

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn Badis-
Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

ALI CHERIF SOMIA et BELMADI MALIKA

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : génétique fondamentale et appliquer.

THÈME

**Trisomie 21 et effet de la consanguinité et l'âge
Maternelle**

Soutenu le .../.../2020

DEVANT LE JURY

Dr Chiali Fatim Zohra ; grade : MCB ; présidente Université de Mostaganem

Dr Laissof Ahlem ; grade : MCB ; examinatrice Université de Mostaganem

Dr Benali Sid Ahmed ; Garde : MAA ; rapporteur Université de Mostaganem

ANNEE UNIVERSITAIRE :2020_2021

DEDICACES

Je dédie ce mémoire

- *A celui qui m'a donné un sens de vie à mon soutien et mon exemple à mon professeur au propriétaire d'un visage gentil et les bonnes actions ne m'ont rien épargné tout au long de sa vie
A mon cher père « YAHYA »*
- *À la source de l'amour et de la tendresse envers ceux qui m'ont appris la fermeté, peu importe comment les circonstances changent,
A ma mère bien-aimée « KHAYRA »*
- *À celui qui se distingue par sa morale. À mon frère BILAL,*

J'espère que Dieu réalisera tous ses rêves

- *À ceux qui ont un sens dans ma vie, mes sœurs et leurs maris « MARIAM, LAID » « ZINEB, HABIB » et « HAFSA, AMINE »*
- *Aux oiseaux de la maison, les enfants de mes sœurs
KHOULA, YASSER, ABDEL FATTAH, MOUAD, ALAE ,
ZAYD, IBTIHAL ET DIAE AL-DIN*
- *À tous mes amis que j'ai faits dans ma carrière universitaire*
- *A mon cher fiancé « TABTI ARBI », j'espère que nous resterons pour toujours, et A toute sa famille*

Je dédie particulièrement à :

Mon cher papa

A celui qui ma toujours encouragé durant toutes mes années d'études, merci pour ton amour et la confiance totale

A ma chère maman

A celle qui matant bercé, tant donné et tant enseigné, toi qui ma guidé dans le droit chemin, toi qui ma rien est impossible

A mon frère : BILAL

A mes chères sœurs : FATIMA, HOUARIA, SAMIRA, KHAYRA

A chers amies : ASMAA BELMADI, SOMIA ALI CHERIF, MALIKA SMAIL, MALIKA ZBALAH, AHLEM ALI CHERIF pour tous les bons moments que nous avons partagés

A tous mes enseignants

A tous ceux qui sont chers et que j'ai omis involontairement de citer

MALIKA

REMERCEMENTS

*Remercie tellement Dieu qu'il nous a aidés et nous a aidés
à terminer ce mémoire*

*Ensuite, j'adresse les versets de remerciement et de gratitude au
Prof. Dr **BENALI SID AHMED**, le superviseur du mémoire, je
demande à Dieu de le récompenser avec la meilleure récompense*

*à tous les professeurs que j'ai fait dans mon parcours
académique, y compris mon père, à tous ceux qui ont apporté
une touche d'aide dans cet humble travail à la Fondation pour
les personnes ayant des besoins spéciaux qui nous a donné
l'occasion de tendre une embuscade, mais malheureusement*

Résumé

Le syndrome de Down, plus communément appelé trisomie 21, ou encore, le mongolisme, est une malformation congénitale, accidentelle et imprévisible entraînant un retard mental et une probabilité plus accrue de certaines pathologies (GRECO, 2010). En Algérie, la population atteinte par la trisomie 21 manque d'étude, Malheureusement, en raison de la pandémie de virus Corona et du confinement, qui était un obstacle pour nous et la suspension de tout travail, nous n'avons pu étudier aucun échantillon et donner les résultats exacts à ce sujet.

Mais dans la partie théorique, nous avons parlé de mentionner tout ce qui affecte la trisomie 21 d'augmenter l'âge maternel et la consanguinité

afin que nous puissions dire que la consanguinité réduit l'âge maternel peut avoir des enfants atteints d'une maladie génétique, mais d'une manière qui n'est pas statistiquement significative

. L'étude génétique a montré que tous les cas étudiés présentent une trisomie 21 libre et homogène (47,XX,+21 ; 47,XY,+21), les caryotypes des parents étaient normaux (46,XX ; 46,XY).

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

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

ABSTRACT

Down syndrome, more commonly known as Down's syndrome, or mongolism, is a congenital, accidental and unpredictable malformation leading to mental retardation and a higher probability of certain pathologies (GRECO, 2010). In Algeria, the population affected by Down's syndrome lacks study,

Unfortunately, due to the pandemic of Corona virus and containment, which was an obstacle for us and the suspension of all work, we could not study any sample and give the exact results on this subject.

But in the theoretical part, we talked about mentioning everything that affects Down's syndrome to increase maternal age and inbreeding

so we can say that inbreeding reduces maternal age can have children with a genetic disorder but in a way that is not statistically significant

. The genetic study showed that all the cases studied presented a free and homogeneous trisomy 21 (47, XX, + 21; 47, XY, + 21), the karyotypes of the parents were normal (46, XX; 46, XY).

The present study suggests that chromosome non-disjunction in Down's syndrome was primarily maternal in origin, since older women are at increased risk. However, other associated factors may exist for younger women.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Présentation schématique des différents types de chromosomes humains

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

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

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

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

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

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

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

Figure 9. Prévalence (%) de la trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge maternel (Hulten *et al.*, 2008).

Figure 10. Augmentation de la proportion d'ovocytes trisomie 21 dans l'ovaire âgé (Morris *et al.*, 2012). Cercles noirs= nombre total d'ovocytes (axe y) en fonction de l'âge (axe x), Ligne rose= nombre prédictifs d'ovocytes trisomie 21 de la naissance à la ménopause, Carrés noirs= l'incidence observée (axe y droit) de trisomie 21.

Figure 11. (A) Méiose normale. (B, C, D) Différents mécanismes de formation des aneuploïdies lors de la méiose (Turleau et Vekemans, 2005).

Figure 12. Configuration d'une paire de chromosomes acrocentriques présentant un échange chiasmatique en prométaphase 1, métaphase 1 et anaphase 1 (Wolstenholme et Angell, 2000). (A) en présence de cohésine, l'orientation stable du bivalent sur le fuseau assure une séparation parfaite des

deux chromosomes. **(B)** en absence de cohésion, le bivalent adopte une configuration linéaire, plus stable mais favorisant la ségrégation indépendante et prématurée de chaque chromatide.

Figure 13. Cartographie du chromosome 21 (Base de données *Ensembl*, version 75 du 02/2014, http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=21).

Figure 14. Régions synténiques entre le chromosome 21 humain (HSA21) et les chromosomes

murins (MMU) 10, 16 et 17 (Antonarakis *et al.*, 2004).

Figure 15. Caryotype en bande G d'une trisomie 21 libre chez une fille (**47,XX,+21**), présence de 3 copies de chromosomes 21 (Antonarakis *et al.*, 2004)

Figure 16 Caryotype en bandes R d'une trisomie 21 libre et homogène chez une fille (**47,XX,+21**), présence de 3 copies de chromosomes 21 (Doubaj *et al.*, 2010).

