) a pu utiliser des cultures de fibroblastes du fascia lata pour démontrer que le syndrome décrit par Down est basé sur un excès de chromosome acrocentrique. Il s'agissait de la première aberration chromosomique découverte chez l'homme. L'excès de chromosome acrocentrique pourrait être identifié comme étant le chromosome 21. La trisomie 21 est l'une des causes les plus courantes de retard mental et survient dans environ 1/ 500 naissances vivantes. L'incidence augmente de façon exponentielle avec l'âge de la mère, de sorte qu'un risque de 1: 1 500 pour les femmes enceintes de 20 ans et un risque de 1h30 pour les 45 ans. Disjonction du chromosome 21 chez la mère méiose. La mauvaise distribution chromosomique des gamètes paternels ne joue qu'un rôle secondaire (Ko, T. M., Hwa, 1998) . Les influences mutagènes spécifiques qui conduisent à la trisomie 21 ne sont pas connues. Les trisomies libres 21 sont les plus fréquentes avec 95% des cas.

Des mauvaises distributions sont possibles dans la méiose I et la méiose II, une non-disjonction dans la méiose I des gamètes femelles après fécondation conduit à trois chromosomes 21 différents, dont deux maternels. En revanche, la fécondation d'un gamète femelle dans lequel une non-disjonction dans la méiose II avait eu lieu a trois chromosomes 21, dont deux sont maternels et identiques. Le rapport de la survenue d'une mauvaise distribution dans la méiose I à la méiose II est d'environ 70: 30 . Les trisomies de translocation 21 se produisent dans environ 4% de toutes les trisomies 21. Parmi celles-ci, les translocations de Robertson t (14q21q) et t (21q21q) forment AO le plus grand groupe (Mutton, E., Hook, E. B. 1996), Celles-ci peuvent se produire de novo d'une part, mais d'autre part elles peuvent également être basées sur une fusion centrée équilibrée chez un parent cliniquement normal Une trisomie 21 partielle chez l'enfant, en revanche, peut être provoquée par une translocation réciproque équilibrée chez l'un des parents. Outre les cas les plus courants de trisomie 21 mentionnés ici, des mosaïques [10], et dans des cas individuels

également des trisomies partielles libres. Se produisent avec une probabilité d'environ 1%. Ces formes plus rares de trisomie 21 ne conduisent pas toujours à l'apparition clinique du syndrome de Down.

Seulement 1,5% de l'information génétique humaine se trouve sur ce chromosome. (Voir Wilken, 2009, p. 11) C'est l'un des plus petits chromosomes chez l'homme. Même ainsi, cela peut entraîner des changements significatifs dans le développement. Afin de comprendre les différents types de trisomie 21, il semble important de fournir des informations de base sur la division cellulaire lors de la création d'une nouvelle vie. (Cf. Schwinger, 2007, pp. 17-21) Les humains ont 46 chromosomes dans lesquels les gènes sont localisés, semblable à un paquet.

La trisomie 21 peut survenir pour diverses raisons. Une possibilité est la distribution inégale du 21e chromosome. Lorsque le chromosome est divisé, le 21e chromosome n'est pas complètement divisé. Une cellule fille a 24 chromosomes et une autre n'en a que 22. Une cellule humaine avec seulement 22 chromosomes n'est pas viable, mais en revanche la cellule avec 24 chromosomes peut fusionner avec une autre cellule et a ensuite 47 chromosomes, sur lequel ils copient. Ce formulaire est appelé "trisomie 21 libre". À 90%, c'est la forme la plus courante de trisomie 21. (cf. Stray-Gundersen, 2005, p. 24) Environ 3 à 4% des personnes atteintes de trisomie ont une «translocation». C'est le 21e chromosome collé à un autre. Chromosome - déjà chez un parent, sans impact physique ou intellectuel, puisque toutes les informations génétiques sont disponibles, mais seulement sur 45 chromosomes. Dans la connexion des cellules germinales, cela peut conduire à ce que l'œuf résultant ait un chromosome de trop. Seule forme sous laquelle une disposition familiale serait possible. Dans le cas de la "forme mosaïque", il n'y en a qu'une dans la deuxième ou troisième division

Cellule à une séparation défectueuse du chromosome. Dans le corps de la personne en croissance, il y a donc de nombreuses cellules avec 47 chromosomes et de nombreuses cellules avec 46 chromosomes. La mesure dans laquelle cette différence dans le nombre de cellules du corps avec plus de chromosomes a réellement un effet varie considérablement en raison des caractéristiques très individuelles. Le matériel génétique d'une personne atteinte de trisomie 21 est «normal», il n'est pas défectueux, mais seulement changé quantitativement. Les gènes du 21e siècle sont connus depuis 2000. Chromosome et sait que seule une partie, une petite section à la partie inférieure du 21e chromosome est responsable des changements typiques. Dans certaines sous-zones, ce «trop» ne conduit pas à une croissance plus forte mais

à une croissance incomplète. On ne sait pas pourquoi les cellules ne se séparent pas correctement. Une constatation est que les enfants atteints de trisomie 21 sont plus susceptibles de se développer à mesure que les parents vieillissent. Actuellement, cependant, la plupart des enfants atteints de trisomie 21 sont nés de parents de moins de 30 ans. Sinon, d'autres aspects susceptibles de provoquer un T21 (comme les rayonnements ionisants, les virus, le tabagisme, les contraceptifs oraux, etc.) sont au centre. De discussions scientifiques controversées. Il y a des personnes atteintes de trisomie 21 sur tous les continents, et il y en a probablement toujours eu une. Il existe diverses références à cela à partir de représentations artistiques et de descriptions écrites. Le syndrome est considéré comme dominant et les personnes avec leurs besoins et leurs Sentiments individuels disparaissent au second plan.

L'objectif principal de cette étude est de cibler le groupe à haut risque de trisomie 21 à travers une étude comparative qui inclut l'Algérie, la Tunisie, le Maroc et la France.

À travers Dépistage des facteurs de risque du syndrome de Down et stratégies de dépistage et diagnostic génétique fœtal avant la naissance, détermination de l'origine de l'aberration chromosomique Pour l'enfant en s'intéressant aux différentes techniques de caryotype (caryotype individuel et en bandes R et G), comme méthodes de diagnostic de la trisomie 21 après la naissance.

Partie 1

Synthèse

Bibliographique

Chapitre I

Généralités sur les chromosomes et les anomalies chromosomiques

1.1. Chromosome

En 1878, des chercheurs découvrirent, à l'aide de microscopes plus performants, certaines structures dans les noyaux cellulaires qui se laissaient colorer. Ce matériel coloré fut plus tard nommé «chromosomes». L'Allemand Walther Flemming (1843-1905) fut le premier biologiste à examiner de façon systématique le comportement des chromosomes dans le noyau pendant la division cellulaire. Flemming observa que les chromosomes étaient partagés en deux pendant la division cellulaire, que ces moitiés étaient ensuite entraînées dans des directions opposées, réparties dans les deux cellules-filles et que les cellules-filles fabriquaient finalement une copie de ces moitiés de chromosomes. Ainsi, les cellules-filles possèdent les mêmes chromosomes que leur cellule-mère. Flemming publia les résultats de ses recherches en 1882. Plus tard, ces études furent confirmées par d'autres auteurs. C'est en 1888 que W. Waldeyer donna le nom de chromosomes (c'est-à-dire corps colorés) aux filaments individualisés 46 chromosomes groupés par paires. Parmi eux 44 sont identiques deux à deux et ont le même aspect chez l'homme et chez la femme: ce sont les autosomes. Les deux derniers sont les chromosomes sexuels: ils sont identiques entre eux chez la femme (XX), mais différents chez l'homme (XY), le chromosome Y est plus petit que le X et n'a pas la même forme (fig.1) (Smeets., 2004; Tjio et Levan., 1956)

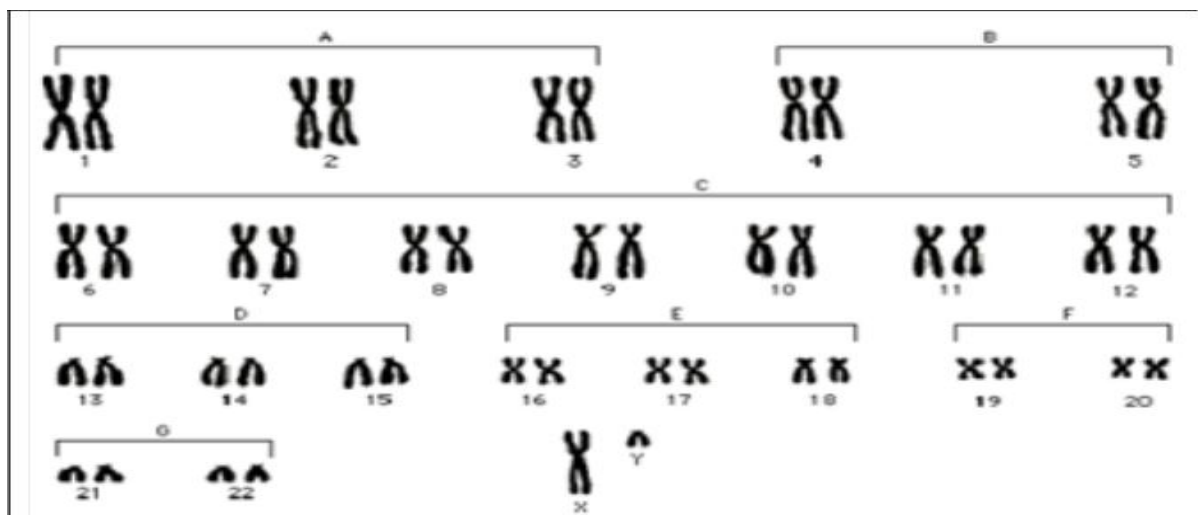


Figure1: Présentation schématique de caryotype humaine (Robertis., 1983)

Les chromosomes se retrouvent dans les cellules de tous les êtres vivants, en nombres variables, spécifiques à chaque espèce. Chaque chromosome porte une région de contraction primaire appelée centromère, et les deux chromatides sœurs s'unissent dans leur région

hétérozygote dans chacun des centromères. De chaque côté du centre, la chromatide a deux bras : le bras p (court) et le bras q (long). Ces bras sont séparés les uns des autres uniquement par le centromère, qui est le point auquel le chromosome est attaché au fuseau pendant la division cellulaire. Les 3 milliards de paires de bases du génome humain sont organisées en 24 chromosomes. Tous les gènes sont disposés linéairement le long des chromosomes. Si le bras court (bras p) est approximativement la longueur du bras long (bras q), alors le chromosome est dit métrique, et s'il est beaucoup plus court, le chromosome est dit inférieur au centre. Si ce bras est très petit, on dit que le chromosome est concentrique. (Fig.2) (Roberts, 1983).

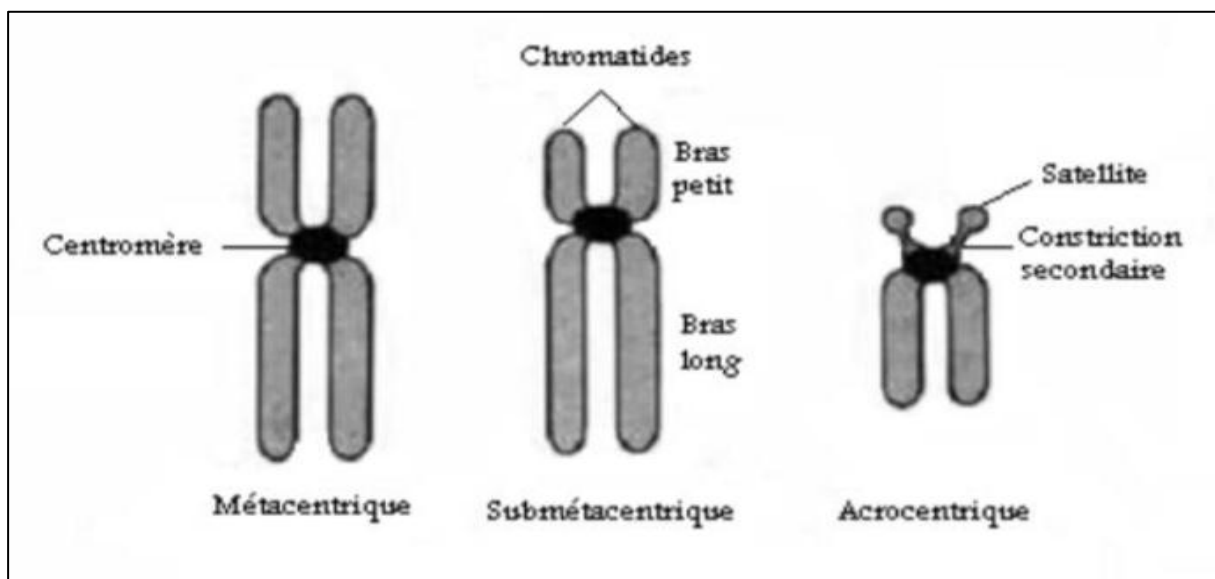


Figure 2: Présentation schématique des différents types de chromosomes humains (Robertis., 1983).

Chaque bras est arbitrairement divisé en régions, notées de 1 jusqu'à 4 en partant du centromère. Chaque région est divisée en bandes, entités visibles -pâles ou foncées- après usage d'une technique de dénaturation. Chaque bande peut, si nécessaire, être divisée en sous-bandes. Ainsi, un emplacement sera défini par le numéro du chromosome où se trouve cet emplacement, suivi de la lettre indiquant le bras impliqué, suivie des numéros de région, de bande, voire de sous-bande. Ex: l'emplacement noté d'un astérisque sur le schéma ci-contre sera localisé par la nomenclature en 21q22.3 (fig.3)

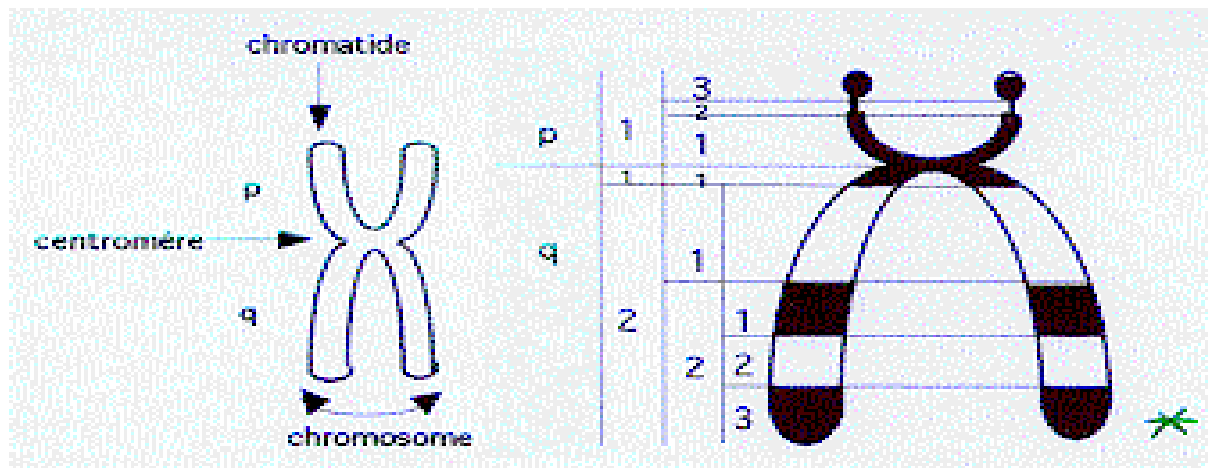


Figure 3 : Subdivision d'un chromosome 21 en bandes et sous bandes (bandes R).

1.2 Anomalies chromosomiques :

Les anomalies chromosomiques génèrent le plus souvent un déséquilibre génomique, et peuvent être définies comme des modifications produisant une altération visible des chromosomes, ce qui entraîne un phénotype anormal également appelé une aberration chromosomique. Certains de ces remaniements sont récurrents et associés à des syndromes cliniques (Boichard et al., 2006; Romana et al., 2001)

Les anomalies chromosomiques sont présentes à la naissance chez environ un enfant sur 300. L'une des plus fréquentes est la trisomie 21 (1 cas sur 700 nouveau-nés). La plupart des anomalies chromosomiques sont accidentelles (98 %). Cependant, certaines sont en rapport avec un remaniement chromosomique hérité d'un des parents (2 %). Elles peuvent être reconnues chez le fœtus (caryotype fœtal). 6 % des malformations, 2/3 des fausses couches du premier trimestre de la grossesse sont liés à une anomalie chromosomique. Plus de 30 % des enfants ayant une anomalie chromosomique sont porteurs d'une malformation sévère.

Le caryotype contribue au diagnostic des anomalies chromosomiques. Chez l'enfant ou l'adolescent, le caryotype est réalisé devant un retard psychomoteur, un retard statural important sans cause précise (osseuse ou hormonale), un retard pubertaire associé notamment à des difficultés scolaires et/ou à des troubles du caractère. L'association d'une dysmorphie faciale ou de malformations mineures est une indication supplémentaire

1.2.1 Anomalies de nombre :

Les anomalies de nombre affectent le nombre des chromosomes et non leur structure qui demeure normale. Les plus fréquentes sont les aneuploïdies c'est à dire la perte ou le gain d'un ou quelques chromosomes. Les polyploïdies désignent un nombre anormal de lots haploïdes entiers, elles résultent d'une non-disjonction d'un chromosome entier lors de la méiose

Le nombre de chromosomes peut varier, avec l'addition ou la perte d'un ou de plusieurs chromosomes jusqu'à l'addition d'un ou plusieurs jeux haploïdes de chromosomes (Klug et al., 2006; Romana et al., 2001). En effet les anomalies en nombre sont de deux types, la première affecte tout le jeu de chromosomes sont considérée comme des euploïdies, la seconde affecte un ou des chromosomes individuels et non plus le jeu complet. Si le nombre de chromosomes dans une paire particulière est anormal on dit que l'individu est aneuploïdie (Berger., 2006; Peter., 1980)

1.2.1.1 Euploïdes :

Une euploïdie caractérise une cellule qui possède deux ou plusieurs lots complets de chromosomes ($2n$, $3n$, $4n$). Elle est la condition où il y a un nombre anormal de chromosomes qui sont un multiple du nombre normal de chromosomes. Par exemple, les humains ont 46 chromosomes, donc une situation d'euploïdie se produit lorsque le nombre de chromosomes dans la cellule est un multiple de 46, Ces anomalies résultent souvent d'un problème survenu lors de la division mitotique ou lors de la fécondation (Berger., 2007).

L'euploïdie homologue est habituellement létale, mais peuvent être viable en mosaïque (Huret et al. 2000).

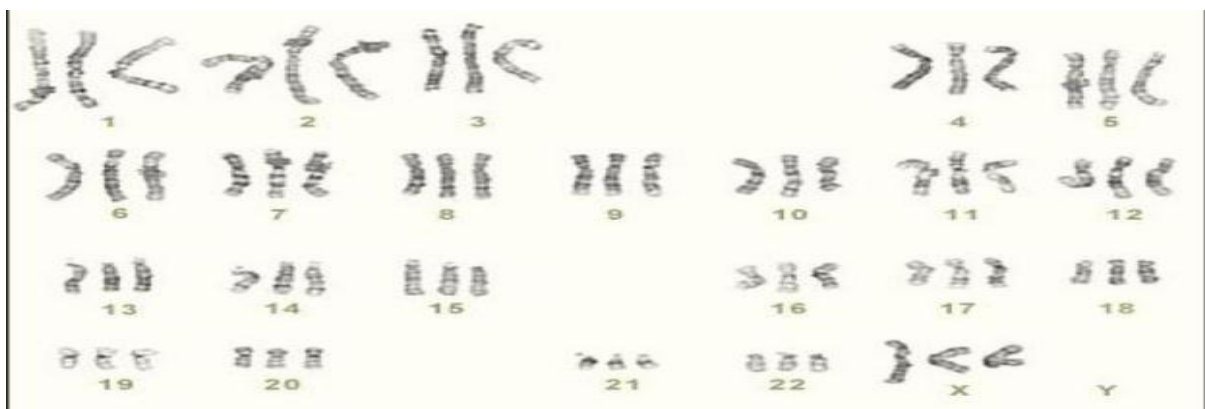


Figure4: Représentation schématique d'un caryotype triploïdie (Huret et al. 2000).

1.2.1.2 Aneuploïdes :

L'aneuploïdie caractérise une cellule qui ne possède pas le nombre normal de chromosomes. Plus spécifiquement, cette anomalie chromosomique est caractérisée par un nombre de chromosomes qui n'est pas un multiple du nombre haploïde (nombre normal d'un seul jeu complet de chromosomes). Cette anomalie génétique est une mutation qui peut être viable ou non. Elle l'est généralement chez les plantes ou chez les champignons qui présentent cette macromutation considérée comme une stratégie d'adaptation à des stress génotoxiques, rarement chez les mammifères (la recherche d'une aneuploïdie fœtale peut faire partie du dépistage prénatal).

Ce sont des anomalies générant le plus souvent un déséquilibre génomique aboutissant à la perte d'un chromosome entier (monosomie) ou le gain d'un ou plusieurs chromosomes surnuméraire (trisomie, tétrasomie.....) (Romana., 2001)

1.2.1.2.1 Monosomie :

La monosomie est un cas particulier d'aneuploïdie. Le caryotype d'une cellule montre le nombre normal de chromosomes pour l'espèce moins un. Normalement le nombre de chromosomes d'une cellule est pair (pour un certain nombre d'êtres vivants, par exemple les oiseaux, les primates, etc.), mais dans le cas d'une monosomie, il manque un chromosome. L'une des paires est alors représentée par un simplet de chromosome (au lieu d'un doublet).

Elle Correspond à la perte d'un chromosome (figure 5), le nombre de chromosomes est donc 45 et la formule $2n-1$ (tableau 1). Aucune monosomie n'est viable, cette anomalie est létale à l'utéro élimination dès les premiers stades de la vie embryonnaire (Lejeune et al. 1964).

Tableau1: Terminologie des variations affectant le nombre des chromosomes (Peter., 1980).

Nombre de chromosomes	Formule abrégé chez une cellule diploïde
monosomique	$2N-1$ }
trisomique	$2N+1$ } Aneuploïdie
tétrasomique	$2N+2$
monoploïde	N }
diploïde	$2N$ }
triploïde (figure 4)	$3N$ } Euploïdie
tétraploïde	$4N$ }

1.2.1.2.2 Trisomie :

Une trisomie correspond à la présence d'un chromosome supplémentaire. Le nombre de chromosomes est donc de 47 et non plus de 46. Tous les chromosomes peuvent être impliqués, mais seulement trois trisomies autosomiques sont viables à l'état homogène dans l'espèce humaine :

Trisomie 21 (Syndrome de Down)

Trisomie 13 (Syndrome de Patau)

Trisomie 18 (Syndrome d'Edwards)

D'autres trisomies peuvent être observées en mosaïque, pour le 8 ou le 9 par exemple. Le gain d'un chromosome peut également concerner les gonosomes :

Trisomie X (Syndrome Triple X) :

Le syndrome de Klinefelter : L'individu possède deux chromosomes X et un chromosome Y (XXY).

Le Syndrome de Jacob : l'individu possède un chromosome Y en double exemplaire, et un chromosome X (XYY)

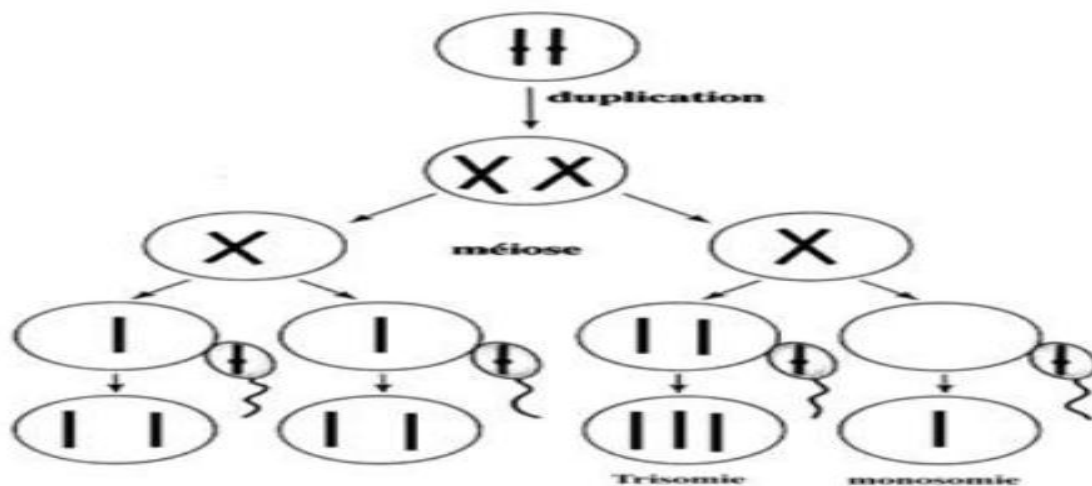


Figure5 : Représentation schématique du mécanisme d'apparition d'une trisomie et d'une monosomie (Berger, 1998).

1.2.2 Anomalie de structure :

Les anomalies de structure sont la conséquence de cassures chromosomiques suivies par un ou plusieurs recollements anormaux, on en distingue deux types:

- Les anomalies déséquilibrées, donnant un retard mental et des malformations.

- Les anomalies équilibrées qui n'altèrent pas le phénotype de l'individu mais peuvent avoir un ralentissement dans sa descendance (Malan et Romana., 2012; Lespinasse et Nadeau., 2005).

1.2.2.1 Remaniements équilibrés :

Ni perte ni gain de matériel chromosomique, Absence de conséquence phénotypique et risque de déséquilibre dans la descendance.

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

1.2.2.1.1 Inversions :

Inversion résulte de la cassure d'un fragment de chromosome, suivie d'une rotation de 180°C de ce même fragment, puis de sa réintégration dans le même chromosome, Le

phénotype associé à ce type de réarrangement est souvent invisible, étant donné qu'aucune information n'a été perdue. Lorsque la région touchée inclut le centromère, on parle de duplication péricentrique, par opposition à la duplication paracentrique.

Quand le segment chromosomique ne comprend pas le centromère c'est-à-dire les deux points de cassure sont sur le même bras chromosomique, ce type d'inversion est dite paracentrique (figure 7.a). A l'inverse si le fragment comporte le centromère, ce type d'inversion est dite péricentrique (figure 7.b) (Collins et al., 1998; Berger et al., 1998).

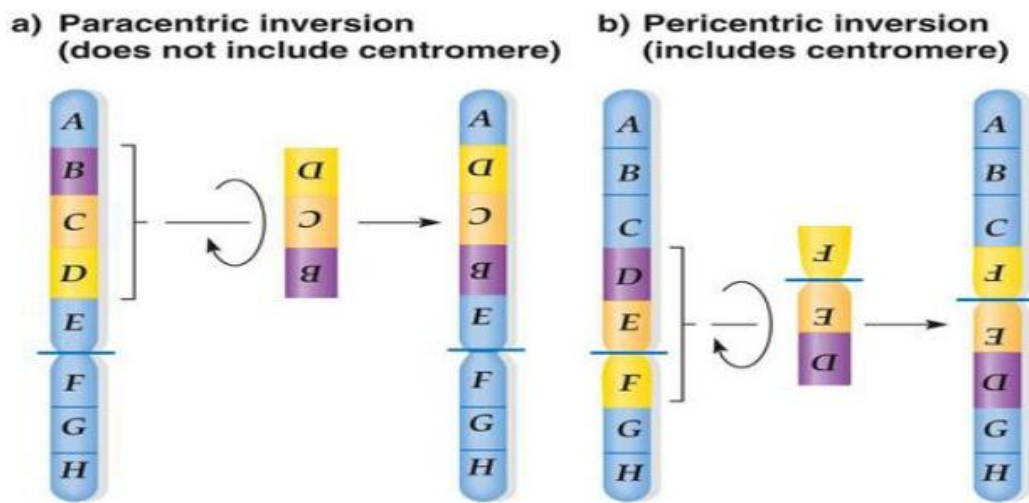


Figure 6: Représentation schématique d'inversion paracentrique (a) et péricentrique (b) (Berger, 1998).

1.2.2.1.2. Insertions :

Une insertion résulte de l'intégration d'un fragment de chromosome à un autre endroit que son lieu d'origine. Les porteurs d'une insertion peuvent être phénotypiquement sains, car aucune information n'a été perdue.

1.2.2.1.3 Translocations :

La translocation est une mutation génétique caractérisée par l'échange réciproque de matériel chromosomique entre des chromosomes non homologues, elle se produit généralement lors de la méiose cellulaire. Cependant, certaines translocations rarissimes se produisent lors de la mitose cellulaire lorsque le ribosome se décale de trois nucléotides vers l'extrémité 3' de l'ARN messager. L'ARNt qui ne porte plus d'acide aminé est expulsé, tandis

que l'ARNt associé à la chaîne peptidique change de place dans le ribosome, passant du site A au site P.

1.2.2.2. Remaniements déséquilibres :

Dans ce cas, il y'a une perte ou excès de matériel chromosomique aux conséquences plus ou moins importantes du point de vue de la viabilité ou de le handicap pour le sujet porteur, altérant le phénotype de l'individu (Malan et Romana., 2012)

1.2.2.2.1. Délétions :

C'est la perte d'un fragment de chromosome, l'expression phénotypique dépend de la taille et de la richesse en gènes du segment délété, il existe deux types : Terminale : à l'extrémité distale d'un chromosome Interstitielle : à l'intérieur d'un bras du chromosome, les télomères sont respectés

-Nomenclature ISCN : del (5) (q14q34).

Les délétions sont alors dites terminales (perte de segment distal) ou interne (la perte de segment intercalaire) respectivement (figure 6 A et B).

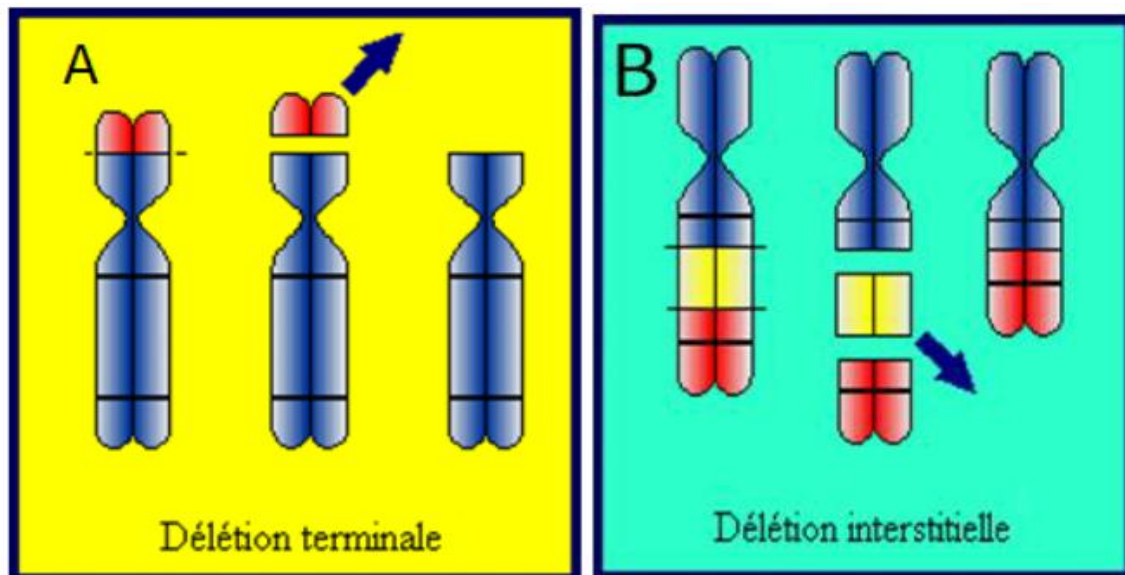


Figure 7: Représentation schématique d'une délétion terminale (A), et d'une délétion interstitielle (B) (Read et Donnai, 2008).

1.2.2.2. Chromosomes en anneaux :

Un chromosome en anneau est une anomalie dans laquelle l'extrémité du bras court d'un chromosome a fusionné avec l'extrémité du bras long. Généralement, la constitution d'un anneau s'accompagne de la perte de matériel dans la région subtélomérique d'un ou des deux bras, il résulte d'une cassure à chaque extrémité des deux bras du chromosome, suivie par un recollement avec perte des segments distaux (figure 8).

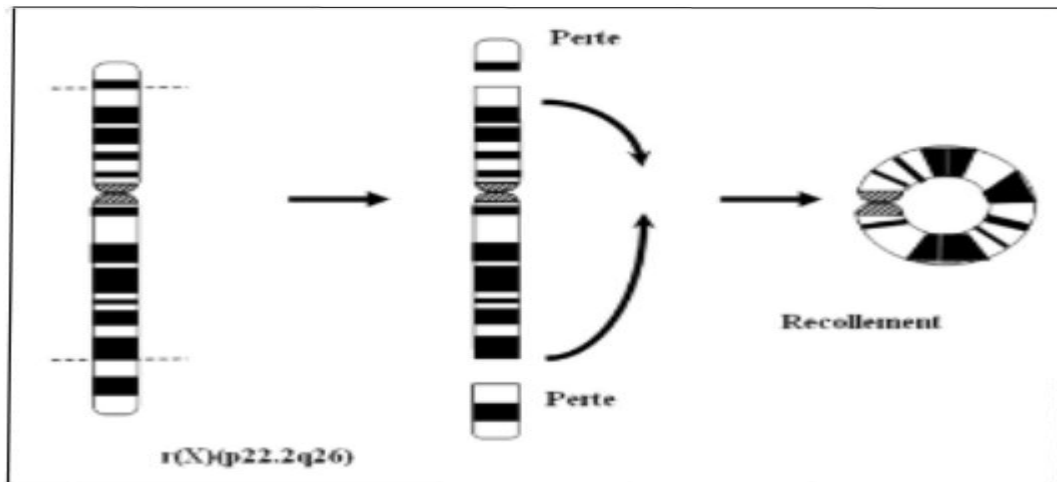


Figure 8: Représentation schématique d'un chromosome en anneau (Read et Donnai, 2).

1.2.2.2.3. Duplication :

La duplication génique correspond à la multiplication de matériel génétique sur un chromosome. Quand une partie du matériel génétique, que ce soit un seul locus ou une grande partie d'un chromosome, est présente plus d'une fois dans un génome, elle est dite dupliquée (figure 9). Il existe plusieurs mécanismes qui résultent à la duplication soit d'une large portion chromosomique, soit d'un gène ou bien de quelques séquences nucléotidiques. Dans les deux premiers cas, l'individu possède trois copies d'au moins un gène. Dans de nombreux cas, ces altérations sont responsables de maladies génétiques car il y a un surplus d'information conduisant à des problèmes durant le développement mais ces remaniements du génome sont également une force majeure d'évolution des génomes.

Présence anormale d'un segment de chromosome en plus des chromosomes complets d'une paire. Duplication ou déficience chromosomique (Cuénot, J. Rostand. 1936).

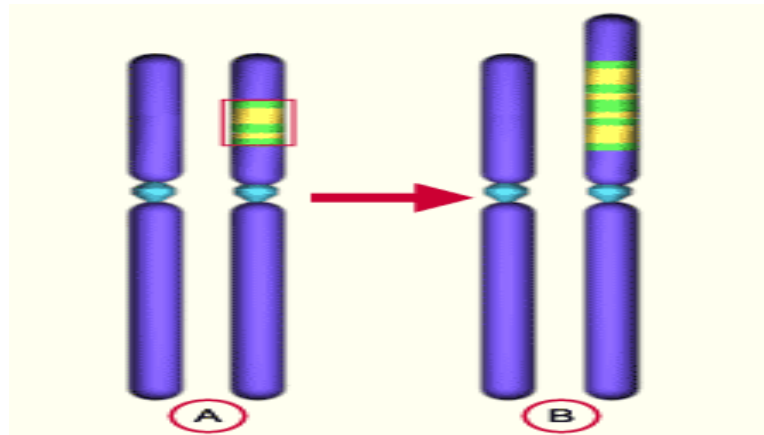


Figure 9 : Représentation schématique d'une duplication, (A) Paire de chromosomes normaux, (B) Chromosome avec une duplication (Read et Donnai, 2008).

1.2.2.2.4 Isochromosomes :

Un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras, Un isochromosome peut remplacer un chromosome normal, ou coexister avec les deux chromosomes normaux de la même paire réalisant.

Un isochromosome peut être monocentrique ou dicentrique selon le mécanisme de formation. L'isochromosome le plus souvent rencontré est l'isochromosome pour le bras long du chromosome X qui constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner.

1.2.3. Fréquences des anomalies chromosomiques :

La fréquence des anomalies chromosomiques équilibrées à la naissance est estimée entre 0,8% et 1%, dont 15 à 20% sont de novo et 80 à 85% sont héréditaires.

- La plupart des individus présentant une anomalie chromosomique phénotypiquement équilibrée ont un phénotype normal. Cependant, le risque de présenter un phénotype anormal est présent. Il est relativement faible dans les cas génétiques mais élevé dans de novo, Le réarrangement de novo est un défi dans le contexte du diagnostic prénatal car les risques d'anomalies et / ou de troubles d'apprentissage sont compris entre 5 et 10%.

- Les aberrations les plus courantes observées à la naissance, avec environ 1/700 naissances viables, sont la trisomie 21. Les aberrations chromosomiques sexuelles les plus courantes, avec 1/1 000 des garçons, sont le syndrome de Klinefelter (47, XXY) et le syndrome du double Y (47, XYY) (Tableau 2) (Binkert, 2006; Thompson et al, 1995).

Tableau 2 : Fréquence 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 :

Trisomie 21 ou Syndrome de down (SD)

II.1 Généralités

La trisomie 21 (T21) ou syndrome de Down (SD) est une malformation congénitale. Elle est due à la présence d'un chromosome surnuméraire sur la 21^e paire de chromosomes c'est à dire qu'au lieu d'avoir au total 46 chromosomes, la personne porteuse de trisomie 21 en possède 47.

L'origine de cette trisomie est le plus souvent une non disjonction des chromosomes 21 lors de la méiose. L'incapacité des chromosomes homologues appariés à se séparer pendant l'anaphase I ou l'anaphase II peut conduire à la formation de gamète avec $n+1$ chromosomes, donc les cellules de la T21 ont tous 47 chromosomes (Gautier., 1866). Environ 75 % de ces erreurs conduisant à un syndrome de Down sont attribuées à une non disjonction lors de la méiose I. Suite à la fécondation normale, la trisomie se crée (Klug et al., 2006).