Figure 17 Caryotype en bande G d'une trisomie 21 par translocation Robertsonienne chez une fille (**46, XX, der(21;21)(q10;q10),+21**) (Alao *et al.*, 2010).

Figure 18. Signes cliniques de la trisomie 21. (A) fillette de deux ans atteinte de syndrome de Down, (B) garçon atteint de syndrome de Down (C) yeux avec *tâches de Brushfield*,

(D) main avec pli palmaire transverse (Weijerman et Peter de Winter, 2010).

Figure19 : comparaison des âges maternels moyens

Figure 20 : Taux de consanguinité.

LISTE DES TABLEAUX

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

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

Tableau 3. Fréquences des variantes cytogénétiques de la trisomie 21 selon quelques études épidémiologiques

Tableau 4. Origine parentale de la trisomie 21 (Hassold et Hunt, 2001).

Tableau 5. Fréquences des problèmes médicaux associés au syndrome de Down

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide Désoxy ribo Nucléique
ARN	Acide Ribo Nucléique
BAC	Bacterial Artificial Chromosome
der	Chromosome dérivé
DSCR	Down Syndrome Critical Region
EBS	Earl Balanced Salt
EUROCA T	European Surveillance of Congenital Anomalies Fluorescent <i>In Situ</i> Hybridization
FISH	
FNS	Formule Numération Sanguine
HAS	Haute Autorité de Santé
hCG	human Chorionic Gonadotropin
HSA21	Homo Sapiens 21-chromosome 21 humain-
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
iso	Isochromosome
Kb	KiloBase
MMU	Mus Musculus
NOR	Organisateurs Nucléolaires
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
pb	Paire de base
PBS	Phosphate Buffer Salt
PCR	Polymerase Chain Reaction
PHA	Phytohématoagglutinine
Rob	Translocation Robertsonienne
RS	Régions de susceptibilités.
SD	Syndrome de Down
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
STR	Short Tandem Repeats
t	Translocation
T21	Trisomie 21

SOMMAIR

Introduction.....16

Partie 1 : Synthèse Bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur les chromosomes et les anomalies chromosomique

1. Chromosome.....19

2. Anomalies chromosomiques.....21

2.1 Anomalies de nombre..... 21

2.1.1 Polyploïdies.....21

2.1.2 Aneuploïdies.....21

2.1.2.1 Monosomie.....21

2.1.2.2 Trisomie.....21

2.1.2.3 Cas particulier: chromosomes marqueurs.....21

2.2 Anomalies de structure ou remaniements chromosomiques.....23

2.2.1 Remaniements équilibrés23

2.2.1.1 Inversions23

2.2.1.2 Insertions.....24

2.2.1.3 Translocations.....25

2.2.2 Remaniements déséquilibrés.....25

2.2.2.1 Délétions.....26

2.2.2.2 Chromosomes en anneaux.....27

2.2.1.4 Duplications.....27

2.2.1.5 Isochromosomes27

2.2.3 Fréquences des anomalies chromosomiques.....27

Chapitre 2 : Trisomie 21.

1. Définition des maladies génétiques	29
2. Définition de la trisomie 21	29
3. Historique	30
4. L'origine génétique	31
5. Epidémiologie	33
5.1 Prévalence et espérance de vie.....	33.
6. Facteurs de risque	34
6.1 Effet de l'âge maternel sur la fréquence de trisomie 21.....	34
6.2 Récurrence de la trisomie 21.....	36
6.3 Antécédent familiale de trisomie 21.....	36
6.4 Consanguinité.....	36
6.4.1 Types de consanguinité.....	37
6.5 Descendance des parents atteints de trisomie 21.	38.
6.6 Environnement.....	38
7. Mécanismes cytogénétiques de survenue de la trisomie 21	40
7.1 Trisomie 21 libre et homogène.....	40
7.1.1 Ovogénèse et la non-disjonction méiotique.....	41
7.1.2 Mécanismes de la non-disjonction méiotique.....	42
7.1.2.1 Non-disjonction de la première division méiotique.....	42
7.1.2.2 Non-disjonction de la deuxième division méiotique.....	43
7.1.3 Anomalies de recombinaisons génétiques.....	44
7.2 Trisomie 21 en mosaïque.....	45
7.3 Trisomie 21 par translocation.....	46
7.3.1 Translocation robertsonienne.....	46
7.3.2 Translocation réciproque.....	47
7.4 Trisomie 21 partielle.....	47
7.5 Trisomie 21 associée à d'autres anomalies génétiques.....	47
8. Les caractéristiques des enfants trisomique21	48
8.1 Caractéristiques morphologiques.....	48
8.2 Caractéristique cognitif.....	48
8.3 Caractéristique motrice.....	48
9. Bases moléculaires de la trisomie 21	49
9.1 Chromosome 21.....	49
9.1.1 Cartographie physique du chromosome 21.....	49
9.1.2 Cartographie génique du chromosome 21.....	49
9.2 Technique de cytogénétique conventionnelle :caryotype.....	51
10. Aspects cliniques de la trisomie 21	54

10.1 Anomalies morphologiques.....	54
10.2 Retard Montale.....	55
10.3 Pathologies fréquemment rencontrées.....	56
11. Dépistage et diagnostic prénatal de la trisomie 21.....	57
11.1 Dépistage prénatal de la trisomie 21.....	58
11.2 Diagnostic prénatal de la trisomie 21.....	58
11.3 Conseil génétique.....	59
12. pronostic vital.....	59
13. Traiter la trisomie 21.....	59.
14. Vivre avec la trisomie 21.....	60

Partie 2 : Méthodologie

Chapitre 1 : MATERIEL ET METHODES

1. Echantillonnage.....	60
2. Critères de sélection.....	60
2.1 Critères d'inclusion.....	61
2.2 Critères d'exclusion.....	61
3. Méthode d'étude.....	62
4. Examens de diagnostic	63
4.1 Examen clinique	63
4.2 Examens biologiques.....	64
4.2.1 Prélèvements sanguins	64
5. Analyse cytogénétique.....	64
5.1 Principes du caryotype.....	64
5.2 Collecte et culture des lymphocytes.....	65
5.3 Caryotype standard.....	65

5.3.1 Arrêt de la culture cellulaire ou blocage des mitoses.....	66
5.3.2 Choc hypotonique.....	66
5.3.3 Préfixation.....	66
5.3.4 Fixation.....	66
5.3.5 Etalement chromosomique.....	67
5.3.6 Observation et lecture des lames.....	67
5.3.7 Lecture des résultats.....	67

Chapitre 2 : Résultats et discussion

1. L'âge maternel.....	69
2. Effet de l'âge paternel.....	70
3. Etude de consanguinité.....	71
❖ L'étude cytogénétique des familles trisomiques 21.....	73
Conclusion.....	74

INTRODUCTION

Introduction

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

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

La trisomie 21 se traduit par de multiples malformations anatomiques, un aspect morphologique particulier et un retard mental constant plus ou moins sévère (Bouizegarène *et al.*, 2008). L'étude des marqueurs génétiques a montré que la trisomie 21 résulte dans 90% des cas d'une erreur (non-disjonction du chromosome 21) au cours de la méiose maternelle, environ 8% des cas résultent d'une erreur paternelle et dans 4% des cas il existe une non-disjonction mitotique postzygotique (Turleau et Vekemans, 2010). L'âge maternel avancé est à l'origine d'une non-disjonction méiotique (Doubaj *et al.*, 2010). Cependant, la base biologique de l'effet de l'âge maternel reste largement inconnue (Turleau et Vekemans, 2010). Vu que l'âge maternel était le facteur de risque le plus associé à l'augmentation de la fréquence de la trisomie 21, un caryotype fœtal était proposé systématiquement à toutes les femmes enceintes âgées de trente-huit ans au moment de leur grossesse depuis la fin des années 70 dans les pays développés. Cette stratégie permettait de détecter environ 30% des grossesses avec fœtus atteint de trisomie 21. Cependant, elle excluait les femmes plus jeunes qui présentaient, certes un risque plus faible de survenue de la trisomie 21, mais chez qui survenaient 70% des grossesses avec un fœtus atteint de la trisomie 21 (Girard-Orgeolet et Choiset, 1999; Bouizegarène *et al.*, 2008). Toutefois, en raison des risques associés aux techniques de prélèvement de cellules fœtales (perte fœtale essentiellement), du nombre limité de laboratoire de cytogénétique et du coût des examens, le diagnostic prénatal de la

Introduction

trisomie 21 n'a pas été proposé de façon systématique à toutes les femmes enceintes, le dépistage prénatal a alors été développé.

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

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

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

Partie 1 :

Synthèse

Bibliographique

CHAPITRE 1:

GÉNÉRALITÉS SUR LES CHROMOSOMES ET LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

1. Chromosomes

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

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

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

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

Les segments chromosomiques situés de part et d'autre du centromère constituent les deux bras du chromosome. La position de centromère permet de

distinguer un bras court ou proximal (bras p) et un bras long ou distal (bras q) (Anthony *et al.*, 2002).

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

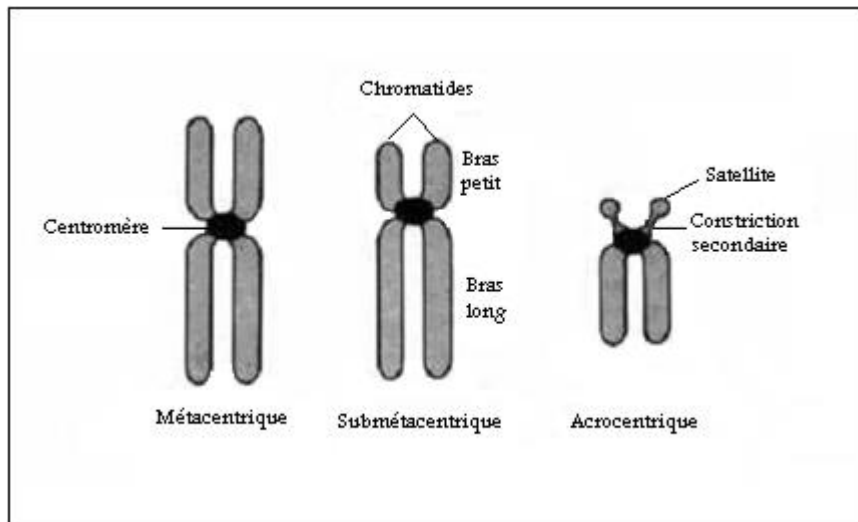
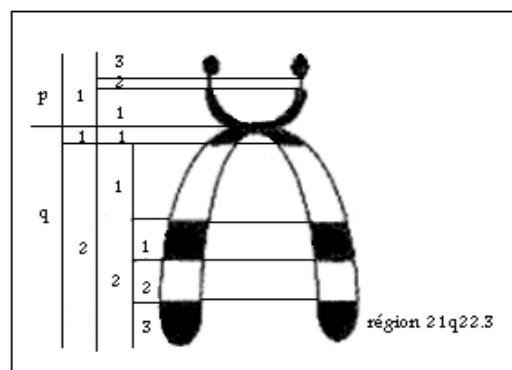


Figure 1. Présentation schématique des différents types de chromosomes humains (De Robertis EDP et De Robertis EMF, 1983).

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



exemple : 21q22.3 (figure 2) (Huret *et al.*, 2000).

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

2. Anomalies chromosomiques

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

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

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

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

2.1 Anomalies de nombre

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

2.1.1 Polyploïdies

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

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

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

2.2 Anomalies de structure ou remaniements chromosomiques

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

2.2.1 Remaniements équilibrés

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

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

2.2.1.1 Inversions

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

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

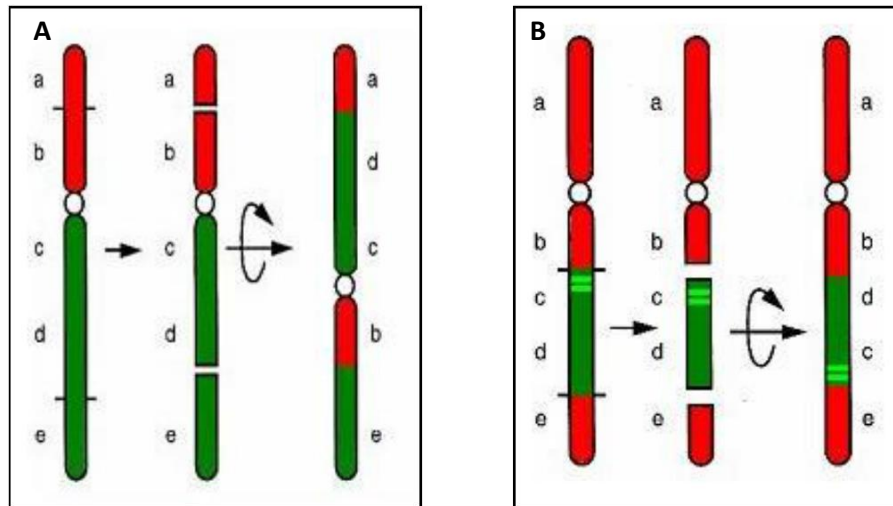


Figure 3. Représentation schématique d'inversions péri (A) et paracentriques (B) (Berger, 1998).