Les hommes et les femmes ordinaires ont 23 paires de chromosomes, avec deux chromosomes X chez la femme et un X et un Y chez l'homme. La fréquence de la trisomie 21 est de 1/700 naissances. Les garçons sont autant touchés que les filles. La fréquence réelle est très supérieure mais 6 embryons ou fœtus sur 7 porteurs de trisomie 21 meurent in utero (avortement spontané) (Dr Jesus Cardenas. 2017).

II.2 Historique :

En 1866 John Langdon Down, un médecin britannique, décrit la maladie à laquelle son nom reste associé : le syndrome de Down ou Trisomie 21, que lui-même nommait mongolisme.

John Langdon Down travaillait à Earlswood dans un hébergement pour des personnes ayant un handicap. Il constatait qu'il y avait beaucoup de ses patients qui se rassemblaient. Ils montraient des caractéristiques similaires (visage aplati, joues plus rondes, les yeux montraient une autre position, plus distancés, longue plus grande,...)

La plupart des médecins était d'avis que des personnes avec un handicap mental ne savent pas apprendre mais John Langdon Down était persuadé qu'avec les moyens nécessaires chaque individu ait la possibilité de se développer. Jusqu'à sa mort, John Langdon Down s'engageait pour la promotion du développement de ses clients.

Jérôme Lejeune était un médecin et professeur de génétique, co-auteur de la découverte de l'anomalie chromosomique responsable de la trisomie 21, en collaboration avec Raymond Turpin et Marthe Gautier.

En octobre 1958, Jérôme Lejeune annonce la découverte de la trisomie 21 et du syndrome de Down à un séminaire de génétique de l'université McGill, Canada. Pour la première fois dans l'histoire de la médecine génétique est établi un lien entre un retard mental et une anomalie chromosomique. Jérôme Lejeune découvre, par la suite, avec ses collaborateurs, le mécanisme de bien d'autres maladies chromosomiques, ouvrant ainsi la voie à la cytogénétique et à la génétique moderne.

La Trisomie 21 est ainsi nommée suite à la découverte de son origine génétique par le Professeur J. Lejeune en 1959 est due par la présence accidentelle de trois exemplaires du chromosome 21 au lieu de deux.

En 1961, un groupe de scientifiques dont le petit fils du Docteur Down, propose que le terme de «mongolisme» soit remplacé par celui de «syndrome de Down». Ce terme est accepté par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 1965 (APEM.,1997; Allen et al.,1961).

II.3. Epidémiologie :

La trisomie 21 n'est pas une anomalie rare, Les caractéristiques épidémiologiques majeurs de la T21 est sa forte liaison avec l'âge maternel (Penrose., 1933).

Mais son incidence à la naissance a diminué significativement dans plusieurs pays, après la mise en place du dépistage prénatal. La prévalence à la naissance est actuellement estimée à 1/2000 naissances vivantes en France. Une déficience intellectuelle variable, souvent légère, une hypotonie musculaire et une laxité articulaire quasi-constantes sont les conséquences habituelles, souvent accompagnées de signes morphologiques et d'un risque de complications, justifiant un suivi adapté. Dans 95% des cas, il s'agit d'une trisomie 21 libre (par non-disjonction méiotique) et homogène ; elle est en mosaïque dans 2-3% des cas.

Enfin, dans 2-3% des cas, elle est non libre, c'est à dire que le chromosome ou la partie du chromosome 21 surnuméraire est intégré à un autre chromosome. Le caryotype permet de poser le diagnostic et de faire la distinction avec le syndrome de Zellweger ou la délétion 9qter (voir ces termes), ou d'autres anomalies chromosomiques. Pour les parents d'un enfant

porteur de trisomie 21 libre, le risque de récurrence est peu modifié (1% jusqu'à 40 ans, lié à l'âge maternel ensuite).

En cas de trisomie 21 non libre, le risque n'augmente que si l'un des deux parents est porteur d'une anomalie équilibrée. Pour une personne porteuse de trisomie 21, le risque de transmission est de 1/3. Chez 70-75% des fœtus trisomiques 21, la clarté de la nuque vers 12 semaines d'aménorrhée est augmentée.

II.3.1. En l'Algérie :

La trisomie 21 est une maladie chromosomique considérée comme l'anomalie congénitale la plus fréquente en Algérie.

Officiellement la date du 21 Mars fut déclarée, Journée mondiale de la trisomie, dans le but d'accroître l'intégration de cette catégorie de population, la date du 21 a été choisie numériquement « Chromosome n°21 » là où il y a le déséquilibre. Le mois de Mars est le troisième mois de l'année symbolise la triangulation qui se produit dans le chromosome.

. Une étude relève qu'en Algérie il est enregistré 2 naissances trisomiques par jour. Le nombre de trisomiques ne cesse donc de s'accroître dans notre pays, Ils sont un peu plus de 10 millions dans le monde, alors qu'en Algérie, leur nombre serait d'un peu plus de 80 000

Un cas de trisomie sur 1000 naissances vivantes est enregistré chaque année, en Algérie (Ministère de l'emploi et de la solidarité national 2007) .Selon cette source, 80.000 sont atteints de la T21

Pour l'aspect scientifique, la trisomie 21 ou syndrome de Down n'est pas une maladie mais une malformation congénitale, due à la présence d'un chromosome surnuméraire de la 21ème paire de chromosomes (au lieu d'avoir 46 chromosomes, les trisomiques en possèdent 47).

Et Même au niveau intellectuel, ils souffrent d'une déficience intellectuelle différente d'un cas à un autre. L'impact social est pour les parents. Lors du dépistage du handicapé, ils se sentent malheureux et considèrent la nouvelle comme une véritable catastrophe. Le Professeur Patrik Daoud, spécialiste en réanimation pédiatrique à Paris, explique dans sa communication « Annoncer le handicap à la famille », qu'il faut montrer aux familles qu'elles ne sont pas seules, et leur proposer de l'aide, en les orientant vers des associations ou des psychologues et leur montrer comment commencer à préparer l'avenir de l'enfant

On peut dire que la prise en charge précoce dans tous ses aspects peut faciliter la vie du trisomique et améliorer son espérance de vie, qui atteint actuellement en Europe une moyenne de 60 ans. A noter que la majorité des communications étaient destinées aux professionnels de la santé, telles “ thyroïde et trisomie 21” présentée par Pr. Djermani, “aspect O.R.L et trisomie” du Pr. Douche, “perspective d’avenir thérapeutique” présentée par Pr. Amrani de Londres. (Skikda: 1er Congrès international sur la trisomie 29 Mar 2014).

II.3.2. En Tunisie :

En Tunisie, la prévalence totale estimée de la T21 est de 0.98 pour 1000 grossesses(Chelliet al., 2008)

La trisomie 21 est la première cause de retard mental constitutif. Son incidence est de 1 naissance sur 600 environ. La trisomie 21 n’est pas héréditaire et, dans la majorité des cas, est liée au hasard. Toutefois, l’âge maternel est un facteur de risque prépondérant.

En Tunisie, il y aurait 250 à 300 naissances de trisomiques 21 par an. Ce chiffre n’est pas connu précisément, car le diagnostic ne se fait pas directement à la naissance, mais quelques mois après, l’Etat met à disposition des familles les centres Utaim qui sont des centres polyvalents au retard mental et à l’autisme, accessibles après quelques années sur liste d’attente (La presse Tunisie 2017).

Tableau 3 : Statistiques sur la trisomie 21 en Tunisie.

Année	population	Taux de Natalité (pour 1000 habitants	naissance	nombre de cas de trisomie 21
2006	10127900	17,1	173 187	216
2007	10225100	17,4	177 917	222
2008	10328900	17,7	182 822	229
2009	10439600	17,7	184 781	231
2010	10547100	18,6	196 176	245
2011	10673800	18,8	200 667	251
2012	10777500	18,9	203 695	255

II.3.3. En Maroc :

Au Maroc, il est difficile d'évaluer le nombre d'enfants trisomiques faute de statistiques et d'études. L'incidence de la trisomie 21 au Maroc n'est pas déterminée. Cependant, elle représente 72,8% des anomalies chromosomiques répertoriées au Centre National de Référence Génétique Médicale, mais les associations et certains spécialistes de la santé avancent tout de même des estimations. C'est le chiffre 60 000 qui revient avec insistance sur plusieurs sites d'ONG apportant aide et soutien aux trisomiques et qui accompagnent leurs parents (Jaouad Midech, 2015)

Un enfant trisomique naît pour 700 naissances vivantes (1,3%). Cette fréquence est retrouvée dans toute la population, tous groupes ethniques et socio-économiques considérés. Le sexe ratio est de trois garçons pour deux filles (Cherkaoui et al., 2009).

II.3.4. En France :

En France 1983 on identifiait avant la naissance 9,5 % des cas de trisomie, cette proportion est passée à 84,9 % en 2000. "On a atteint dès la fin des années 1990 un taux de diagnostic prénatal très élevé, qui ne peut plus augmenter beaucoup, car il reflète en partie la limite de sensibilité des techniques de dépistage et aussi le fait que certaines femmes ne désirent pas faire de diagnostic prénatal"(Par Jean-Yves Nau Publié le 15 juillet 2008).

LaT21 représentait 1/800 naissances en France, soit un taux de 10% des déficiences intellectuelles, après l'instauration du dépistage anténatal, l'incidence a régressé devenant actuellement à l'ordre de 1/1500 à 1/2000 naissances. (Melissaet al., 2008)

Chaque année, il y a environ 20 000 nouveau-nés vivants porteurs d'anomalies génétiques ou chromosomiques, auxquels il faut ajouter 400 mort-nés et 7 000 interruptions médicales de grossesse. La prévalence totale des nouveau-nés ou fœtus porteurs d'anomalies congénitales en France est ainsi estimée à 3,3 cas pour 1 000 naissances, soit environ 27 000 cas par an (Eric Favreau publié le 14 avril 2014).

II.3.5. Prévalence et espérance de vie :

L'espérance de vie des personnes trisomiques est nettement inférieure à celle de la population générale, atteindre maintenant, supérieure à 50 ans. La prévalence de la T21 est équivalente dans toutes les pays et dans toutes les ethnies où elle a été étudiée, elle est estimée

à 1.3 pour 1000naissances soit près de 700 nouveau nés par an, en absence d'IMG (Sherman, 2007; Centers for Disease Control and Prévention. 2006).

Dans un article qui paraît dans le Lancet du 23 mars, le Dr Quanhe Yang (Centers for Disease Control and Prévention, Atlanta) et ses confrères exposent des données récentes de mortalité et de morbidité chez les personnes avec une trisomie 21, Les cardiopathies congénitales, les démences, l'hypothyroïdie ou les leucémies étaient plus fréquemment retrouvées sur les certificats de décès des sujets avec une trisomie 21 que dans la population générale.

L'étude de Yang et ses confrères confirme l'amélioration de la prise en charge et de la survie des personnes porteuses d'une trisomie 21. Néanmoins, des différences persistent selon l'origine ethnique des personnes mais il faut rappeler que de telles variations sont retrouvées dans d'autres pathologies. Des différences de statut socio-économique pourraient être en cause (Lancet 2002;359:1019-25).

II.4.Bases moléculaires de trisomie 21 :

II.4.1 Chromosome 21 :

Est l'une des 23 paires de chromosomes chez l'homme. Le chromosome 21 ou HSA21 (home sapiens 21) est à la fois le plus petit autosome et chromosome humain, représentant environ 1,5 pour cent de l'ADN total dans les cellules. La plupart des gens ont deux copies du chromosome 21, tandis que ceux qui ont trois copies du chromosome 21 ont le syndrome de Down, également appelé " trisomie21"

-Il est constitué de 271 gènes (Daiya et Peter., 2001). C'et dont la séquence quasi complète a été publiée en 2000 (Hattori et al. 2000).

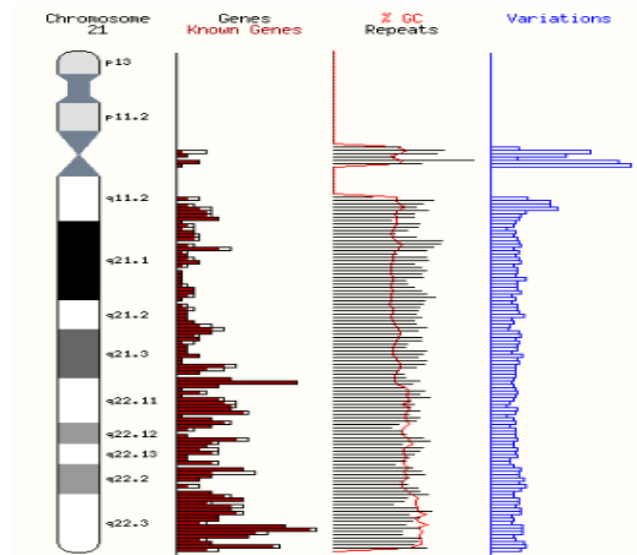


Figure 10 : Le chromosome 21 humain (HSA21). Aperçu de la répartition des gènes, du pourcentage de GC et du nombre de polymorphisme simple brin associé au chromosome 21. D'après Ensembl (www.ensembl.org; version 57).

II.4.1. 1 Cartographie physique du chromosome 21 :

La carte physique du bras long (21q) a été établie par l'alignement de séquence d'une collection de 518 clones bactériens, sa taille totale est de 48.13 Mb (Mégabases). Près de 680.167 SNP sont dénombrés (Hattori et al, 2000). La séquence du bras court (21p), estimée entre 5 et 15 Mb, n'a à ce jour toujours pas été déchiffrée, à l'exception d'une courte séquence de 281 Kb (Hattori et al, 2000). Son séquençage est difficile par la présence supposée de nombreux éléments répétitifs présentant un fort polymorphisme dans le nombre de répétitions (Antonarakis et Epstein, 2006).

L'établissement de la cartographie physique repose sur des méthodes directes de localisation car se référant à la molécule d'ADN, support physique de l'hérédité. D'autre part, il est possible d'utiliser des marqueurs ADN non polymorphes.

II.4.1.2 Cartographie génique du chromosome 21 :

- Établir les distances génétiques entre des marqueurs en exploitant le pourcentage de recombinaisons la méiose.

- L'ensemble des gènes portés par le chromosome 21 n'est pas encore précisément connu. Selon plusieurs publications et différentes bases de données, le nombre des gènes estimés est de 225 gènes (127 seulement sont aujourd'hui identifiés), plus 8 nouveaux

gènes depuis l'an 2000, 150 pseudo gènes et un nombre important de petits ARN non codants, 69 présentés essentiellement par des miRNA, snRNA (nucléaire) et snoRNA (nucléaire) (Hattori et al., 2000).

II.5 Les différentes formes de trisomie 21

- la trisomie 21 libre et homogène.
- la trisomie 21 en mosaïque.
- la trisomie 21 par translocation.
- la trisomie 21 partielle.

II.5.1. Trisomie 21 libre et homogène :

C'est la plus fréquente des formes de trisomie 21 : on la retrouve dans environ 96 % des cas (CELESTE et LAURAS, 1997 ; DESAI, 1997). Il s'agit d'un accident non héréditaire lié à une absence de disjonction durant la gamétogenèse (le plus souvent, d'origine maternelle).

Toutes les cellules de l'organisme ont 47 chromosomes, Cette forme de trisomie 21, dont le caryotype s'écrit 47, XX, + 21 s'il s'agit d'une fille et 47, XY, + 21 s'il s'agit d'un garçon, est dite :

« Libre » car les trois chromosomes 21 sont détachés les uns des autres.

« Homogène » car l'anomalie chromosomique (en l'occurrence la présence du chromosome 21 en trois exemplaires) concerne toutes les cellules examinées.

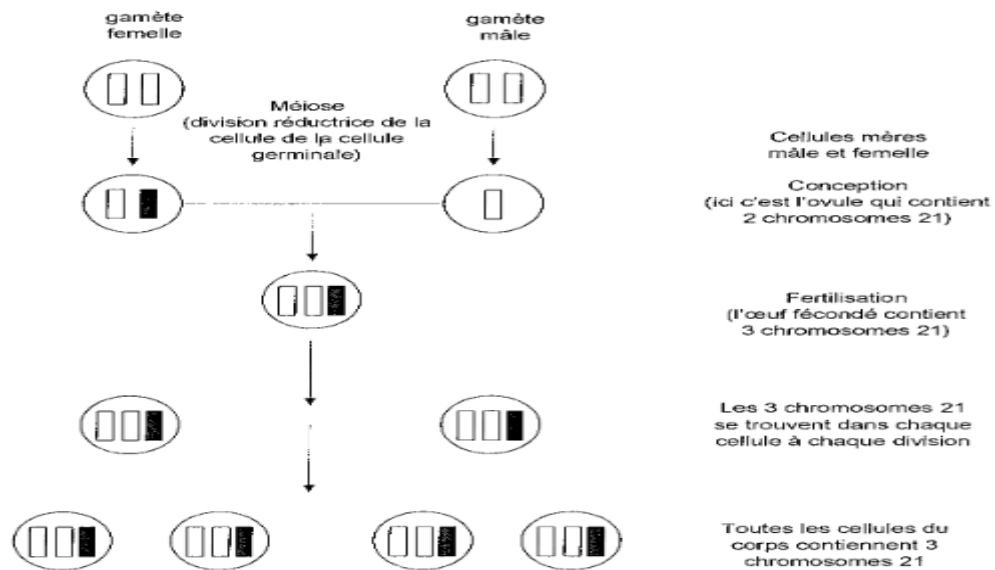


Figure 11 : Mécanisme de trisomie 21 libre.

II.5.1.2 la trisomie 21 en mosaïque :

L'individu est porteur à la fois de cellules dites normales et de cellules trisomiques.

La trisomie 21 en mosaïque représente environ 2 % des cas (DESAI 1997). Elle est accidentelle et non héréditaire comme la première, Elle s'explique par une non-disjonction du chromosome 21, survenant sur l'œuf lui-même, au moment de sa deuxième division cellulaire. De ce fait, une partie seulement des cellules de l'embryon puis de l'enfant sera porteuse de la trisomie. L'enfant possédera donc deux catégories de cellules, les unes, normales, avec 46 chromosomes, les autres, avec 47 chromosomes, dont trois chromosomes 21.

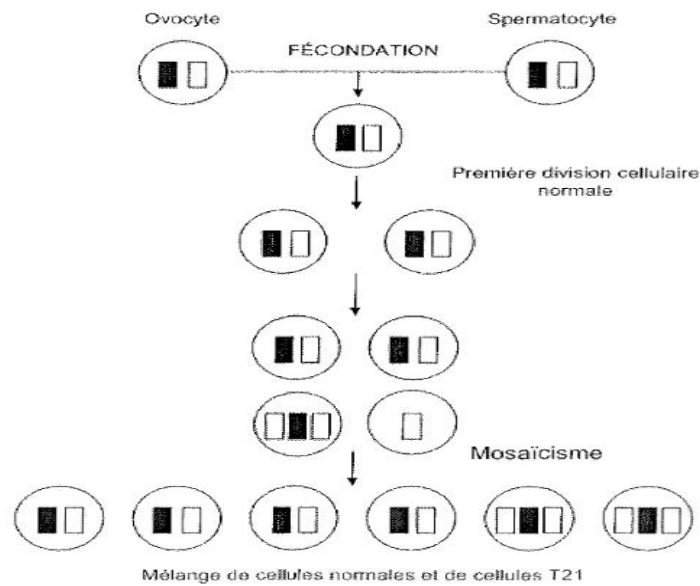


Figure 12: Mécanisme de la trisomie en mosaïque.