2.2.1.2 Insertions

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

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

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

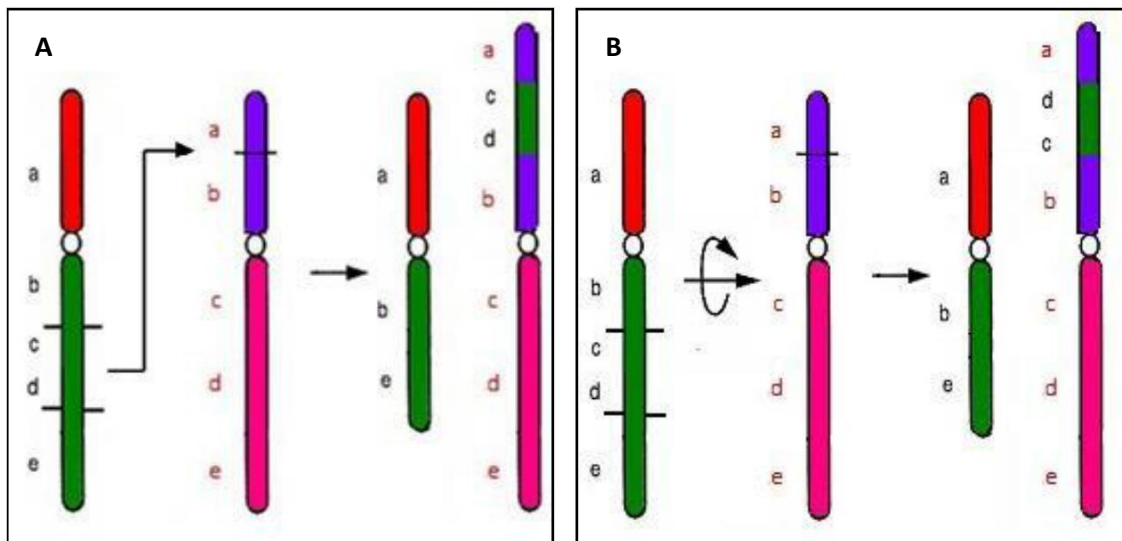


Figure 4. Représentation schématique d'insertions directes (A) et inversées (B) (Berger, 1998).

2.2.1.3 Translocations

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

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

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

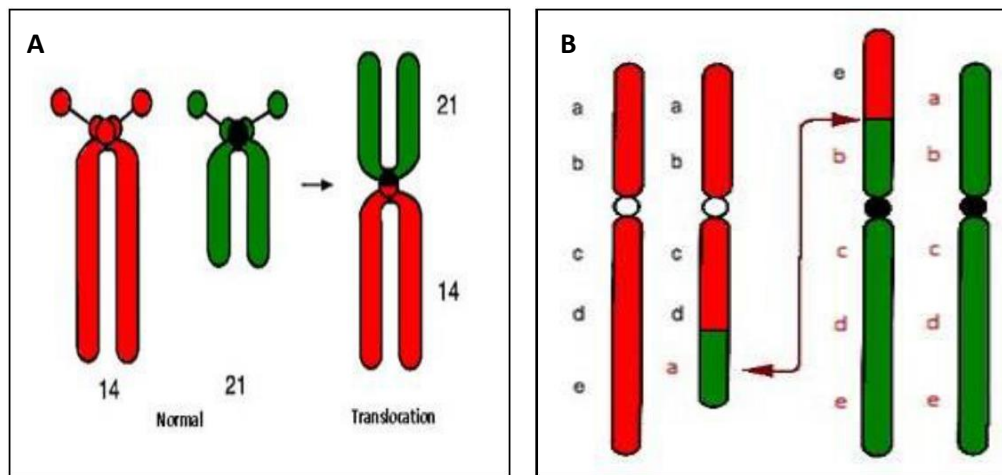


Figure 5. Représentation schématique d'une translocation Robertsonienne impliquant les chromosomes 14 et 21 (A), et d'une translocation réciproque (B) (Berger, 1998).

2.2.2 Remaniements déséquilibrés

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

2.2.2.1 Délétions

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

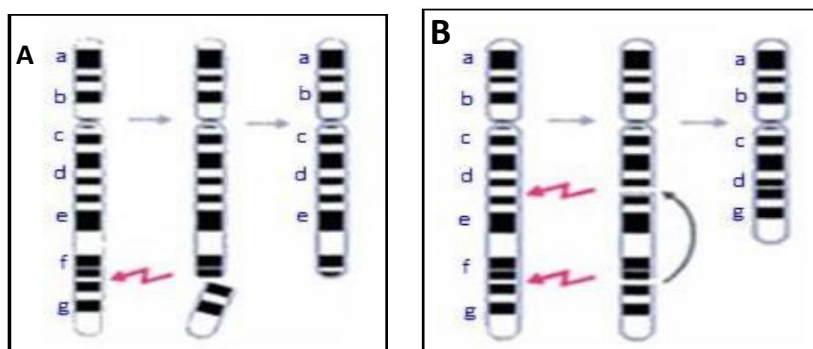


Figure 6. Représentation schématique d'une délétion terminale (A), et d'une

délétion interstitielle (B) (Read et Donnai, 2008).

2.2.2.2 Chromosomes en anneaux

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

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

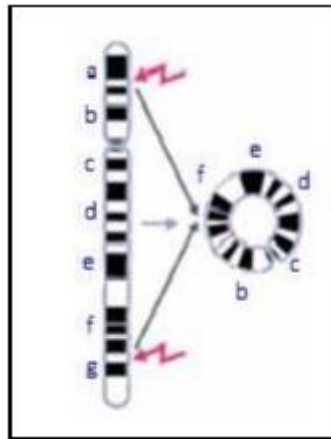


Figure 7. Représentation schématique d'un chromosome en anneau (Read et Donnai, 2008).

2.2.2.3 Duplications

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

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

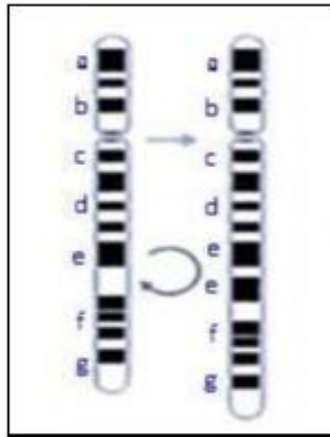


Figure 8. Représentation schématique d'une duplication (Read et Donnai, 2008)

2.2.2.1 . Isochromosomes

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

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

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

2.2.3 Fréquences des anomalies chromosomiques

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

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

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

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

C HAPITRE 2 : TRISOMIE 21

1. Définition des maladies génétiques :

Pour pouvoir présenter les concepts de la génétique communautaire, il faut avoir défini le concept de maladie génétique. Il y a, en effet plusieurs acceptions à ce terme. Selon nous, une maladie génétique est une maladie entièrement génétiquement déterminée, que la pénétrance soit ou non complète, que cette maladie soit ou non transmissible. Cela inclut donc toutes les pathologies mendéliennes et les anomalies chromosomiques. La génétique médicale est la discipline médicale que est concernée par ces maladies génétiques stricto sensu, en particulier dans leur dimension familiale. Les nombre des maladies génétiques connues est souvent surévalué par confusion entre le nombre de gènes impliqués et le nombre de phénotypes ; certains gènes sont à l'origine de plusieurs maladies, certaines maladies mendéliennes sont liées à plusieurs gènes.