II.5.2. Trisomie 21 par translocation :

Le caryotype montre deux chromosomes 21 libres, le troisième étant accolé ou transposé sur un autre chromosome.

Ce mécanisme est mis en cause dans 3 à 4 % des conceptions de trisomie 21 et il n'est pas toujours facile de mettre en évidence (DESAI, 1997). Elle est difficile à détecter car il arrive qu'on retrouve chez un enfant tous les signes de la trisomie 21 et que son caryotype ne révèle que 46 chromosomes. Un examen très attentif montre qu'il existe bien 3 chromosomes 21 chez l'enfant : 2 sont libres et le dernier est fixé à un autre chromosome (Jean et al., 2004; Girard-Orgeolet et Choiset, 1999).

II.5.2.1. Translocation robertsoniennes :

Elles se produisent entre chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22) par fusion centrique ou, le plus souvent, par cassures dans les régions juxta-centromériques. Il touche 95% des cas de trisomie 21 par translocation (Briard et Morichon-Delvallez, 2006). Le risque que cet événement survienne de nouveau est en effet très faible (Celeste et Lauras, 2000).

Quand la mère a une translocation 13; 21 ou 14; 21, le risque 10 à 15 % d'avoir un bébé avec une T21 par translocation. Quand la mère a une translocation 13; 21, le risque 1% d'avoir un bébé avec SD par translocation. Quand le père a n'importe quelle

translocation robertsoniennes, le risque est faible, en dessous de 1% d'avoir un bébé trisomique 21 (Briardet Morichon-Delvallez, 2006).

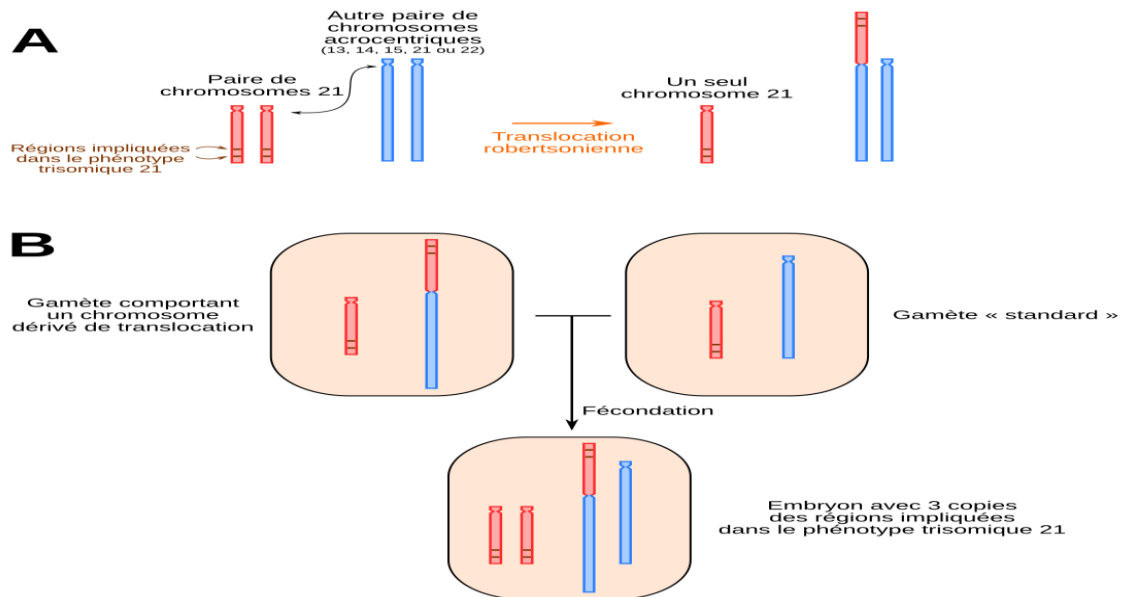


Figure 13 : Translocation robertsoniennes et trisomie 21 (A)

Une translocation robertsoniennes correspond à la fusion de deux chromosomes acrocentriques. (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.

II.5.2.3. Translocation réciproque :

Une translocation réciproque est un échange de fragments chromosomiques entre 2 chromosomes non homologues. C'est une anomalie relativement fréquente, Elle touche 1/500. Nouveau-nés. Les translocations réciproques sont souvent équilibrées, car la totalité de l'information génétique est présente.

Ces translocations sont dues à des échanges de segments chromosomiques entre deux chromosomes, les points de cassure s'étant produits ailleurs que dans les régions juxta-centromériques des acrocentriques, 5% des cas de trisomie 21 par translocation ayant une translocation réciproque (Braird et Morichon-Delvallez, 2006), Deux chromosomes non homologues échangent du matériel génétique. Comme l'échange est en général équilibré, toute l'information génétique est souvent présente. Mais des problèmes

seront rencontrés lors de la formation des gamètes car les chromosomes homologues ont du mal à s'apparier.

II.5. 3. Trisomie 21 partielle :

Trisomie 21 partielle, beaucoup plus rare, représente le cas où seule une portion de chromosome 21 est en excès. L'enfant atteint ne présente alors que certains signes de la trisomie 21.

Chez l'enfant porteur de la trisomie 21 partielle, une seule partie du chromosome 21 est en excédent, c'est la région 21q22.3 qui en est responsable, cette région se trouve en triple exemplaire. La personne avec une trisomie 21 libre ne présentera que certains signes de trisomie, ces signes dépendent de la taille du fragment en excès (Mégarbané et al., 2009).

aujourd'hui, toutes indications confondues, le diagnostic prénatal permet de dépister plus de 70% des trisomies 21 (Irving et al., 2008; Epstein et al., 1991).

II.6. Aspects cliniques de la trisomie 21 :

Après l'accouchement, l'accent est mis sur le diagnostic clinique, qui peut être vérifié par des tests de laboratoire en cas de suspicion. Le diagnostic clinique n'est pas toujours aisé ou univoque, puisque chacun des nombreux symptômes qui composent la trisomie 21 peut, pris isolément, survenir également en dehors de la trisomie 21. Jackson a établi un index diagnostique à 25 symptômes, qui aide le médecin à poser le diagnostic. Dix des symptômes sont mis en évidence pour indiquer leur valeur discriminatoire particulière. On remarque ici que des caractéristiques telles que l'épicanthus ou le sillon à quatre doigts ne sont pas des symptômes particulièrement significatifs, bien que ceux-ci donnent souvent lieu à un diagnostic suspect. D'autres auteurs soulignent également les dermatoglyphes caractéristiques des myrtilles (Rex, A. P., Preus, M. 1982), et le kératocône, l'opacité du cristallin et la sténose duodénale, qui façonnent le tableau clinique du patient avec des degrés d'incidence variables. Selon Schaefer et al. Les personnes atteintes de trisomie 21 ont également un risque 20 fois plus élevé de développer une leucémie aiguë. La trisomie 21 se caractérise par un taux élevé de malformations cardiaques, qui étaient jusqu'à récemment le facteur limitant décisif de l'espérance de vie. Les patients qui ont maintenant environ 25 ans peuvent souffrir d'une réaction d'Eisenmenger en raison d'une décompensation de leur défaut du shunt, car de nombreuses malformations cardiaques sont désormais opérables dans les premiers mois de la vie, mais n'étaient pas traitées il y a 25 ans en raison du risque chirurgical élevé. Il existe

également une probabilité plus élevée de modifications neuro dégénératives de la maladie d'Alzheimer (Brugge, K 1994). La maladie d'Alzheimer est aujourd'hui plus fréquente, notamment en raison de l'allongement de l'espérance de vie des personnes atteintes.

II.6.1. Anomalies morphologiques :

On observe généralement une microcéphalie (discrète la naissance, qui s'exagère ensuite (CELESTE et LAURAS, 2001). En effet les enfants trisomiques possèdent habituellement un périmètre crânien plus petit que celui des enfants normaux, le diamètre antéropostérieur étant souvent raccourci. De profil, l'os occipital est aplati, ce qui donne l'image d'une nuque plate prolongeant la ligne postérieure du cou (CELESTE et LAURAS, 2001). On observe également un hypo développement de l'étage moyen de la face résultant de l'hypoplasie du maxillaire, de l'ethmoïde et des sinus paranasaux (HENNEQUIN et al., 1999). A la radiographie, on découvre aussi une absence des sinus frontaux et sphénoïdaux, ainsi qu'une persistance de la suture métopique (BIEHLER-GIRAL 1971).

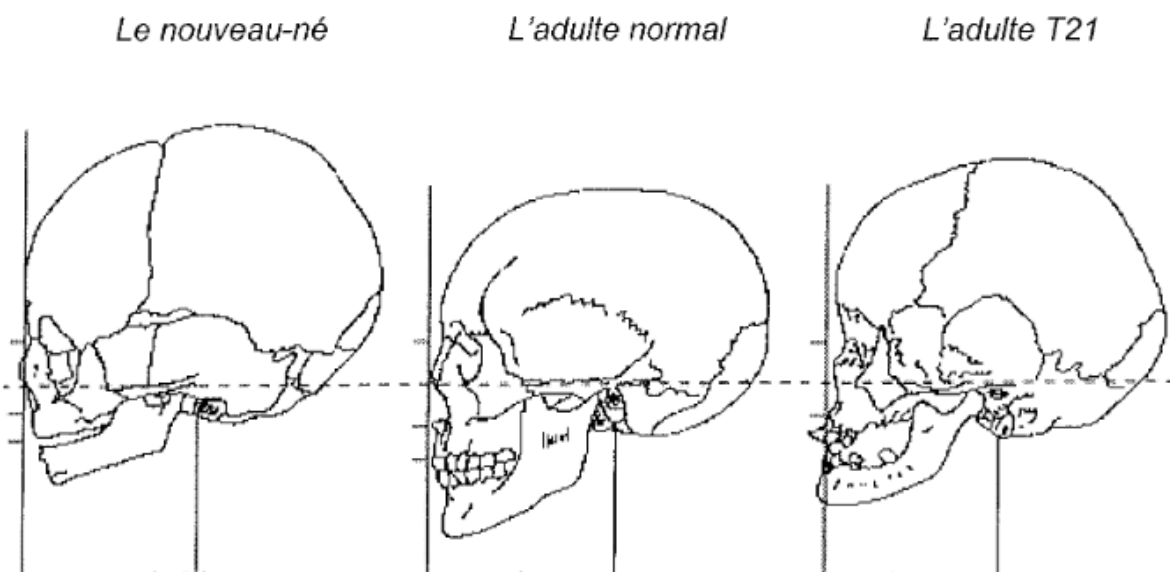


Figure 14: Variations ostéocrâniennes entre l'adulte normal et l'adulte T21 (RIVERBEND, 2003).

Le cou est parfois court et large, la poitrine est déformée, l'abdomen est flasque avec un écart dans le droit de l'abdomen, le pénis est souvent petit avec les testicules souvent ne descendant pas dans le follicule.

Les mains sont souvent pleines et le cinquième doigt est incliné vers l'intérieur. Les doigts sont courts. Dans la paume de la main, les plis peuvent être horizontaux, moins souvent il y a un pli transversal. L'examen à la loupe du dermatome montre : de petites inscriptions cutanées situées sur la pulpe des doigts et sur la paume de la main.

Les pieds sont également courts, avec un grand espace entre les deux premiers orteils, et il y a souvent une mauvaise implantation d'un ou plusieurs orteils. Il peut y avoir fusion de deux doigts ou orteils des mains ou des pieds.



Figure 15 : Signes cliniques de la trisomie 21. (A) Fillette de cinq ans atteinte de syndrome de Down, (B) Garçon atteint de syndrome de Down (C) Main avec pli palmaire transverse (D) Pied avec de gros orteils très espacés (Weijerman et al., 2010).

II.6.2. Retard mental :

Le déficit intellectuel concerne tout individu atteint de trisomie 21, mais à des degrés variables (le quotient intellectuel variant en général de 25 à 65). Dans les cas les plus graves, les personnes trisomiques ont une capacité très limitée à se faire comprendre et à communiquer, de sorte qu'elles ont besoin d'une aide pratiquement permanente au quotidien durant toute leur vie. Les patients les moins touchés vont souvent à l'école, apprennent à lire, écrire et compter, et deviennent relativement autonomes, mais leur âge mental reste celui d'un enfant de 9 à 12 ans. Les neurologues et chercheurs ont montré que ces troubles intellectuels correspondent notamment à un dysfonctionnement de l'hippocampe, une structure cérébrale cruciale pour les apprentissages et la mémoire. Mais le mécanisme exact de ces déficits n'était pas élucidé.

Les facultés de raisonnement abstrait sont les plus touchées, alors que l'affectivité et la sociabilité sont relativement bien conservées (Rohrer et al., 2010).

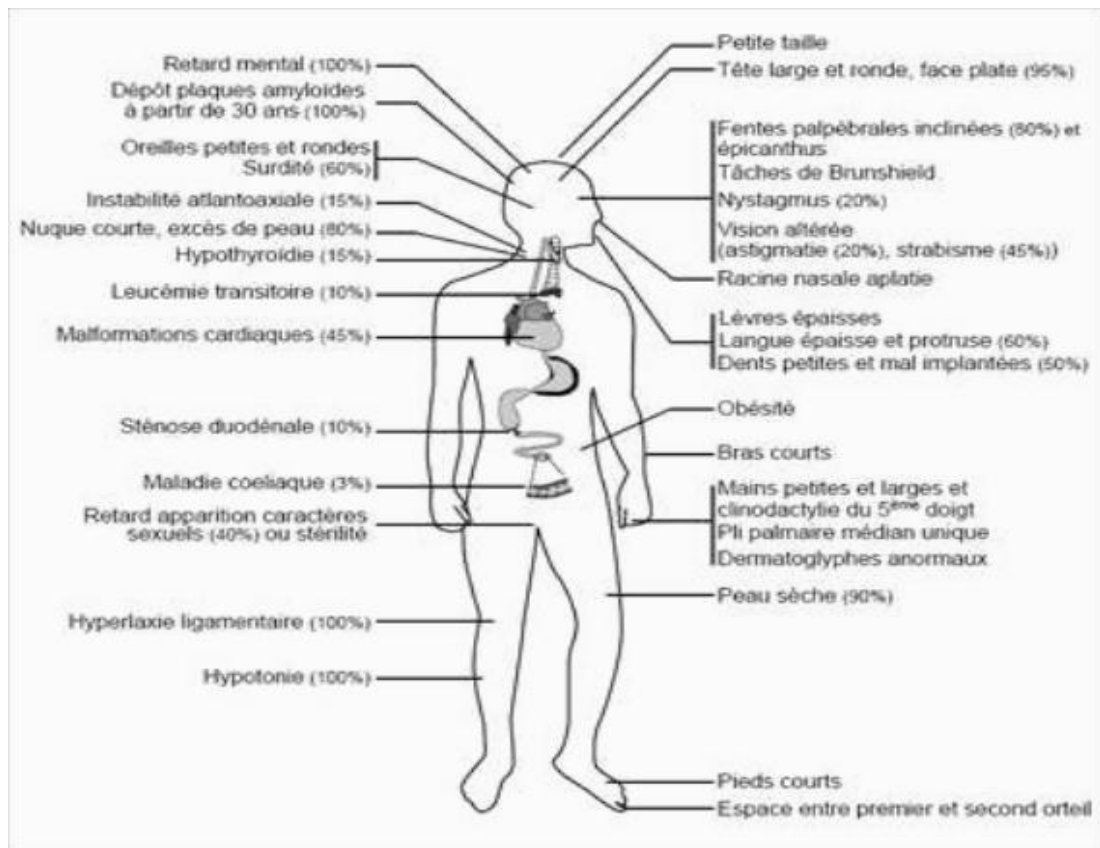


FIGURE16: Schéma récapitulatif des principaux signes cliniques associés à la Trisomie 21.

II.6.3. Pathologies fréquemment rencontrées chez les T21 :

Chez les personnes porteuses de trisomie 21 on remarque, une fréquence accrue en ce qui concerne un certain nombre de pathologies. Celles-ci ne sont pas systématiques mais leur prévalence est nettement plus importante que dans le reste de la population.

* Voici les plus fréquemment rencontrées: Une sensibilité aux infections Elle est due au système immunitaire souvent défaillant à la respiration purement buccale entraînée par l'hypotonie bucco-faciale (voir ongles syndrome oro-facial). Les personnes porteuses de trisomie 21 sont donc plus sujettes aux infections O.R.L. Et pulmonaires ainsi qu'aux allergies.

-Des malformations cardiaques, digestives et de l'appareil urinaire sont fréquentes.

Il s'agit d'une épilepsie du nourrisson, plus fréquente chez les tout-petits porteurs de trisomie 21. Des formes plus tardives d'épilepsie sont également rencontrées. Des troubles périphériques auditifs et visuels

-50 à 80 % des enfants porteurs de trisomie 21 souffrent de troubles auditifs. Il s'agit majoritairement d'une hypoacousie de transmission due aux otites séromuqueuses souvent chroniques. Par ailleurs, l'étroitesse du conduit auditif externe peut être à l'origine de fréquents bouchons de cérumen. Des surdités de transmission peuvent également être la conséquence d'une malformation de l'oreille moyenne (les oreilles étant basses et mal ourlées, des anomalies ossiculaires sont possibles).

Enfin, les malformations de l'oreille interne n'étant pas rares, des surdités de perception peuvent également se rencontrer

*Des troubles endocriniens : Sont fréquemment observés:

-l'hypothyroïdie, les avitaminoses (carénées en vitamines) responsables notamment de pathologies de l'épiderme

- un dysfonctionnement de l'absorption des oligo-éléments; un trouble de régulation de la glycémie, avec épisodes d'hypo et d'hyperglycémie entraînant à long terme un diabète fréquent et des troubles digestifs et rénaux. L'obésité n'est pas rare, conséquence des Troubles cités. Cependant, une hygiène alimentaire adaptée peut permettre de l'éviter.

Des troubles hématologiques La prévalence de leucémie est huit fois plus élevée que dans le reste de la population.

Tableau 4 : Fréquences des problèmes médicaux associés au syndrome de Down.

Signes cliniques	Fréquences (%)	Références
Problèmes auditifs	38-78	Roizen et Patterson, 2003
Problèmes ophtalmologiques	38-80	Stephen et al., 2007
Syndrome des apnées du sommeil	50-75	Bull et al., 2011
Anomalies cardiaques	44-58	Weijerman et al., 2010
Eruption dentaire retardé	23	Bull et al., 2011
Troubles gastro-intestinales	4-10	Freeman et al., 2009
Maladie de la thyroïde	28-40	Unachak et al., 2008
Obésité	30-35	Van Wouwe et al., 200
Anémie	3	Bull et al., 2011
Déficiences en fer	10	Bull et al., 2011
Syndrome myéloprolifératif transitoire	10	Zwaan et al., 2008
Leucémie	1	Bull et al., 2011
La maladie cœliaque	5-7	Wouters et al., 2009
problèmes dermatologiques	1.9-39.2	Madan et al., 2006
Autisme	1	Bull et al., 2011

II.7 Les facteurs de risque :

II.7.1 Effet de l'âge maternel sur la fréquence de la trisomie 21 :

En 1933 prouver la relation entre l'âge maternel et le syndrome de Down à travers les travaux de Penrose (M.vekmans), Où le risque qu'une femme porte un enfant trisomique après l'âge de 35 ans augmente de 0,25% pour atteindre 3% à 45 ans (Penrose ls), et donc la plupart des enfants trisomiques naissent de femmes de moins de 35 ans

La diminution avec l'âge maternel des ovocytes matures est un facteur de prédisposition de la T21 (Nat Rev Genet 2004). 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. L'âge maternel a d'ailleurs constitué une première forme de dépistage à la fin des années 70. Le caryotype fœtal anténatal, sur liquide amniotique ou sur biopsie trophoblastique est proposé à toute femme enceinte âgée d'au moins 38 ans (GAULDEN ME).