à coté de ces « maladies génétiques », il existe de nombreuses pathologies liées à un ou plusieurs gènes de susceptibilité agissant conjointement, mais dont le déterminisme est plus complexe et pour lesquelles l'aspect de récurrence familiale est secondaire : ces maladies posent essentiellement des problèmes de traitement et prise en charge. Font partie de cette catégorie les maladies dites communes telles que les diabètes, les maladies cardio-vasculaires, les maladies rhumatismales, les cancers, les maladies psychiatriques, ainsi que nombre de malformations congénitales. Il est discutable de les rattacher à la génétique médicale ; en revanche, elles peuvent, comme nous le verrons, concerner la génétique communautaire. (Jeanpierre, M et al)

2. Définition des la trisomie 21 :

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

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

La trisomie 21 est donc une condition génétique relative au chromosome 21, ou une série de gènes tripliques déterminent une surproduction de protéines, particulières dans une série de tissus du corps, laquelle provoque les effets pathologiques de phénotype des personnes porteuses d'un syndrome dit de down. . (Jean-Adolphe, Rondal., (2013),p19).

3. Historique :

Dans la plus part des es pays la trisomie 21 est appelée syndrome de down ce qui est une triple erreur historique, car ce n'est pas down qui a été le premier à décrire cette affection, mais Esquirol en 1838 et Seguin en 1846 l'ont précédé.

Cela conduit à s'interroger sur son ancienneté. Trois approches permettent de répondre à cette question : recherche de sa représentation dans les œuvres d'art

les plus anciennes et dans la paléo-ostéologie ainsi que l'étude de l'apparition du chromosome 21 et de sa pathologie dans le cadre de l'évolution. Des sculptures, des figurines évocatrices d'une trisomie 21 ont été observées dans l'antiquité gréco-romaine, dans différentes cultures méso-américaines, ainsi que dans des temples de la civilisation khmère. En Europe, à la renaissance, elle est représentée par des peintres italiens et flamands sur des tableaux d'inspiration religieuse. (Mlle. Gaizi Meryem, 2015, p 11) La Différence entraîne des réactions bien éparpillées. Ainsi, la trisomie 21 passe par de multiples phases d'acceptation avant d'arriver au stade de maladie génétique avec ses modalités de prises en charge. Les philosophes sont à peine tolérants avec ces personnes « déficientes mentales » que Platon recommande de cacher, et que Aristote condamne, puisqu'il ne veut voir élever que des enfants « normaux ».

En 1866, le Dr John Langdon Haydn Down, fort de la suprématie de sa « race » décrit plusieurs « régressions » qui sont en fait, pour lui, des défauts de maturation de ces personnes.

Il décrit en particulier des idiots congénitaux de type mongol. Le Mongolisme est né. La description qu'il en fait est nette et résulte d'une observation minutieuse de nombreux patients. Cependant cette description est sujette à contro-verse, vu qu'elle part du principe de la suprématie d'une race sur l'autre et sur une théorie de régression d'une autre.

Avant le Dr Down cependant, Edouard Séguin est l'un des pionniers de l'éducation dans la prise en charge des enfants présentant un déficit mental. Il est influencé par Jean Itard et l'un des premiers à décrire la physionomie particulière des enfants porteurs de trisomie 21 en 1846. Il est également à l'origine de plusieurs méthodes D'éveil et de prise en charge, n'admettant pas que « l'idiotie » soit une raison pour laisser ces enfants sans aucune éducation ni discipline. (Kone Moussokoro Hadja, 2014,).

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

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

4. L'origine génétique

- Rappels sur le chromosome et les maladies chromosomiques On désigne sous le terme de

« chromosome », la forme que prend le matériel génétique (ADN : acide désoxyribonucléique) présent dans les cellules. Ainsi, chaque cellule du corps humain contient 23 paires de chromosomes (46 chromosomes au total), à l'exception des cellules germinales (ou cellules sexuelles type ovocytes et spermatozoïdes), qui contiennent un seul exemplaire de chaque paire, soit 23 chromosomes. Les

chromosomes sont le support de l'information génétique qui définit en grande partie l'être humain. Chaque chromosome porte, selon sa taille, un certain nombre d'informations majeures pour le développement et l'identité, qui sont enregistrées sous forme de gènes. Par exemple, le chromosome 21 contient environ 230 gènes sur les quelques 30000 gènes au total dans le génome humain [13]. Le caryotype désigne la carte chromosomique des individus. Les chromosomes sont numérotés de 1 à 22 pour les autosomes (chromosomes non sexuels), et sont classés par ordre de taille décroissante. La 23ème paire détermine le sexe : deux chromosomes X chez la fille (ou XX) et un chromosome X et un Y chez le garçon (ou XY), on les appelle chromosomes sexuels ou gonosomes. Le caryotype peut être réalisé à partir d'un tissu vivant, comme les cellules du liquide amniotique ou le placenta, avant la naissance de l'enfant, le sang ou une biopsie de peau après la naissance de ce dernier. Les cellules recueillies sont mises en culture et l'analyse du nombre et de la structure des chromosomes, par un cytogénéticien, aboutira à la réalisation du caryotype de la personne. A ce niveau, il sera alors possible de visualiser des anomalies et de les classer. On parlera alors de maladie chromosomique lorsqu'une anomalie de nombre ou de structure touche un ou plusieurs chromosomes et entraîne des conséquences délétères pour la santé. Avant de présenter ces anomalies, il est important de définir la ploïdie. « Euploïde » signifie que le nombre de chromosomes est $2N$ (N étant le nombre de chromosomes dans un gamète haploïde normal). « Aneuploïdie » signifie que le nombre de chromosomes n'est pas euploïde, il résulte de la présence d'une copie supplémentaire d'un chromosome isolé (ou d'un fragment de chromosome) c'est-à-dire une trisomie (exemple la trisomie 21) ; ou bien de l'absence d'un chromosome (ou de l'absence d'un fragment de chromosome) avec présence alors d'un chromosome unique, on parle dans ce cas de monosomie (exemple syndrome de Turner qui est la seule monosomie complète viable). (Rappel : dans une cellule somatique normale, le nombre des chromosomes est diploïde ou $2N$).

marque : Pour la plupart, ces aneuploïdies ne sont pas compatibles avec la vie (sauf les trisomies 13, 18 et 21, les aneuploïdies des chromosomes sexuels et certaines aneuploïdies partielles intéressant un segment de chromosome). Les aneuploïdies rendent compte d'au moins la moitié des fausses-couches spontanées survenant entre la 6ème et la 28ème semaine de grossesse dont 10% d'entre elles sont porteuses de trisomie 21. Ce qui signifie que la plus grande partie des fœtus porteurs d'une trisomie 21 (2/3 environ) sont éliminés sous forme de fausses-couches. On ignore encore les processus biologiques et/ou les facteurs environnementaux qui peuvent contrôler cette sélection naturelle [14]. -L'aneuploïdie (c'est-à-dire l'anomalie de nombre) est le résultat d'une non-disjonction (ou non-ségrégation c'est-à-dire un défaut de la séparation normale des chromosomes pendant la division cellulaire). Elle peut survenir soit pendant la méiose (1ère ou 2ème division méiotique) ou soit au cours de la mitose [15]. Les causes de ces non-disjonctions des chromosomes 21 sont à ce jour mal connues, mais l'âge maternel est un facteur majeur clairement mis en évidence (voir ci-dessous dans l'exposé). -Les anomalies de structure des chromosomes peuvent être de différents types : Il peut s'agir de délétions (une partie

du chromosome est manquant), de duplications (une partie du chromosome est en double), ou encore d'inversions (péricentriques ou paracentriques). Enfin, il peut s'agir d'une insertion de matériel d'un chromosome dans un autre suite à une « cassure », on parlera alors de translocation (réciproque ou robertsonienne). Dans ce dernier cas, s'il n'y a pas de perte de matériel chromosomique ou si aucun gène n'est altéré par la cassure et la réparation, la translocation est dite « équilibrée » et l'individu sera génétiquement normal et de ce fait cliniquement normal. Cependant, le risque que ces individus mettent au monde des descendants porteurs d'un déséquilibre chromosomique est accru. La grande majorité des trisomies 21 provient d'une aneuploïdie (95% des trisomies 21 au total), et seulement une petite portion correspond à une anomalie de structure des chromosomes (4,8% des cas de trisomie 21 au total).

5. Données épidémiologiques et contexte du dépistage :

- Anomalies chromosomiques de la trisomie 21 (ou syndrome de Down) est une anomalie chromosomique définie par la pré-sence d'un chromosome 21 surnuméraire, ce chromosome supplémentaire pouvant être présent en totalité ou ne concerner qu'un fragment (on parle alors de trisomie partielle). Plusieurs formes de T21 sont connues pour lesquelles l'origine de l'anomalie chromosomique, la fréquence d'expression et la variabilité de la symptomatologie ont été observées.
- Dans 94 % des cas, la T21 est libre et homogène et correspond à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire dans toutes les cellules de l'organisme. L'origine du chromosome 21 surnuméraire est due à une non-disjonction méiotique (sur la première ou seconde méiose (8)). Près de 90 % des trisomies 21 résultent d'une erreur au cours de la méiose maternelle et 8 % d'une erreur paternelle.
- Dans 4 % des cas, la T21 est liée à une translocation : soit une translocation robertsonienne (95 % des cas de translocation), les deux parents ayant un caryotype normal, soit une translocation réciproque (5 % des cas de translocation) qui est une translocation héritée, c'est-à-dire existant chez l'un des parents.
- Dans 2 % des cas, la T21 est en mosaïque et est liée à une non-disjonction qui se produit lors des premières divisions mitotiques (c'est-à-dire que des cellules à 47 chromosomes, dont 3 chromosomes 21, coexistent avec des cellules à 46 chromosomes dont 2 chromosomes 21)¹².

5.1 Prévalence et espérance de vie

Dans le monde, on estime que plus de 6 millions le nombre de personnes

Actuellement atteintes de la trisomie 21 (Roizen et Patterson, 2003).

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

6. Facteurs de risque

6.1 Effet de l'âge maternel sur la fréquence de trisomie 21

L'augmentation de la fréquence de trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge maternel est d'abord modérée : de 0.05% à 20 ans à 0.1% à 30 ans. Elle s'accélère ensuite, passant de 0.25% à 35 ans à 3% à 45 ans (figure 9). Cette relation a été décrite par Penrose il y'a plus de 60 ans, bien avant que la base chromosomique du syndrome de Down ne soit élucidée (Penrose, 1933 ; Turleau et Vekemans, 2010)

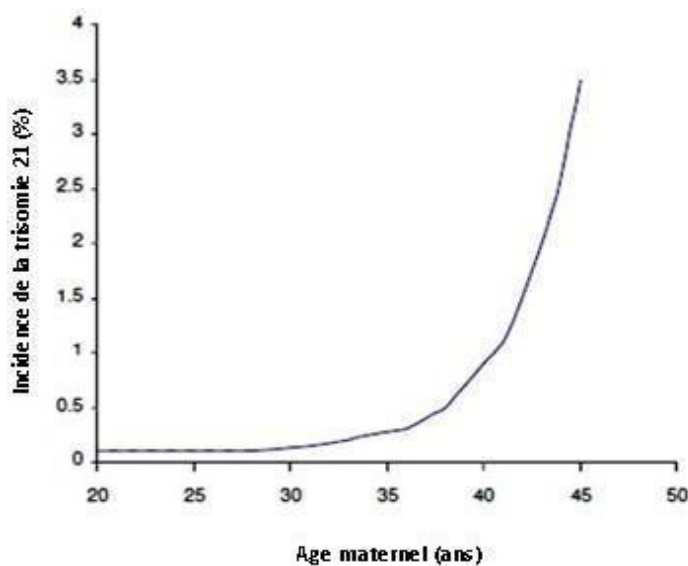


Figure 9. Prévalence (%) de la trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge maternel (Hulten *et al.*, 2008).

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

Le mécanisme expliquant l'effet de l'âge maternel reste largement inconnu. La plupart des recherches se sont concentrées sur divers aspects de la fonction ovarienne, tels que, les modifications des composants ovocytaires, les changements du pool d'ovocytes et les modifications ovariennes observées en fonction de l'âge (Warburton, 2005). Une hypothèse a été proposée par Hulten en 2008 qui dit, qu'un pool de follicules présentant des anomalies chromosomiques au cours de la formation des ovaires. Ce pool ne va pas être sélectionné au cours de l'ovulation lors de chaque cycle menstruel, et le nombre d'ovocytes va donc s'accumuler. Au fur et à mesure de la diminution physiologique du lot d'ovocytes sains, le pool anormal va voir sa quantité proportionnellement augmentée. De ce fait la probabilité d'avoir une ovulation aneuploïde augmente dans les dernières années précédant la ménopause (figure 10) (Hulten, 2008 ; Morris et al., 2012).

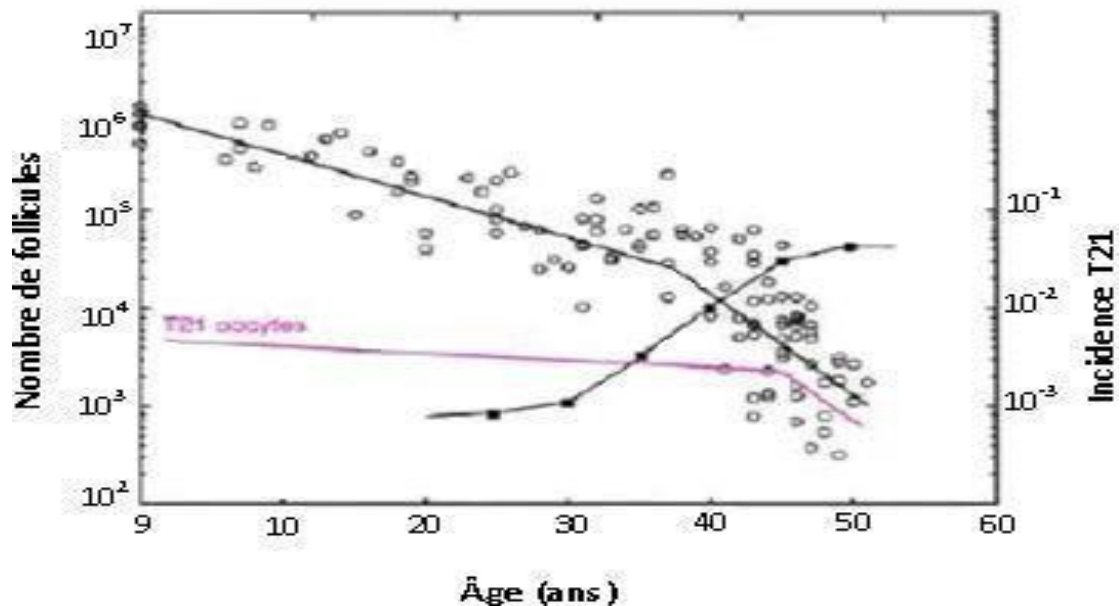


Figure 10. Augmentation de la proportion d'ovocytes trisomie 21 dans l'ovaire âgé (Morris *et al.*, 2012). Cercles noirs= nombre total d'ovocytes (axe y) en fonction de l'âge (axe x), Ligne rose= nombre prédictifs d'ovocytes trisomie 21

de la naissance à la ménopause, Carrés noirs= l'incidence observée (axe y droit) de trisomie