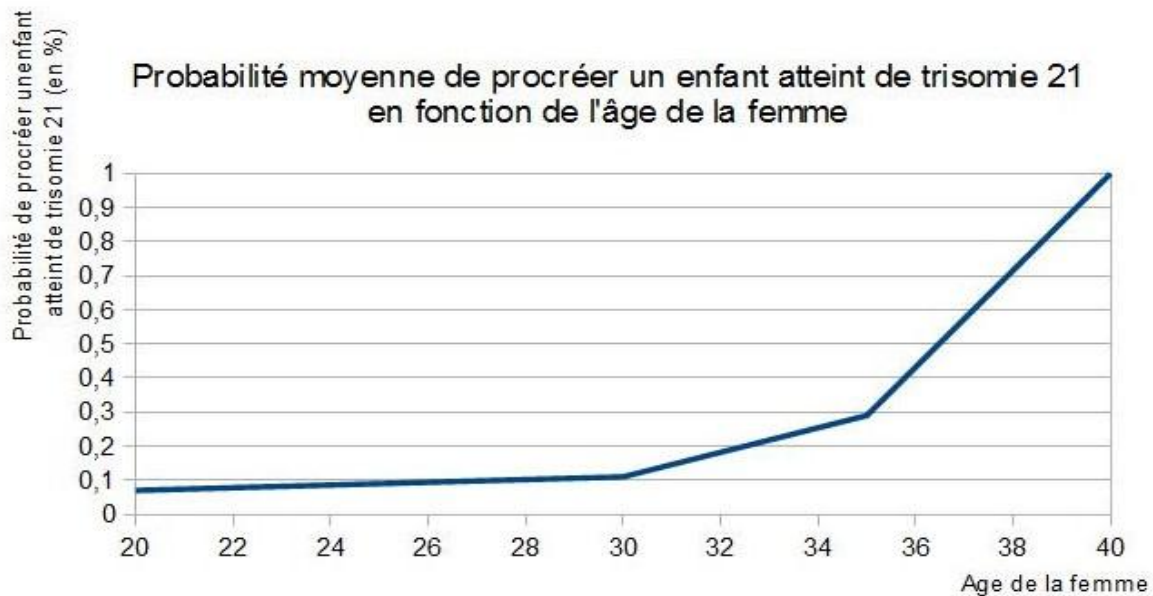


Figure 17: La probabilité de la trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge maternel (Jean et al, 2004).

II.7.2. Récurrence de trisomie 21 libre et homogène :

Lorsqu'un couple a déjà un enfant trisomique, le risque de trisomie 21 pour les grossesses ultérieures augmente, la récurrence familiale de la trisomie 21 restant une possibilité exceptionnelle ; Cependant, après suppression de la traduction et de la mosaïque parentale, le risque de récurrence pourrait être estimé à 1%. Ce risque est considéré comme très élevé chez les femmes de plus de 30 ans, alors qu'il ne semble pas aussi élevé chez les femmes de moins de 30 ans par rapport à l'âge interdit.

Par exemple, si la mère avait moins de 30 ans au moment de la naissance de l'enfant trisomique et si elle envisageait une nouvelle grossesse avant l'âge de 30 ans, le risque de récurrence est celui associé à l'âge de la mère multiplié par 8 (Tableau 5) (Morrichon Delvalse, 2006 ; Russo, 2005).

Tableau 5 : Risque estimé de récurrence de la trisomie 21 en fonction de l'âge maternel (Morichon Delvallez.,2006).

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

II.7.3. Antécédent familial de trisomie 21:

Concernant la génétique dans la trisomie 21 libre et homogène, il n'y a pas d'argument concluant en faveur d'un risque accru pour les autres membres de la famille (Quelleret, 2007 ; Gerrard et al., 1999). Un membre de la famille atteint de la maladie n'a pas nécessairement d'enfants. Et ils souffrent de la même maladie, car les scientifiques pensent que seulement 5% ont hérité de la maladie de parents en bonne santé,

Alors que 95% des cas du syndrome surviennent de manière aléatoire à la suite d'un problème qui survient lors de la production de l'ovule chez la mère ou du sperme du père. Il n'y a aucune interférence par les gènes de la mère ou du père ou leurs physiques caractéristiques à infecter l'enfant avec la maladie, et la plupart des parents ne portent pas cette anomalie génétique sans s'infecter. Dans le cas, et dans de rares cas, les gènes qui rendent l'enfant sensible à la maladie sont transmis par les grands-parents, mais il n'y a aucune preuve concluante, et en général, il existe des tests précis qui révèlent si la personne porte le facteur du syndrome dans son ADN ou non.

Comme connaissance de la forme cytogénétique de la maladie familiale afin de vérifier un risque accru de transmission familiale (l'anomalie devient héréditaire) où un conseil génétique doit être conseillé.

II.7.4. La descendance des parents atteints de trisomie 21 :

Les femmes trisomiques ont 50 % de chances d'avoir un bébé trisomique, mais de nombreux fœtus atteints font une fausse couche spontanément. Les hommes atteints du syndrome de Down sont généralement stériles, sauf s'ils sont atteints du syndrome de Down en mosaïque. Les personnes atteintes du syndrome de Down en mosaïque ont un mélange de deux types de cellules. Certaines cellules contiennent les quarante-six chromosomes familiaux, tandis que d'autres contiennent 47 chromosomes. Les cellules avec 47 chromosomes contiennent Chromosome supplémentaire 21 (preuve MSD).

II.7.5. Consanguinité :

La consanguinité est définie comme étant le résultat d'une reproduction sexuée entre deux individus apparentés (c'est-à-dire ayant un ou plusieurs ancêtres communs).

Le risque de malformations congénitales est estimé à 2% pour la population générale, il est doublé pour un couple consanguin (BELMOKHTAR, 2015). La fréquence de l'amortalité néonatale et des malformations congénitales ainsi que le risque de tares multiples augmentent avec le degré de parenté des conjoints. Il est rapporté que des taux plus élevés d'avortements et de mortalité néonatale sont rencontrés chez les couples apparentés. Cela est expliqué par le fait que la consanguinité augmenterait le risque d'occurrence des conditions récessives polygéniques parmi la descendance, ainsi, les gènes délétères récessifs l'état homozygote peuvent interférer dans l'adaptabilité de la descendance, tant durant la vie intra-utérine que dans l'environnement extra-utérin, et entraîner des pertes pré-et postnatales ainsi que des malformations biochimiques et/ou congénitales (BOUNAAJA, 2014).

II.7.6. Environnement :

Il existe des facteurs externes dont les preuves définitives ne sont pas avérées. et parmi ces facteurs de risque environnementaux on a :

- Une irradiation parentale : les radiations sont susceptibles de provoquer une non disjonction chromosomique. Elle fait augmenter le risque d'avoir un enfant trisomique comme le montrent certaines études dans quelques pays européens.
- La prise de contraceptifs oraux et tabagisme : une étude cas-témoins récente a montré une association entre tabagisme actif et trisomie 21 résultant d'une erreur de

deuxième division méiotique (Genet Med 1999). De façon surprenante, cette association n'est observée que chez les femmes de moins de 35 ans.

La prise de contraceptif oral combinée au tabagisme vient augmenter de façon importante cette association.

- Les études montrent qu'en reconnaissant la nature hétérogène de la non-disjonction, il sera possible de mettre en évidence les autres facteurs de risque impliqués dans la diathèse aux aneuploïdie.

II.8 Parité

8.1. Multiparité

Il est constaté que sans d'autres facteurs de risque, la survenue de malformations chez une multipare n'a pas de relation évidente. Mais comme la parité et l'âge maternel étant directement liés, des études ont cherché lequel des deux facteurs est prépondérant et ceci en fonction de l'appareil atteint. Ils trouvent que les atteintes de l'appareil locomoteur, l'appareil cardio-vasculaire, l'appareil digestif et du chromosome ne dépendant que de l'âge. Atteintes du système urinaire (plus important pour la parité supérieure ou égale à 4)

Ne dépendant que de la parité et les atteintes de l'appareil génital et le système nerveux central sont indépendantes de l'âge comme de la parité (SANOGO, 2006).

8.2. Primipare

Elle s'accompagne d'une plus grande fréquence des anomalies du tube neural (hydrocéphalie et spina bifida) et du système uro-génital (hypospadias) (SANOGO, 2006).

II.9 Dépistage et diagnostic prénatal de la trisomie 21 :

II.9.1 Dépistage prénatal trisomie 21 :

Dépister une trisomie 21 consiste à évaluer le risque pour la mère, d'être porteuse d'un enfant atteint de l'anomalie chromosomique, le plus tôt possible avant la naissance de ce dernier, et sans utiliser de méthode invasive dangereuse pour sa vie, Le dépistage prénatal peut être actuellement proposé aux patients qui ont réalisé le dépistage par les marqueurs sériques et qui se situent dans la zone à risque supérieure à 1/250 mais ne souhaitent pas recourir à un geste invasif (CNSF., 2014). Le dépistage ne doit être proposé que lorsque le fœtus présente une clarté nucale anormale ou toute autre anomalie échographique. Ce

test pourrait permettre d'éviter 95% des prélèvements invasifs dont le risque de fausse couche est d'environ 1% (CNSF., 2014).

Avant tout dépistage prénatal, il faut aborder avec les patientes les risques, les avantages et les solutions de rechange aux tests de dépistage et de diagnostic, y compris la possibilité de ne pas subir de test. À la suite de cette conversation, les patientes devraient se voir offrir :

- 1) la possibilité de refuser le dépistage de l'aneuploïdie.
- 2) un dépistage prénatal de base selon les options offertes dans leur région.
- 3) un test éfractif échoguidé lorsqu'indiqué.
- 4) lorsque cela est possible, un dépistage basé sur l'analyse de l'ADN acellulaire sérique maternel (Chitayat et al.).

II.9.2 Diagnostic prénatal de la trisomie 21 :

Au total, 47 fœtus sont comptés sur 45 grossesses, avec deux grossesses gémellaires pour lesquelles un fœtus était suspecté à la fois. Nous gardons donc 45 suspects au total. Quarante-sept pour cent des fœtus sont de sexe masculin et 13 pour cent sont inconnus.

Lorsque le dépistage expose au risque de trisomie 21 qui est supérieure à 1/250, deux types de diagnostic prénatal ont été donc proposés : LE TEST DIAGNOSTIQUE (AMNIOCENTÈSE ET TEST MOLÉCULAIRE QF-PCR ET/OU CARYOTYPE FŒTAL) L'amniocentèse, pratiquée à partir de la 15^e semaine de grossesse, consiste à prélever sous guidage échographique, à l'aide d'une fine aiguille introduite dans l'utérus de la femme enceinte, une petite quantité du liquide amniotique dans lequel le fœtus baigne. Les échantillons de liquide amniotique doivent être acheminés au laboratoire de cytogénétique/génétique moléculaire affilié dans le meilleur délai.

Les complications majeures de l'amniocentèse se résument au risque de perte fœtale, qui est de 1/500 à 1/200 (0,20 à 0,50%). Ce risque peut varier selon l'expertise du médecin ou selon le centre où l'amniocentèse est effectuée.

Les complications mineures, plus fréquentes (de 2 à 5%), comprennent une perte légère de liquide amniotique, des contractions utérines et des douleurs abdominales (Programme québécois de dépistage prénatal).

II.9.3 Conseil génétique :

Le conseil génétique de trisomie 21 est nécessaire, c'est une consultation spécialisée de médecine préventive assurée par des médecins généticiens, on cite les 5 situations essentielles :

1-Conseil génétique en cas d'antécédent personnel ou familial de trisomie 21 :

- L'apparenté est un enfant du couple:

Trois formes possibles:

- ✓ 1. T21 libre et homogène (95 % des cas)
- ✓ 2. T21 libre en mosaïque (2-3 % des cas)
- ✓ 3. T21 par translocation (2-3 % des cas)

Lorsque l'enfant présente une trisomie 21 libre et homogène ou libre en mosaïque (soit 97% des cas) le conseil génétique est rassurant: le risque de récurrence pour le couple est faible, autour de 1% pour les femmes de moins de 40 ans (puis le risque rejoint celui lié à l'âge maternel).

Si l'enfant présente une trisomie 21 associée à un remaniement chromosomique, les caryotypes parentaux doivent être réalisés. Le conseil génétique sera fonction du résultat.

- L'apparenté est un membre de la famille (frère ou sœur du couple ou plus éloigné)

Lorsque le cas index présente une trisomie 21 libre et homogène ou libre en mosaïque (soit 97% des cas), le conseil génétique est rassurant: le risque rejoint celui de la population générale. Pas de mesure particulière.—Lorsque le cas index présente une trisomie 21 consécutive à une translocation chromosomique déséquilibrée, principalement robertsoniennes, le caryotype des parents de cette personne doit être proposé. En fonction du résultat, une enquête génétique chez les apparentés concernés est recommandée

2-Conseil génétique au cours du dépistage prénatal de la trisomie 21 pour toutes les femmes enceintes

3. Conseil génétique en cas de diagnostic prénatal de trisomie 21:Le conseil génétique rejoint celui des parents dont l'enfant est porteur de trisomie 21.

4. Conseil génétique en cas de diagnostic de trisomie 21 à la naissance de l'enfant: Le conseil génétique rejoint celui des parents dont l'enfant est porteur de trisomie 21.

5. Conseil génétique chez une personne porteuse de trisomie 21

Un conseil génétique peut donc être demandé dans ces situations :

–Découverte d'un risque accru de trisomie 21 fœtale lors du dépistage combiné du 1^{er} trimestre (ou de plus en plus rarement du dépistage sérique du 2^e trimestre) (recommandations HAS)

–Etude de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel (Dépistage Prénatal Non Invasif ou DPNI) (recommandations HAS)

–Découverte de signe(s) d'appel échographique(s)

(Données du Collège Français d'Échographie fœtale).

Chapitre III

Caryotype

La cytogénétique :

La cytogénétique est l'étude des anomalies chromosomiques constitutionnelles et acquises. Ces anomalies peuvent être :

- De nombre (plus ou moins de 46 chromosomes)
- De structure (modification dans la succession de plusieurs loci)
- De réparation (cassures chromosomiques).

Le caryotype mis au point en 1956, plus l'examen de première intention pour l'exploration des anomalies chromosomiques associées à une déficience intellectuelle ou aux malformations congénitales

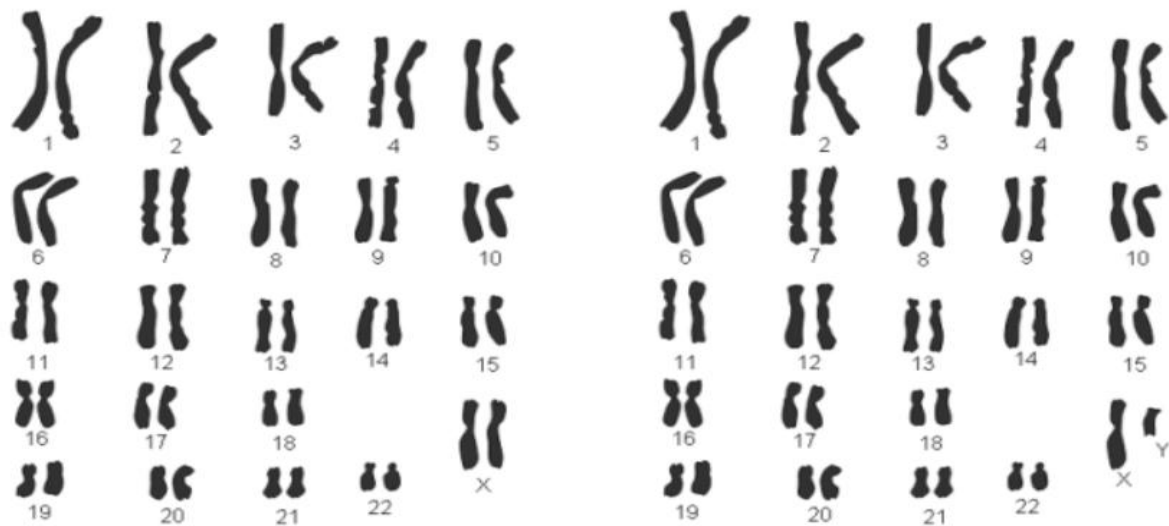
-Depuis 50 ans, l'étude du caryotype standard connaît un vif succès notamment en cas d'handicapés mentaux ou malformations fœtales (Stankiewicz et Beaudet, 2007 ; Béri et al., 2007) et en cas d'infertilité (Trask., 2002).Cependant, le caryotype présente un niveau de résolution limité, seules les anomalies de plus de cinq millions de bases (Mégabases Mb) peuvent être détectées (Keren et al., 2010).La possibilité de détecter des microremaniements à l'origine d'un déséquilibre génomique est récemment apparue avec l'avènement des techniques moléculaires de cytogénétique (Gouas et al., 2008).

III-1 Caryotype

III-1.1 Définition :

Le caryotype est une technique qui permet d'étudier les chromosomes d'un individu. Les chromosomes sont les « paquets » d'ADN, présents dans le noyau de chacune de nos cellules, qui contiennent le matériel génétique. Chez l'humain, chaque cellule contient normalement 23 paires de chromosomes, qui se présentent (à certains stades de la division des cellules) comme de petits bâtonnets d'ADN condensé

Le caryotype correspond à la représentation des chromosomes du noyau d'une cellule vue sous microscopie ou microphotographie, après ordonnancement par paires selon la taille. Une telle procédure permet de mettre en évidence des anomalies chromosomiques, comme des trisomies, ou définir certaines caractéristiques de l'individu, comme le sexe génétique à partir des chromosomes sexuels.



Caryotypes d'un individu de l'espèce humaine de sexe féminin (à gauche) et de sexe masculin (à droite)

Figure 18: A gauche le caryotype XX d'une cellule somatique dans le sexe féminin, à droite le caryotype XY dans le sexe masculin (Louis Serre et Bloittiére., 2013).

III-1.2 Intérêt du Caryotype :

On peut réaliser le caryotype d'un adulte ou d'un fœtus. Le plus souvent, le caryotype est effectué en période anténatale pour connaître le nombre de chromosomes du fœtus.

Cela permet de détecter une trisomie (notamment si l'échographie a montré des signes possibles de trisomie ou si les marqueurs sériques du premier ou deuxième trimestre indiquent un risque élevé). Il existe plusieurs formes de trisomie, la plus répandue étant la trisomie 21 (trois chromosomes n°21 au lieu de deux), mais aussi la trisomie 18 ou 13, par exemple. D'autres anomalies chromosomiques peuvent également être décelées grâce au caryotype (dont les translocations, soit les échanges de brins entre deux chromosomes). Le caryotype fœtal permet également de déterminer le sexe. Dans le cas de la trisomie 21, il s'agit d'une anomalie accidentelle de la 21e paire de chromosomes (la paire entourée en rouge sur la figure). Autrement dit sur cette paire, la personne possède 3 (en partie ou en totalité) chromosomes au lieu de 2.