6.2 Récurrence de la trisomie 21

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

6.3 Antécédent familiale de trisomie 21

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

Le mosaïqueuse gonadique et la variation de la fréquence de recombinaison méiotique expliqueraient la récurrence de la trisomie 21 libre et homogène (Brown et al., 2000 ; Lynn et al., 2000). Une étude récente montre que près de 6.5 % des parents d'enfants atteints du syndrome de Down sont porteurs de mosaïqueuse (Kovaleva et al., 2007).

6.4 Consanguinité :

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

La dépression de consanguinité se révèle dans certains cas bénéfique pour la population touchée. En effet, l'expression des [allèles](#) délétères et [récessifs](#) (par l'augmentation de l'[homozygotie](#)) peut avoir un effet de « purge » sur

le génome, en éliminant par sélection naturelle les individus dont le fardeau génétique serait ainsi exprimé. Ceci conduirait ainsi (sous réserve du rétablissement de la population) à une augmentation de la valeur sélective des individus dans leur milieu à un temps donné.

Ce mécanisme de purge est cependant très limité par le fait qu'il dépende de nombreux facteurs génétiques et environnementaux (population non isolée, effet Hill-Robertson (en) des petites populations...)¹.

De plus il s'agit d'un phénomène à double tranchant, qui, s'il n'a pas lieu, peut favoriser les mécanismes de superdominance (en) liés à la dépression de consanguinité, mais qui est aussi susceptible d'entraîner une perte de diversité génétique qui pourra limiter les capacités d'adaptation des populations en cas de modification de leur environnement.

De façon générale, l'expression des mutations létales, portées par des allèles récessifs, conduit rapidement au phénomène de purge, alors que des allèles récessifs à effets modérés (semi-létaux) ne sont pas ainsi exposés à la sélection naturelle

6.4.1 Types de consanguinité

Une union entre frère et sœur ou père et fille est qualifiée d'incestueuse. Pour deux allèles provenant des deux parents, désignés A et B par exemple, la probabilité de transmission à deux descendants C et D est de 0,5 (1/2). Les descendants (C et D) partagent la moitié de leurs gènes, ce qui correspond à un coefficient de parenté de 1/2. Le risque d'homozygotie par descendance à un locus donné dans leur descendance est de 1/4 (probabilité 1/2 de C à E et de D à E) (**Jaber et al, 1998**).

Les cousins du premier degré (cousins germains) partagent 1/8 de leurs gènes, les cousins du deuxième degré, 1/32. Le risque d'homozygotie par descendance à un locus donné dans la descendance de cousins germains est de 1/16. Une union oncle-nièce a un coefficient de parenté $r = 1/4$ parce qu'ils partagent 1/4 de leurs gènes.

La possibilité qu'un individu non apparenté E transmette un allèle mutant à ce locus peut habituellement être négligée (Jaber *et al*, 1998). (Benali, s 2011)

6.4.2 Consanguinité et conseil génétique

La consanguinité est une cause fréquente de conseil génétique. Les enfants de cousins germains ont une probabilité d'homozygote par descendance de $1 / 16$. Le risque qu'un allèle néfaste atteigne leur descendance à l'état homozygote est de $1/64$. Le risque total est de $1/32$ parce qu'on doit aussi tenir compte de l'autre ancêtre commun (les deux grands-parents). Bien qu'à première vue ce risque de $3,125$ paraisse élevé, il ne l'est en fait pas, si on le compare au risque de la population générale. Le risque global pour un nouveau-né d'être atteint d'une maladie, quelle qu'elle soit, est estimé à $1-2 \%$ (Turnpenny et Ellard, 1995).

6.5 Descendance des parents atteints de trisomie 21

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

6.6 Environnement

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

6.6.1 Une irradiation parentale :

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

6.6.2 La prise des contraceptifs oraux :

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

6.6.3 Le tabagisme :

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

7. Mécanismes cytogénétiques de survenu de la trisomie 21

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

Plusieurs mécanismes peuvent se rencontrer définissant ainsi autant de formes de trisomie 21 avec des fréquences plus ou moins variés (tableau 3) :

Tableau 3. Fréquences des variantes cytogénétiques de la trisomie 21 selon quelques études épidémiologiques

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

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

7.1. Trisomie 21 libre et homogène

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

Elle est responsable du syndrome dans 92-95% des cas selon certaines études (Staples *et al.*, 1991 ; Devlin *et al.*, 2004 ; Chebbi *et al.*, 2005 ; Azmarn *et al.*, 2007 ; Wang *et al.*, 2010). D'autres études récentes indiquent que sa proportion est entre 84-89% (tableau 4) (Catovic *et al.*, 2005 ; Sheth *et al.*, 2007 ; Chandra *et al.*, 2010 ; Gardunõ-Zarazũ *et al.*, 2013)

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

Tableau 4. Origine parentale de la trisomie 21 (Hassold et Hunt, 2001).

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

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

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

7.1.1. Ovogénèse et la non-disjonction méiotique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7.1.2. Mécanismes de la non-disjonction méiotique

7.1.2.1. Non-disjonction de la première division méiotique

Dans le cas d'une non-disjonction de la première division méiotique, les deux chromo-somes homologues de la même paire chromosomique vont migrer vers le même pôle cellulaire, aboutissant à la formation de gamètes possédant deux ou aucun chromosome de cette paire (chromosome 21), les gamètes portent donc 24 ou 22 chromosomes (Céleste et Lauras, 2000 ; Carlier et Ayoun, 2007).

Après fécondation par un gamète normal (portant 23 chromosomes), il y'a formation d'un zygote aneuploïde à 47 chromosomes ou à 45 chromosomes, cette dernière situation est létale le plus souvent (figure 12.B) (Girard-Orgeolet et Choiset, 1999).

7.1.2.2. Non-disjonction de la deuxième division méiotique

Dans le cas d'une non-disjonction de la deuxième division méiotique, les deux chromatides sœurs du même chromosome vont migrer vers le même pôle cellulaire. Les gamètes formés possèdent soit un, deux ou aucun chromosome. Après fécondation par un gamète normal, les cellules seront trisomiques (47 chromosomes), disomiques (46 chromo-somes) ou monosomiques (45 chromosomes) (figure 12.C) (Carlier et Ayoun, 2007).