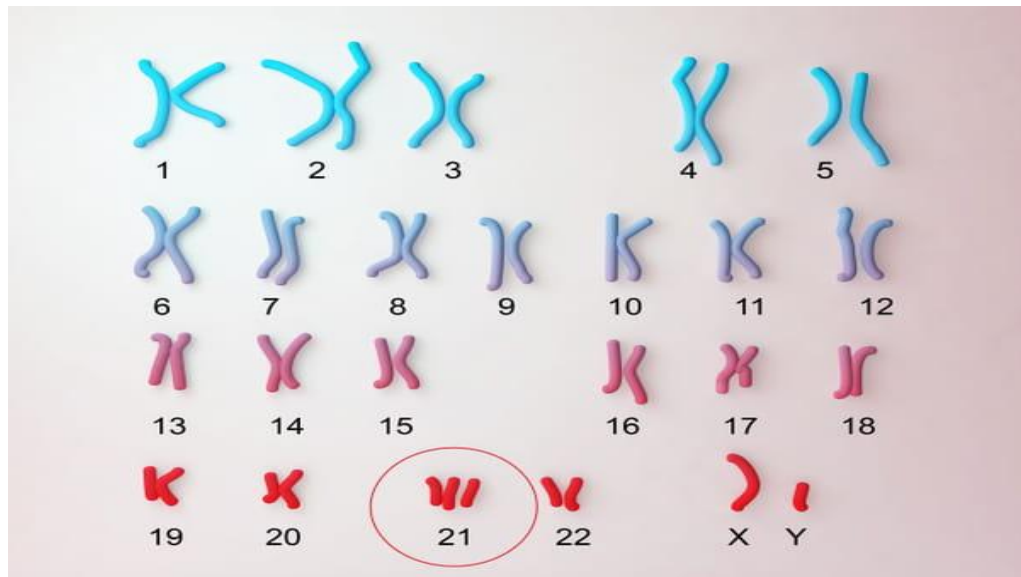


Figure 19: Caryotype d'une personne avec Trisomie 21(Kateryna Kon - 123RF).

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

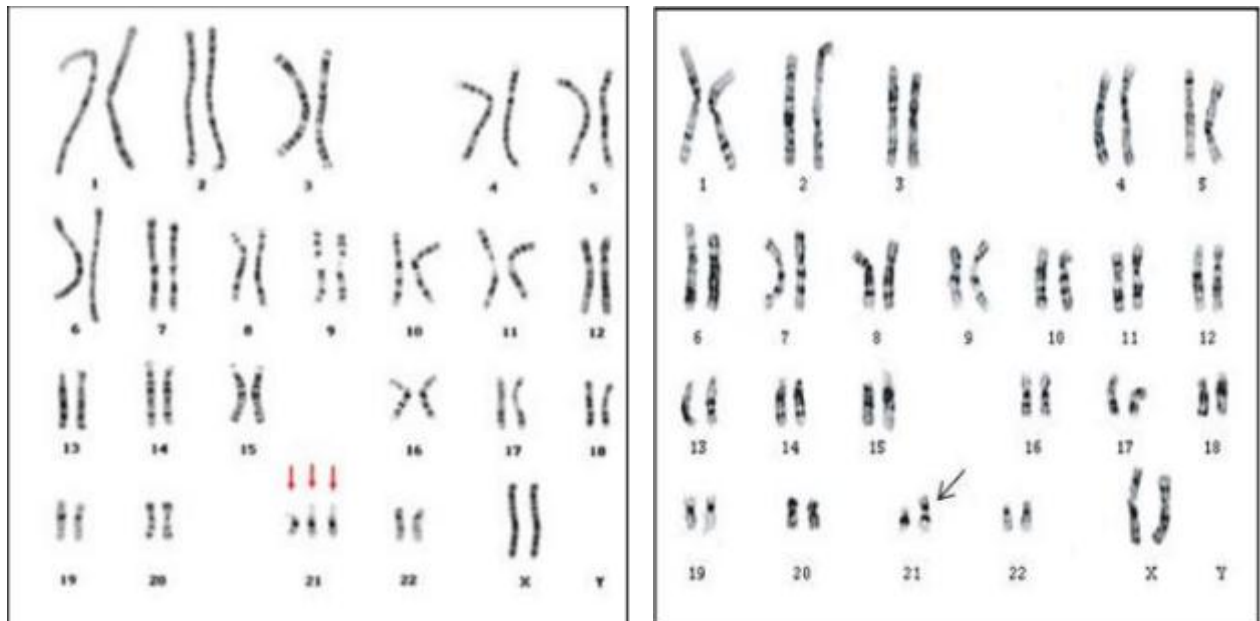


Figure 20: (A) Caryotype en bandes R d'une T21 libre et homogène (47, XY, +22) présence de 3 copies de chromosome 21 (Doubaj et al., 2010), (B) Caryotype en bandes G d'une T21 par translocation Robertsoniennes chez une fille (46, XX, der(21,21)(q10,q10)a, +21) (Alao et al., 2010).

III-1.3 Application du caryotype :

Les préparatifs nécessaires pour un test de caryotype dépendent de la façon dont le médecin prélèvera l'échantillon. Les échantillons peuvent être prélevés de l'une des manières suivantes :- Échantillon de sang

- Biopsie de la moelle épinière : Cela comprend un échantillon de tissu spongieux à l'intérieur des os.

- Prélèvement de villosités chorales (CVS ou Chorionic Villus Sampling): Il s'agit d'un test de dépistage prénatal des cellules fœtales, dans lequel le médecin insère une longue aiguille dans l'utérus pour retirer quelques cellules des villosités présentes avec le placenta. Ce test est réalisé entre la 10^e et la 13^e semaine de grossesse. Il y a un faible pourcentage de fausses couches dues à cette méthode, environ 1%, donc les médecins ne le recommandent pas sauf en cas de suspicion extrême d'une anomalie chez le fœtus.

- Amniocentèse: C'est l'un des tests qui examine les cellules du fœtus avant la naissance. Un échantillon du liquide entourant le fœtus est prélevé à l'intérieur de l'utérus

(liquide amniotique), et ce test est effectué entre la 15e et la 20e semaine de grossesse, le taux de fausse couche ne dépasse pas 0,5%.

- De nouvelles biotechnologies sont en cours de développement qui permettent d'obtenir la même information que le caryotype à partir de l'ADN fœtal (tranches d'ADN, technologie microarray) en réduisant significativement le temps et même le coût d'analyse (Louis Serre et Blottière., 2013).

Matériels

&

Méthodes

1. population et l'objectif de l'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive et analytique comparative entre quatre pays : l'Algérie, la Tunisie, le Maroc et la France, dans laquelle nous En savoir plus des recherches et des conclusions ont été faites sur les facteurs de risque associés à la trisomie 21 dans ces pays

L'objectif principal de cette recherche est de connaître les groupes à risque, d'une part et d'alerter les cliniciens sur la nécessité d'un conseil génétique pour les couples sensibles, et d'autre part de développer également des stratégies de dépistage génétique. Pour le diagnostic prénatal et le diagnostic post-partum.

2. Critères de sélection

2.1 Critères d'inclusion :

Tous les cas liés à la trisomie 21 inclus dans la recherche, les notes et les articles que nous avons pris comme référence dans notre étude, liés aux les enfants trisomiques qui sont au centre et ont généralement moins de 19. dont les parents sont consentants, et présentent un tableau clinique propre à ce syndrome (retard mental, syndrome dysmorphique, présence des malformations congénitales, etc...).

2.2 Critères d'exclusion :

Les sujets ont été exclus de l'étude, qui n'a pas été obtenue, de même que les patients de plus de 19 ans ou ont une anomalie outre la trisomie 21

.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 et Les cas non suivis par un médecin spécialiste.

3. Recueil des données

Les données ont été collectées à travers ce que nous avons regardé sur Internet, des livres et des mémos précédents

Le but est de rechercher les principaux facteurs de risque de T21 dans notre pays et les autres pays étudiés dans notre recherche tels que:

- L'âge de la mère à la naissance de l'enfant.
- L'ordre de l'enfant dans la parité de la mère.
- L'âge du père à la naissance de l'enfant..
- L'existence d'antécédent familial à la trisomie 21.
- La récurrence de la trisomie 21 dans la même famille
- Consanguinité

- analyse cytogénétique la mise au point du caryotype simple comme un moyen de diagnostic.

4. Analyse cytogénétique

4.1 Principe du caryotype :

Le caryotype ou cytokines est un examen cytogénétique permettant d'étudier l'ensemble des caractères des chromosomes d'un individu également appelée technique qui est réalisée en laboratoire pour produire une image des chromosomes., le caryotype contribue à la mise en évidence des anomalies chromosomiques.

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).

On peut réaliser techniques de caryotype standard et le caryotype en Banding (R et G) permettant d'avoir un marquage spécifique de chaque chromosome(traitement par la chaleur, par la trypsine).

IL existe deux techniques de marquage en bandes des chromosomes (Banding),

Utilisées en routine :

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

Les bandes R: obtenues par un traitement à la chaleur.

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, il utilise dans l'examen pan-génomique la mise en évidence d'anomalies chromosomiques de nombre et de structure

Et les aneuploïdies, comme la trisomie 21, les trisomies ou monosomies partielles et les variations du nombre des chromosomes sexuels

La durée de la culture est 72 heures (cultures brèves plus facile à réaliser la culture à long terme n'est pas intéressante ici puisque le but c'est d'avoir des divisions).

Et L'observation des cultures sous microscope après 72 h n'est pas nécessaire

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

- **Arrêt de mitose :**

Après 72 heures de la culture, Le blocage des mitoses en métaphase se fait par ajout de la colchicine à 150 µl.

- On remet les tubes dans l'étuve à 37° C après addition de la colchicine, pendant 1 heure 30 en position horizontale pendant que la colchicine puisse agir (Latreche Fethi 2008). Dans cette étape Les chromosomes vont rester bloqués au niveau de la plaque équatoriale.

- **Choc hypotonique :**

Cette étape est indispensable à l'obtention d'un étalement correct des chromosomes, Les cellules sont plongées dans une solution hypotonique ce qui entraîne leur gonflement.et la lyse des lymphocytes libres ainsi chromosomes métaphasique.

- **Préfixation :**

Une étape au cours de laquelle s'effectue la fixation finale des lymphocytes. Une solution est préparée carnoy acétique qui est un mélange de méthanol et d'acide acétique.

- **Fixation :**

On a deux fixations:

En ajoutant 0,5 ml de la solution de fixation puis on mélange tout d'abord doucement jusqu'à dissolution totale du culot, puis On laisse dans l'air en quelque min, puis on centrifugation a 1000 tours /min pendant 5

-Dans première fixation on verse le surnageant.

-Et en deuxième fixation on retire le surnageant avec une pipette Ce partie aura son importance par la suite sur la détermination de la densité des lames en noyaux.

- **Etalement et Observation :**

-L'étalement se fait sur une lame et nous étalons 5 à 6 lames pour chaque patient

Le but de cette étape est d'obtenir des métaphases avec des chromosomes bien séparés

Où cela se fait comme suit :

Préparation chromosomiques sur des lames à partir de culots cellulaires fixés Cela se fait sous microscope optique par le dépose des gouttes séparées de la préparation sur chaque lame les lames sont séchées à l'air libre, et la coloration fait par le Giemsa.

Pour obtenir bon étalement il faut respecter les conditions de température, taux d'humidité et la technique de séchage.

-L'observation est faite avec un microscope optique relié à un ordinateur équipé d'un système de traitement d'images (logiciel MOTIC Images plus 2.0) Où nous voit des chromosomes en métaphase, et on essaye de repérer les mitoses des chromosomes clairement visibles, organisés et individuels.

- **Lectures des résultats :**

Lorsque fait la colore des préparations chromosomiques par Giemsa, on remarque que les chromosomes Il a un aspect rose violacé qui est presque uniforme sur toute sa longueur, mais en peut pas distinguer les uns des autres que par leur taille et leur forme.

Donc cette technique est insuffisante pour connaitre tous les aberrations chromosomiques et interprété correctement.

Pour bien connaître chaque paire de chromosome, donc on utilise des techniques de marquages et l'apparition de bandes, par la coloration Giemsa.

4.2 Technique de marquage en bandes :

Il Ya deux techniques de marquages en bandes des chromosomes (Banding) utilise:

✓ **G-Banding :**

C'est la dénaturation enzymatique où, dans cette technique sont traités à l'aide de la trypsine pour dénaturer les protéines chromosomiques puis colorés par Giemsa, chaque paire de chromosome à une distribution caractéristique de bande sombre et claire. Les bandes sombres correspondent aux séquences d'ADN riches en A –T.

✓ **R-Banding :**

C'est la dénaturation thermique où, dans cette technique les chromosomes on traites la chaleur puis colores au Giemsa, les bandes obtenus sont inverses par rapport ou autre bandes.

Donc elle colore les régions qui riches en G et C.

On les deux techniques, les bandes deviennent visibles qu'après une coloration avec le Giemsa.

Les 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.

Résultats

&

Discussion

Caractéristiques de la population :

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, il nous a permis de discuter des résultats de l'étude comparative des de les enfants trisomiques dans l'Algérie, Tunisie, Maroc et la France .Et nous avons conclu qu'il existe plusieurs facteurs de risque qui ont un impact majeur sur la trisomie 21, l'effet d'âge, la consanguinité présent entre les deux parents.

1. Répartition selon le sexe :

Ces résultats présentés sur le tableau, portent sur la répartition des enfants trisomiques par sexe en «l'Algérie, Tunisie, Maroc et la France ».

Tableau 6 : distribution la population selon le sexe dans trois pays.

pays	Sexe	Date		
		2016	2017	2019
Algérie	Garçon		53 (10 6 cas) Wilaya de Tlemcen	115 (18 5 cas) Wilaya de chlef
	Fille		53 (10 6 cas)	70 (185 cas)
Maroc	Garçon	79 (138 cas)		
	Fille	59 (138 cas)		
France	Garçon		14.4 (20 cas)	
	Fille		13.3 (20 cas)	

On note d'après ces résultats que nous avons vus :

En Algérie, nous avons présenté les résultats d'une étude des enfants trisomiques de wilaya de chlef sur 185 cas : 115 garçons (62,16 %) et 70 filles (37,84 %)

Et l'état de Tlemcen au 2017, 106 cas 53 garçon et 53 fille, et en 2019, 207 cas 127 garçon et 80 fille.

Pour le Maroc, les résultats d'une étude de 138 cas d'enfants trisomiques : 79 garçons et 59 filles, obtenus en 2016.

En France les résultats d'étude obtenue d'année 2016 de 20 cas d'enfants trisomiques : 14.4 garçon et 13.3 fille.

Les nombres de cas de trisomie 21 obtenus en Tunisie pour les années suivantes :

2006 : 216 cas, 2007 : 222 cas, 2008 : 229 cas.

À travers les résultats que nous avons présentés, nous avons constaté que le sexe masculin dans chaque cas étudié est dominant par rapport au sexe féminin. Ceci est noté dans tous les résultats que nous avons présentés pour chaque pays, et ce dernier est similaire aux résultats des études menées sur la trisomie 21 décrites dans la littérature.

L'excès d'hommes semble être universel et a été rapporté dans de nombreuses études et cela a été rapporté dans un certain nombre d'études pour différentes régions d'Algérie, du Maroc, France présentées dans notre étude et même dans d'autres pays.

peut être expliquée en partie par le refus de l'intégration des filles dans ces centres de la part de plusieurs familles, explication donnée par les responsables dans les centres.

Ainsi, notre résultat reste proche de celui rapporté par l'étude menée au Canada concernant les enfants trisomiques fréquentant les centres psychopédagogique pour les enfants handicapés mentaux dont 40, 43% sont de sexe féminin et 59, 57% sont de sexe masculin (LANDRY, 1997). Pour d'autres auteurs, il n'existe pas de différence significative entre le taux d'enfants malformés de sexe masculin et ceux de sexe féminin (SANOGO, 2006).

2. Facteur maternel :

2.2 Effet de l'Age maternel :

Les résultats concernant la répartition des enfants trisomiques selon l'Age maternel

En (l'Algérie, Tunisie, Maroc et la France) il est illustré dans les figures suivantes :

Figures : 21, 22, 23, 24, 25.

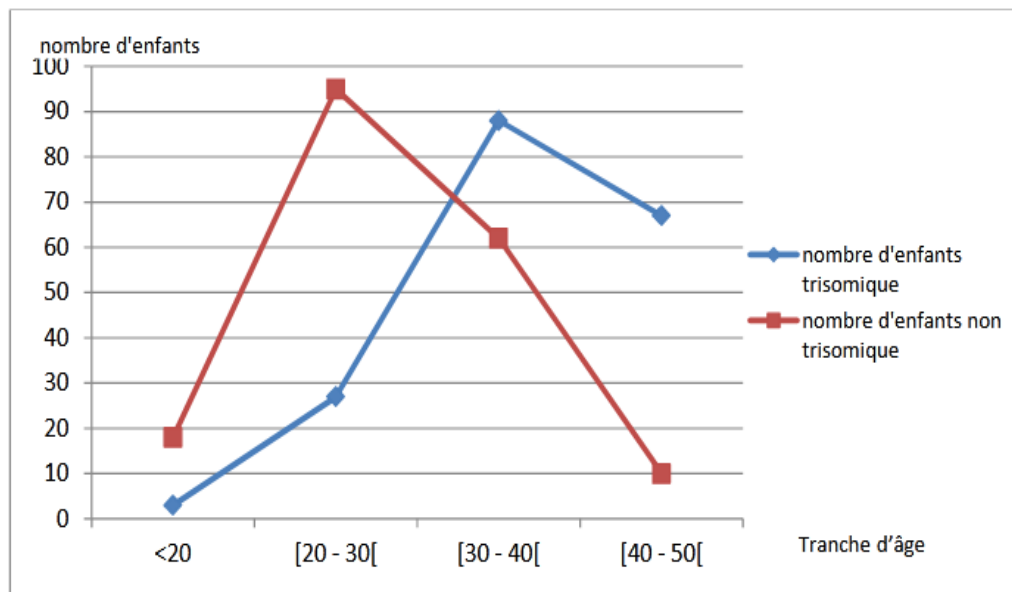


Figure21: Répartition des enfants trisomiques en fonction de l'âge maternel leurs naissances comparés aux enfants non trisomiques en Algérie wilaya de chlef. (BENBRIK Djamila.2017).

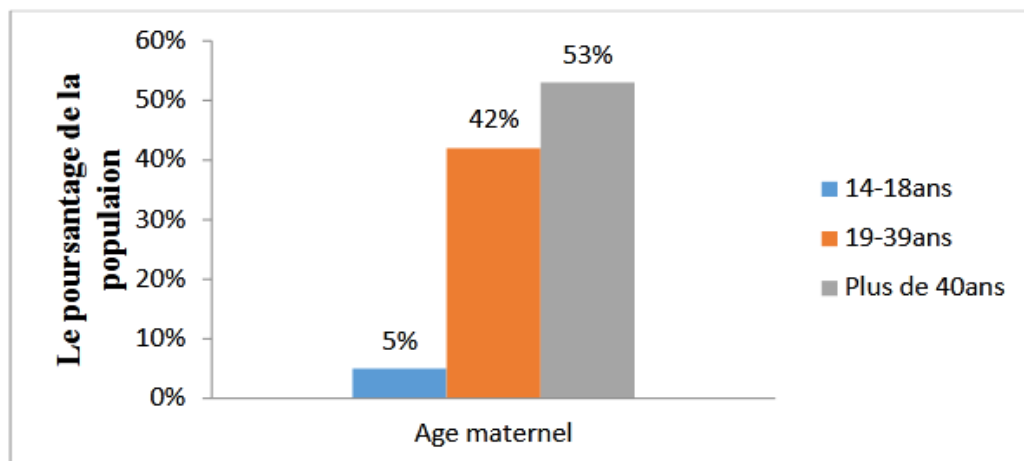


Figure 22: La distribution de la population en fonction de l'âge maternel. année 2017 en Algérie wilaya de Tlemcen (MEDIANI Asma 2017).

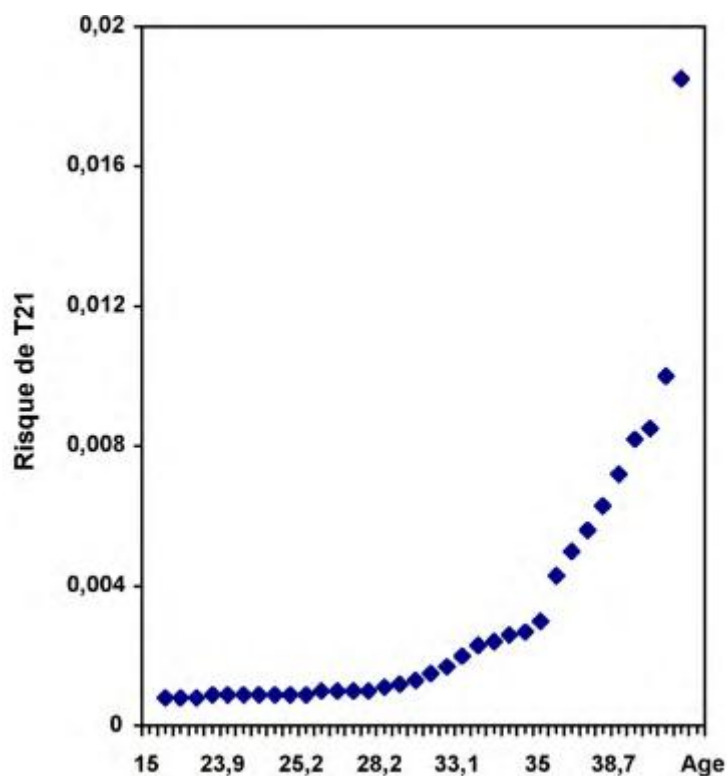


Figure 23 : Risque de trisomie 21 en fonction de l'âge maternel. Année 2009 en Tunisie (Auteur S. Ferchichi en 2009).

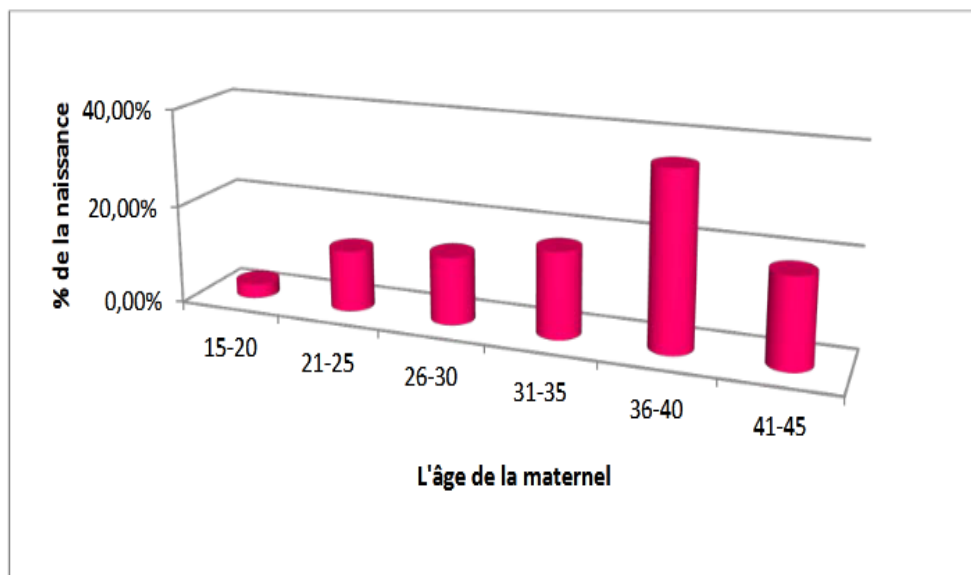


Figure 24: L'âge des mères des enfants trisomiques 21. En Maroc année 2016 (Mlle. Hafida SGHIR Médecin Interne du CHU Mohammed VI, 2016).

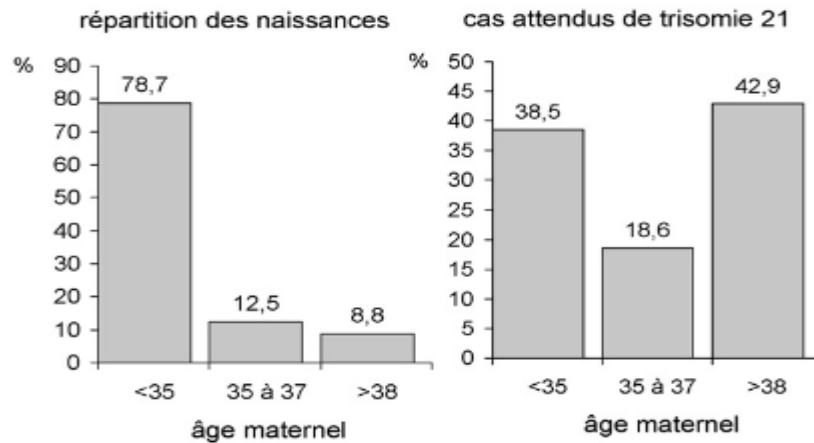


Figure 25 : Comparaison entre la répartition des naissances vivantes et des cas attendus de trisomie 21 selon trois classes d'âge maternel. en France année 2008 (Auteur T. Rousseau ,2008).

L'incidence de trisomie 21 généralement est d'environ 1 cas pour 770 naissances vivantes dans la population. Elle varie avec l'âge maternel :

Plus la femme enceinte est âgée, plus la probabilité d'avoir un enfant présentant la trisomie 21 est élevé.

- On note d'après les résultats qui a relatifs à la répartition des enfants trisomiques en fonction de l'âge maternel et les résultats présentés ci-dessus il est illustre :

En Algérie On note d'après résultats de figure 21 que la moyenne d'âge maternel pour le groupe des enfants trisomiques 21 est supérieure à celle du groupe (soit: $36,45 \pm 0,48$ vs $28,02 \pm 0,52$ ans, respectivement <0.0001), on remarque que 83,78% des enfants trisomiques naissent chez une mère âgée de plus de 30 ans pour 38,92% des enfants non trisomiques

également, dans figure 22 l'âge maternel à la naissance d'un enfant trisomique 21 est compris entre 14 à plus de 40ans avec une moyenne de 37ans. Près de 42 % des cas trisomiques 21 naissent des mères dont leur tranche d'âge est comprise entre 19-39ans. on vus que la tranche d'âge plus de 40ans présente la fréquence la plus élevée (53%), suivi par celle de la tranche de

19-39ans, 5% des femmes à âge précoce ont eu des enfants trisomiques 21.

En Tunisie, d'après les résultats présentés sur la figure 23 Les patientes 241 dans cette étude avaient d'âge variant entre 19 et 49 ans, soit un âge moyen de $31,96 \pm 12$ ans. Les femmes qui avaient un âge supérieur à 38 ans représentaient 20,7 %

Donc il était trouvé une relation croissante entre l'augmentation du risque de trisomie 21 et de l'âge maternel.

En Maroc , les résultats présenté dans la figure 24 montre que l'âge des femmes des enfants trisomiques 21 trouve un âge moyen égal à 34,39 ans, et On note que la tranche d'âge de 36 à 40 ans présente la fréquence la plus élevée des naissances des trisomique 21 dont le pourcentage est 35,50% suivie par celle de la tranche de 41 à 45 ans avec un pourcentage de 18,12%.

En France, les résultats présentés dans la figure 24 montrent la répartition entre les naissances vivantes et les cas attendus de trisomie 21 selon trois tranches d'âge maternelles (inférieures à 35 ans, entre 35 et 37 ans, 38 ans),on note Près de 38.5 % des cas trisomiques 21 naissent des dons leur tranche d'âge maternel <35, le tranche de l'Age maternel de 35 à 37naissent 18.6 % des cas trisomiques 21, et on note 42.9%des cas trisomiques naissent des dons leur tranche > 38.

Ainsi, sur la base de la comparaison entre les résultats des études que nous avons présentées pour la répartition d'enfants trisomiques selon l'âge maternel

L'âge maternel est le facteur de risque le plus important dans la trisomie 21. Un tiers des enfants trisomiques sont nés de mères de plus de trente ans. La probabilité qu'un enfant soit atteint du syndrome de Down est de 1/1500 pour une mère de moins de 30 ans, et de 1 /750 pour une mère entre 30 et 34 ans, 1/280 pour une mère entre 35 et 39 ans et 1/130 pour une mère entre 40 et 44 ans En 45 ans, le pourcentage passe à 1/35 de femmes, selon des études en France (PANISSIE, 2014).

L'incidence de la trisomie augmente chez les mères qui ont déjà donné naissance à un enfant atteint, et le risque augmente d'un tiers si la mère elle-même souffre de trisomie.

3. Effet de l'âge paternel :

Répartition des enfants trisomiques selon l'âge du père Nous avons présenté une courbe illustrative pour une étude menée en Algérie en 2017 à Chlef

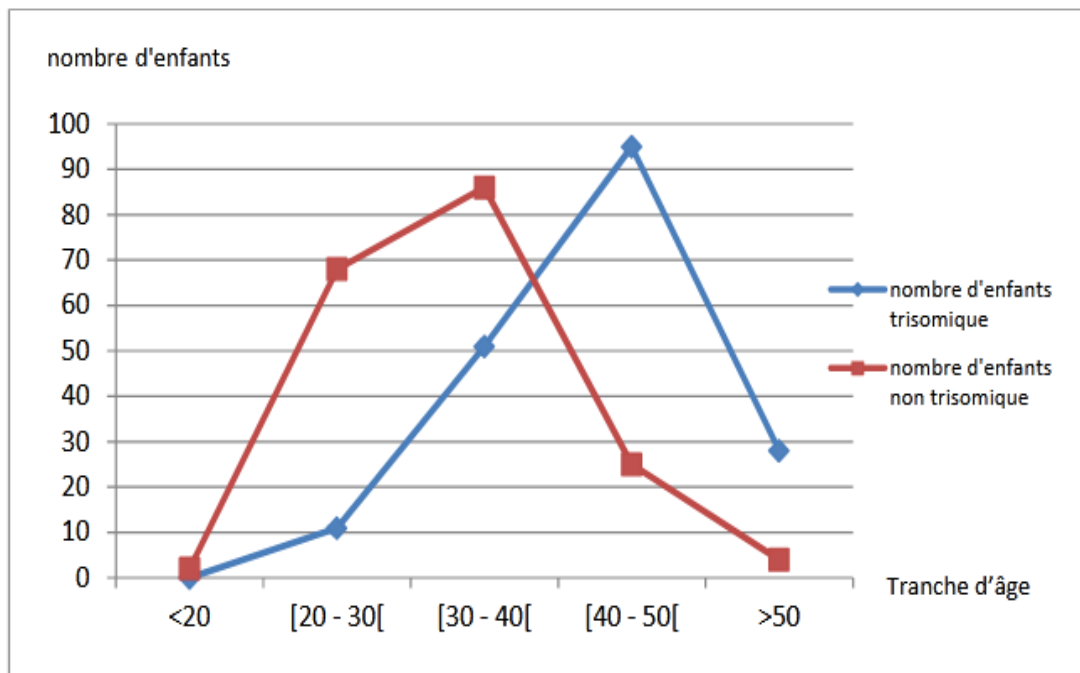


Figure 26: Répartition des enfants trisomiques en fonction de l'âge paternel à la naissance comparés aux enfants non trisomiques.

On a vu longtemps qu'à partir de 38 ans, les femmes voient augmenter de 1 % le risque qu'une mutation se produise lors du développement embryonnaire et entraîne une trisomie 21 chez l'enfant et en plus. Cependant, que l'âge paternel serait impliqué dans le survenue de maladies génétiques.

On note d'après les résultats présentés à la figure 26 que la moyenne d'âge paternel pour les enfants trisomiques 21 est plus élevée de façon très hautement significative comparée à celle pour les enfants témoins (soit: $42,79 \pm 0,67$ vs $32,59 \pm 0,55$ ans, respectivement; $P < 0.0001$). Une étude menée au Maroc indique que la répartition des cas de malformations en fonction de l'âge paternel était presque égale entre les catégories âgées de moins de 40 ans et de plus de 40 ans, cependant, dans 39% des cas, l'âge paternel n'a pas été précisé sur les observations (RACHAD, 2012).

L'âge moyen des pères d'enfants trisomiques était plus supérieur que celui des pères d'enfants témoins. Cependant, on ne note pas une différence significative entre les deux groupes. Ce résultat rejoint ce de la littérature comme

l'étude menée en France par Stoll et ses collaborateurs sur 398 nouveaux cas trisomiques 21, enregistrés pendant la période de 1979-1996, où plus de 50 facteurs ont

été étudiés et comparés entre les cas trisomiques 21 et les témoins. Ils ont montré que l'âge paternel n'a pas d'effet significatif sur la trisomie 21 (Stoll et al., 1998).

Il semble que l'effet de l'âge paternel puisse être présent vis-à-vis du TRISOMIE 21, mais il est très faible par rapport à l'effet de l'âge maternel

en France explique l'effet de l'âge paternel par le fait que le vieillissement paternel peut augmenter le risque des avortements spontanés à répétition, celui des aneuploïdies qui conduisent au syndrome XXY ou, avec une plus faible probabilité, à la trisomie 21, le risque d'apparition de syndromes autosomiques dominants (SAD) et celui de certaines mutations récessives liées au sexe. Il semble, en outre, être responsable d'une diminution de la longévité des filles. Le vieillissement du père, mais aussi son très jeune âge, est accompagné d'une augmentation des risques de malformations cardiaques et nerveuses et, chez l'animal et l'homme ET d'une diminution des fonctions cognitives de la progéniture (AUROUX, 2004).

4. Etude de consanguinité :

Les résultats présentés dans fig. 27 et 28 liés à la répartition des enfants trisomiques selon le degré de la consanguinité entre les deux parents.

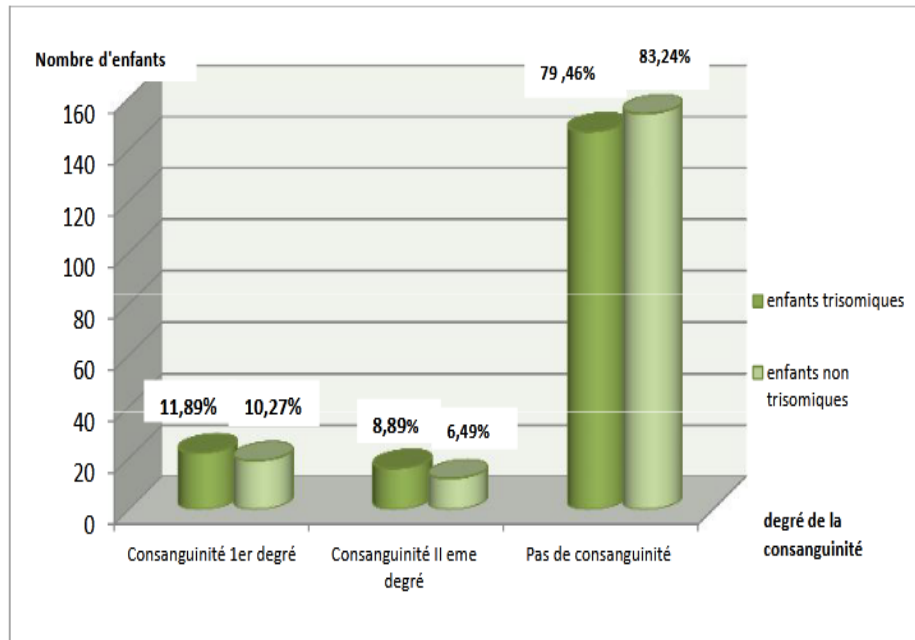


Figure 26: Répartition des enfants trisomiques en fonction du degré de la consanguinité entre les deux parents comparés à un groupe des enfants témoins

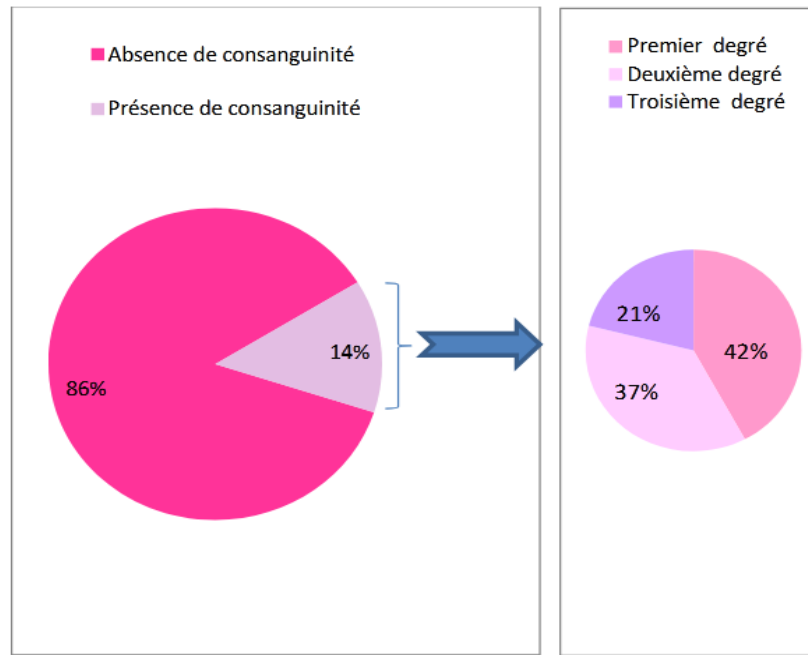


Figure 28: La prévalence de la consanguinité chez les enfants trisomique 21.

En Algérie : d'après les résultats d'étude de consanguinité de wilaya de chlef illustrés ci-dessus figure 27 que pour les parents des enfants étudiés: 11,89% vs 10,27% sont de consanguinité 1^{ère} degré 8,65% vs 6,49% sont de consanguinité 2eme degré et 79,46% vs 83,24% ne présente pas de consanguinité, pour le groupe des enfants trisomiques et non trisomiques respectivement. Cela constitue des valeurs très proches entre les groupes cas et témoins (Benbrik Djamilia, Kacemi Hasina 2017).

et d'après la Fondation nationale pour la promotion de la santé et le développement de la recherche (FOREM) La moyenne de consanguinité en Algérie est de 38,80%

Cette fréquence reste plus que celles enregistrées dans la Tunisie 32.71% (Ben M'Rad et Chalbi, 2004) et élevée que celle enregistrée au Maroc qui est de l'ordre de 22.7% (Talbi et al., 2007).

Et Comparée à celui qui dans résultats d'étude de consanguinité de Maroc année 2016 illustre dans figure 28 ,étude Dans leur série la consanguinité a été retrouvée chez 19 patients soit une prévalence de 14% des patients trisomiques 21 dont 8 enfants consanguins 1er degré, 7 consanguins 2ème degré et 4 consanguins 3ème degré .

En France D'Après Une Etude Sur Les 13.000 Enfants De L'étude, 5100 Etaient D'origine Pakistanaise Et Pour 37 % D'entre Eux Les Parents Etaient Cousins-Cousines.

Cette résultats d'étude trouve que «le risque absolu d'anomalies congénitale il passe de 3 % quand les géniteurs ne sont pas apparentés a 6 % lorsque les parents sont cousins, cela signifie que seulement une minorité de bébés nés de parents consanguins, souffrira d'une anomalie congénitale.»

«Cette étude et apporte des données précises, même si tout le monde sait que la consanguinité augmente le risque de malformations, précise le Pr Stanislas Lyonnet (hôpital necker, paris).

Ainsi à travers les résultats des études menés et présentes en conclu d'après la comparaison que : le principal facteur de risque, c'est justement la consanguinité.

La consanguinité augmente le risque d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique récessive. En effet, les deux parents sont à risque d'être tous les deux porteurs sains d'une mutation héritée du même ancêtre commun. Pour la trisomie 21, son association avec la consanguinité n'a pas été établie de façon convaincante. C'est leur d accord avec ceux trouvés par Chaabouni et ses collaborateurs en Tunisie, où la consanguinité n'a pas d'effet significatif directe sur la trisomie 21 (Chaabouni et al. 1999).

5 .Dépistage prénatale :

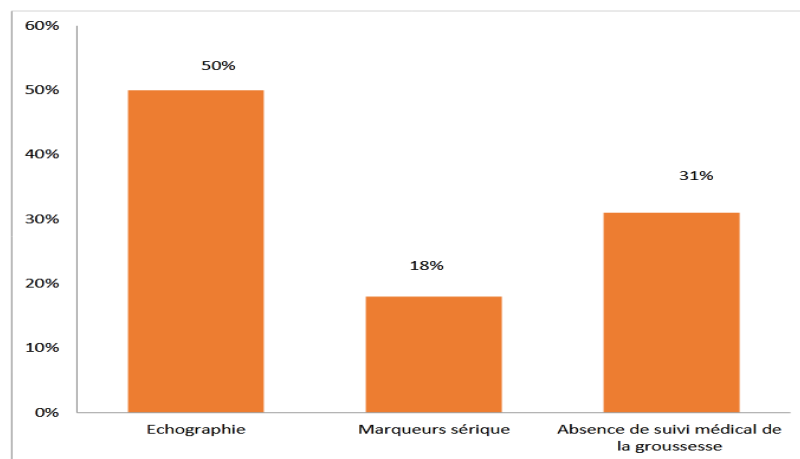


Figure 29:Dépistage prénatal de T21 dans la population étudiée.

En Algérie : figure 29 représente que 50% des mères ont fait au moins une échographie durant leurs grossesses, Quatre mères seulement ont réalisé un test par marqueurs sériques, et les autres n'avaient pas un suivi médical de leurs grossesses, d'une étude obtenu en 2017 wilaya de Tlemcen. cette étude a montré Pour le diagnostic prénatal, aucune des

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

cette résultats de leur enquête montre que les mères des enfants trisomique plus de la moitié d'entre elles ont fait au moins une échographie durant leur grossesse, 4 seulement parmi elles ont fait des tests par marqueurs sériques, le reste n'ont aucune suivi médical de leurs grossesses,

ceci explique élévation de la fréquence de trisomie 21 en Algérie par rapport aux pays développés, qui a développé plusieurs stratégies de dépistage et de diagnostic ont été établi depuis plusieurs années avec les possibilités d'arrêt médical de la grossesse (Alao et al., 2010). Or ce n'est pas le cas dans les pays arabes et surtout l'Algérie où l'accès au suivi médical de la grossesse est une nécessité qu'on doit mettre en place

Et en Tunisie, étude de dépistage prénatal de la tri21 repose sur l'étude du caryotype fœtal réalisé à partir d'un prélèvement de villosités chorales, des cellules amniotiques ou du sang fœtal ,Il est proposé aux parents dans les circonstances particulières suivantes : femmes enceintes âgées de plus de 38 ans, âge auquel le risque de tri21 est supérieur ou égal à 1/200 ; présence des signes d'appel échographiques qui sont généralement peu spécifiques ; enfin, existence des anomalies chromosomiques lors d'une grossesse antérieure ou chez l'un des deux parents

D'ailleurs, au leur stratégie de dépistage s'était limitée à l'utilisation de l'âge maternel comme seul marqueur de risque pour justifier l'appartenance d'une femme enceinte à un groupe de risque élevé de tri21, seules 20 (7 %) femmes recrutées dans cette étude auraient bénéficié d'un diagnostic prénatal. Ainsi l'âge maternel seul constitue un mauvais marqueur de risque de tri21 [18].

A compare au Maroc, une étude mené réalise en juin 2010 et mai 2011 au département de Génétique Médicale et qui rapporte les premières observations de diagnostic anténatal de la trisomie 21 par la technique FISH, qui réalisé a 23 femmes

L'avantage majeur de la technique FISH proposée a patientes est la possibilité de rendre des d'après leur étude qui fait au Maroc ,cette technique ,génère une grande angoisse chez les couples pouvant parfois conduire à tort à une interruption volontaire de grossesse, vu que ce test biologique est perçu comme un moyen de diagnostic de trisomie 21 et non une

simple estimation d'un risque qui permet d'identifier les femmes enceintes nécessitant un diagnostic prénatal. Résultats très rapidement, en 24 à 48h.

Quant à la France Depuis plus de 20 ans a mis en place un programme pour dépister la trisomie 21 et proposer aux femmes dites « à risque » à l'issue du dépistage un diagnostic prénatal (DPN).

Si une trisomie 21 est diagnostiquée une interruption de grossesse pour motif médical est proposée. Ainsi s'est installée la croyance qu'il ne naît plus d'enfants avec trisomie 21, au prétexte que ces grossesses seraient toutes dépistées, diagnostiquées et interrompues.

Ce diagnostic est proposé en France il qui assure le suivi d'une grossesse doit proposer le dépistage de la trisomie 21.

Alors sur la base, de ce que nous avons montré dans cette étude sur le diagnostic prénatal de la trisomie 21, il faut devrait être conseillé à toutes les femmes enceintes, mais surtout celles qui sont exposées aux facteurs de risque favorisant en particulier les femmes dont l'âge est à risque. Ce moyen permettrait de réduire les fréquences de la T21 ou au moins préparer les couples à la naissance d'un enfant T21, afin de faciliter la qualité de vie des enfants malades et celle de leurs familles. Et pour savoir le risque qui permet d'identifier les femmes enceintes

Conclusion
&
Perspectives

La trisomie 21 est une maladie congénitale la plus répandue dans toutes les populations. Elle entraîne une déficience intellectuelle et un retard de développement. Il varie en gravité entre les patients. Et a des répercussions physiques et mentales, et pose de nombreuses inquiétudes pour la santé humaine, compte tenu de tous les signes cliniques qui apparaissent (maladie cardiaque, cataracte, maladie d'Alzheimer, maladie thyroïdienne, etc.) Et Selon l'Association Nationale pour l'insertion scolaire et professionnelle de trisomie 21. L'intégration de ces enfants reste difficile dans notre société. Nous avons mené une étude comparative sur quatre pays (Algérie, Tunisie, Maroc et France) et pour la connaître les facteurs de risque entourant le syndrome de Down. Ou le syndrome de Down représente le taux d'incidence le plus élevé de 95 % par rapport à toutes les autres maladies génétiques. Il comprenait un groupe de personnes atteintes du syndrome et leurs parents. Grâce aux résultats obtenus dans cette étude, il a été constaté que le pourcentage des garçons atteints de trisomie est élevé par rapport à la catégorie des filles, ce qui a également été mentionné dans la littérature.

En revanche, nous avons pris en compte l'âge de la mère à la naissance d'un enfant trisomique, ce qui nous a conduits aux constats suivants : En Algérie 38,92% des enfants trisomiques sont nés de mères de plus de 30 ans, en Tunisie il atteint 20,7% pour les femmes de plus de 38 ans. Au Maroc, il a été constaté que de 36 à 40 ans d'âge maternel, la proportion des naissances d'enfants infectés atteignait 35,50%. Quant à la France, 18,6% des naissances trisomiques sont nées de femmes de 35 à 37 ans, tandis que 42,9% sont nées de femmes de plus de 38 ans.

Cette observation permet de conclure que l'âge maternel affecte l'incidence de la trisomie 21, mais pas de manière significative. Contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature. D'une part, il existe d'autres facteurs tels que l'âge du père et la consanguinité. On remarque d'après nos résultats que l'âge paternel joue aussi, notamment pour la santé de sa progéniture. faite que le vieillissement paternel peut augmenter le risque des avortements spontanés à répétition, celui des aneuploïdies qui conduisent au syndrome XXY ou, avec une plus faible probabilité, à la trisomie 21, le risque d'apparition de syndromes autosomiques dominants (SAD). Le vieillissement du père, mais aussi son très jeune âge, est accompagné d'une augmentation des risques de malformations cardiaques et nerveuses et, chez l'animal et l'homme ET d'une diminution des fonctions cognitives de la progéniture (AUROUX, 2004). En plus la présence de consanguinité qui affecte la durée de vie moyenne des femmes, elle réduit l'âge auquel une

femme peut avoir des enfants atteints d'une maladie génétique, mais d'une manière qui ne semble pas avoir d'importance. et on conclut d'après les résultats que nous montre à travers l'étude comparative de le diagnostic prénatale les remarque suivants : Le diagnostic prénatale de trisomie 21 en France nécessaire au les femmes à chaque grossesse, et Pour les pays non développer inclus dans notre étude "Algérie. Tunisie et Maroc ", cette maladie est loin d'être rare, mais elle reste orpheline en termes de recherche. Le développement d'une stratégie de dépistage et de diagnostic prénatal reste une nécessité à mettre en place, et ainsi le diagnostic de la trisomie 21 après la naissance est encore très tardif dans ces pays. Les signes visibles à la naissance ne sont pas suffisants pour poser un diagnostic, et dans tous les cas une confirmation par caryotype est nécessaire. Cependant, la trisomie 21 est presque toujours diagnostiquée cliniquement car l'accès aux tests génétiques est limité en raison de son coût élevé et de l'absence de conseil génétique. Supprimer le chromosome 21 supplémentaire est le rêve de tout chercheur travaillant sur cette maladie. Bien entendu, les technologies actuelles ne permettent pas de telles prouesses, et il semble inconcevable que l'on puisse réussir à modifier le nombre de chromosomes dans tous les milliards de cellules qui composent l'être humain.

Enfin, cette étude peut permettre de répondre aux questions des patients trisomiques 21, de leurs familles, et de tous ceux qui cherchent à comprendre la pathologie et qui espèrent une issue bénéfique. Des outils de modélisation de la pathologie doivent également être développés pour la surveillance cellulaire, permettant de mieux comprendre ces maladies et développer des traitements efficaces pour elle .Alors, ce handicap mental peut-il être traité ? Et on peut nous donne une solution définitive à leurs familles afin d'éviter un accouchement infecté ? Notre réponse est que Grâce aux travaux menés depuis plusieurs dizaines d'années sur la pathologie, les découvertes récentes sont pleine d'espérance. Malgré il n'est pas encore possible de guérir de la déficience intellectuelle

mais les chercheurs faire le possible pour cibler des mécanismes défailants d'ordre biochimique et génétique, de créer des molécules thérapeutiques et de tester, chez l'homme, ces stratégies innovantes.

Références

Bibliographique

- **APEM., 1997.** l'Association de Parents d'Enfants trisomiques 21.
- **Allen, G., Benda, CE, Book, A. (1961),** Mongolism. Am J Hum Genet; 13:426.
- **Antonarakis SE, Epstein CJ.**The challenge of Down syndrome. Trends MolMed 2006; 12(10):473-9.
- **Alao MJ, Sagbo GG, Laleye A, Ayivi B.** Aspects Épidémiologiques, Cliniques et Cytogénétiques du Syndrome de Down au Service de Pédiatrie et Génétique Médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou, Bénin : À Propos de 20 Cas. Clinics in Mother and Child Health2010.
- **BELMOKHTAR, 2015.**etude de la consanguinité Mémoire soutenue pour l'obtention du diplôme de magister en biologie, Université Abou Bekr Belkaïd.
- **Berger** Cytogénétique humaine. De 1956 à 2006.PathologieBiologie2007;55:1-12.
- **Berger .**Cytogénétique humaine. In : Feingold J, Fellous M, Solignac M. Principes de génétique humaine. Paris : Hermann 1998;pp33-58.
- **BIEHLER-GIRALG.** Contribution à l'étude de la croissance faciale chez le mongolien.Th. : Chir. Dent. : Clermont-Ferrand:1971.
- **Boichard D, Grohs C, Danchin C, Capitan A(2016).** Les anomalies génétiques: définition, origine, transmission et évolution, mode d'action. INRA Prod Anim ; 29 (5):297-306.
- **Briard ML, Morichon-Delvallez N. (2006).**Anomalies chromosomiques. EMC Pédiatrie 2 ; 4-002-T-30.
- **Brugge, K.L., Nichos, M.D., Salmon, D.P., Hill, L.R., Delis, D.C., Aaron, L., Trauner, D.A. (1994).** Déficience cognitive chez les adultes trisomiques : similitudes avec les changements cognitifs précoces de la maladie d'Alzheimer.Neurologie44, 232-240

- **Collins FS, Brooks LD, Chakravarti A (1998).** DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic ;8(12):1229.
- **Cuénot, J. Rostand, Introd.** à la génét 1936, p. 73.
- **CELESTE B., LAURAS B.** Le jeune enfant porteur de trisomie 21. Ed. Nathan Université, Paris, 2000, 176 p.
- **Dr Jesus Cardenas. 2017.** La trisomie 21 (mongolisme ou syndrome de Down).
- **DESAI S.S.** Down syndrome: a review of literature .Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 1997, 84 : 279
- **Girard-Orgeolet S, Choiset A (1999).** Formes cytogénétiques et épidémiologie de la trisomie 21. Cahier de formation Bioforma ; 15:13-18.
- **Hattori, M., Fujiyama, A., Taylor, T. D., Watanabe, H., Yada, T., Park, H. S., ET Soeda, E. (2000).** The DNA sequence of human chromosome 21. Nature, 405(6784), 311-319.
- **HENNEQUIN M., FAULKS D., VEYRONE J.L., BOURDIOL P.** Significance of oral health in persons with Down syndrome: a literature review .Dev. Med. Child Neurol., 1999b, 41 : 275-283
- **Huret JL, Leonard C, Savage JRK (2000).** Chromosomes, anomalies chromosomiques. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.
- **Irving, C., Basu, A., Burn J and Wren C., Richmond S. (2008).** Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. European Journal of Human Genetics; 16:1336-1340.
- **Jean pierre M, Jonveaux P, Lacombe D, Leporrier N, Lyonnet S, Moraine C (2004).** Génétique médicale: Formelle chromosomique, moléculaire, clinique. Collège nationale des enseignants et praticiens de génétique médicale. France: Ed. Masson.
- **Ko, T. M., Hwa, H. L., Tseng, L. H., Lin, Y. W., Cheung, Y. P. (1998).** Analyse par microsatellite de fluorescence pour étudier l'origine

- parentale du chromosome surnuméraire dans le syndrome de Down. Int. J. Gynaecol. Obstet.61(2), 149-153
- **Klug William-S, Cummings Michael-R, Spencer Charlotte-A (2006).**Génétique 8 émé édition.Pearson .p196-197.
 - **Lejeune J,Berger R , Rethore M , Archambault L, Jerome H , Thiffery S , Turpin R(1964).**Monosomie partielle pour un petit acrocentrique. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'académie des sciences; 259(22):4187.
 - **Lejeune, J., Gautier, M., Turpin, R. (1959).** Etude des chromosomes somatique de neuf enfants mongoliens. R. Hebd. Séances Acad. Sci.248, 1721-1722.
 - **Lespinasse J et Nadeau G(2005).**Apport de la génétique chromosomique moléculaire au diagnostic prénatal et périnatal des anomalies chromosomiques et des maladies géniques. La Presse Médicale; 34(17):1257-1263.
 - **La presse Tunisia 2017.**trisomie 21 en Tunisie.
 - **Malan V, Romana S(2012).**Diagnostic des anomalies chromosomiques par CGH array en pathologie constitutionnelle : la fin du caryotype en première intention. Archives de Pédiatrie;19(4):437-442.
 - **Mellisa, A, Davidson, MD.(2008).**Primary Care for Children and Adolescents with Down's syndrome .Pediatr clin N Am; 55:1090-1111.
 - **Morichon-Delvallez(2006).**Cytogénétique prénatale. EMC gynécologie/Obstétrique; 5031-A-15.
 - **Mutton, D., Alberman, E., Hook, E. B. (1996).** Résultats cytogénétiques et épidémiologiques dans le syndrome de Down, Angleterre et Pays de Galles 1989 à 1993. Registre national de cytogénétique du syndrome de Down et Association of Clinical Cytogeneticists.J. Méd. Genet.33(5), 387-394.

- **Peter-J-Russel(1980).**Cours de génétique de la biologie moléculaire génétique de Mandel. p210-211.
- **Penrose L(1933).**The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. J Genet ; 27: 219-24
- **preuve MSD.** La descendance des parents atteints de trisomie 21.
- **Rex, A.P., Preus, M. (1982).** Un index diagnostique pour le syndrome de Down.J.Pediatr.100(6), 903–906.
- **Roberts DF, Roberts MJ, Johnston AW.** Genetic epidemiology of Down's syndrome in Shetland. Hum Genet1991;87:57-60
- **Rohrer TR, Hennes P, Thon A.(2010).** Down's syndrome in diabetic patients aged <20 years: an analysis of metabolic status, glycemic control and autoimmunity in comparison with type1 diabetes. Diabetologia 2010;53(6):1070 5.
- **Romana S-P, Gosset P , Elghezal M, Le Lorc'h M, Ozilou C, Lapieere J-M, Sanlaville D, Brisset S, Turleau C, Vekemans M(2001).**Apport de la cytogénétique moléculaire au diagnostic des anomalies chromosomique constitutionnelle. Médecine thérapeutique/ Pédiatrie ; 4(4):90-284.
- **RIVERBEND DOWNSYNDROME PARENTS SUPPORT GROUP**<http://www.altonweb.com/cs/downsyndrome/index.htm>.2003.
- **Skikda: 1er Congrès international sur la trisomie 29 Mar 2014.**trisomie21 en Algérie.
- **sanogo A., (2006)-** Etude des mal formations congénitales dans le service de pédiatrie de L'hôpital gabriel touré à propos de 98 cas. Mémoire soutenue pour obtenir le grade de docteur En médecine diplôme d'état, université de bamako, 73p
- **Warburton D (1991).**De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis clinical

significance and distribution of breakpoints. Am J Genet; 49:995-1013.

- **Weijerman ME, Peter de Winter J (2010).** Clinical practice, the care of children with Down syndrome. European Journal of Pediatrics; 169:1445-1452.
- www.ensembl.org; version 57