7.1.2.2. Non-disjonction de la deuxième division méiotique

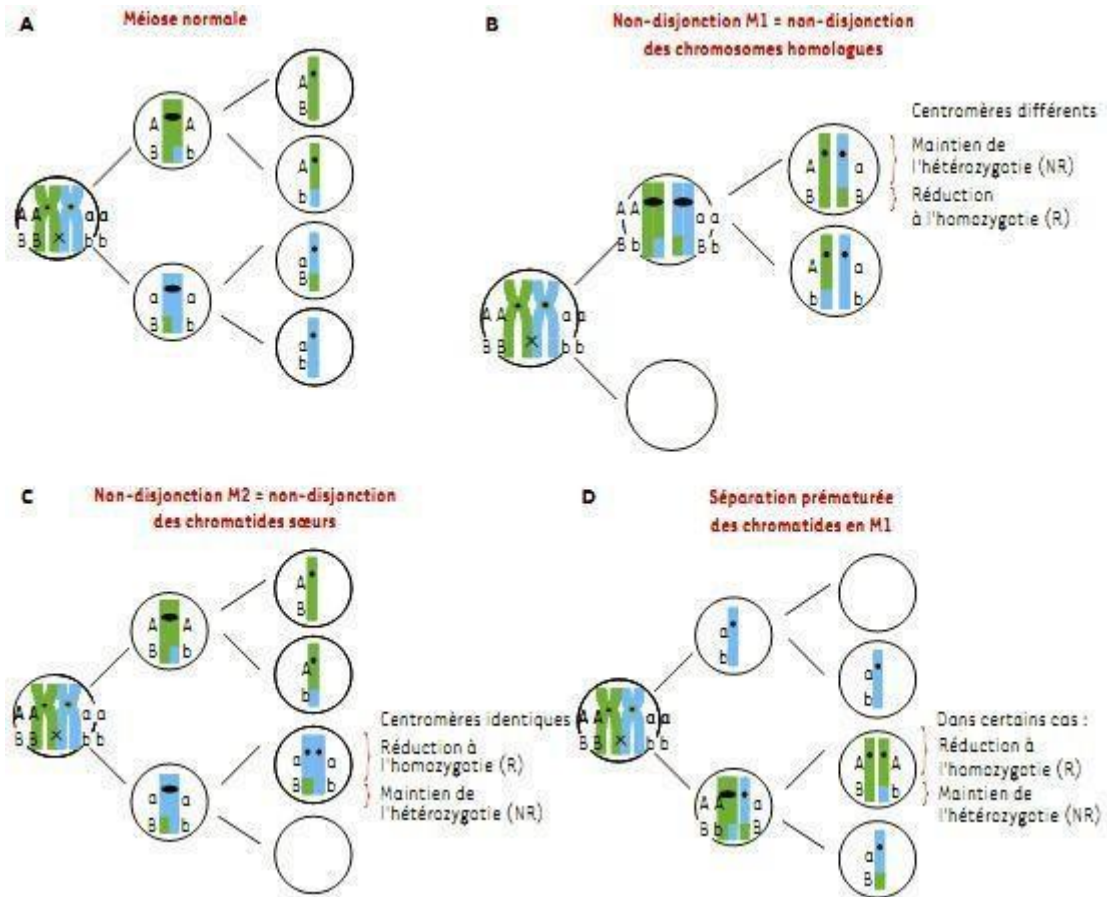


Figure 11. (A) Méiose normale. (B, C, D) Différents mécanismes de formation des aneuploïdies lors de la méiose (Turleau et Vekemans, 2005).

7.1.3. Anomalies de recombinaisons génétiques

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

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

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

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

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

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

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

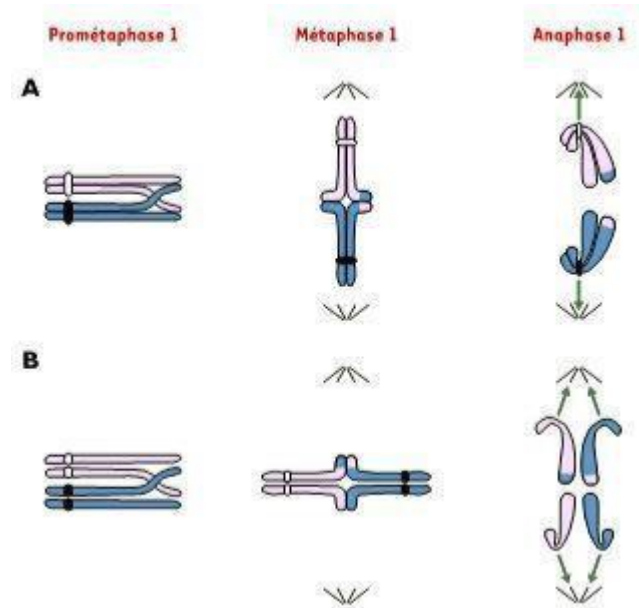


Figure 12. Configuration d'une paire de chromosomes acrocentriques présentant un échange chiasmatique en prométaphase 1, métaphase 1 et anaphase 1 (Wolstenholme et Angell, 2000). (A) en présence de cohésine, l'orientation stable du bivalent sur le fuseau assure une séparation parfaite des deux chromosomes. (B) en absence de cohésion, le bivalent adopte une configuration linéaire, plus stable mais favorisant la ségrégation indépendante et prématurée de chaque chromatide.

7.2. Trisomie 21 en mosaïque

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

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

La gravité du syndrome dépend de la quantité de cellules anormales et surtout de leurs

localisations tissulaires ; c'est pourquoi le pourcentage de cellules atteintes dans le caryotype ne permet pas d'émettre un pronostic (Girard-Orgeolet et Choiset, 1999).

7.3. Trisomie 21 par translocation

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

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

7.3.1. Translocation robertsonienne

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

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

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

7.3.2. Translocation réciproque

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

C'est une translocation héritée, existant chez l'un des parents. L'examen du caryotype des parents d'un enfant porteur d'une translocation montre que dans 50% des cas, l'un d'eux ne porte que 45 chromosomes avec cependant un chromosome 21 libre et un chromosome 21 lié à un autre chromosome. Dans ce cas, elle est dite : équilibrée, il n'y a pas de matériel chromosomique supplémentaire et sans aucune conséquence pathologiques sur la personne porteuse de cette translocation. Cependant, le risque de récurrence est élevé dans la descendance de celui qui porte ce remaniement équilibré (Girard-Orgeolet et Choiset, 1999 ; Bornstein *et al.*, 2010).

7.4. Trisomie 21 partielle

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

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

7.5. Trisomie 21 associée à d'autres anomalies génétiques

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

8. Les caractéristiques des enfants trisomique21 :

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

8.1. Caractéristiques morphologiques :

Il se caractérise par une morphologie particulière au différent niveaux de corps : Le niveau crâniens facial le cou est court et large avec un excès de peau et la nuque plate avec une implantation basse de cheveux, le crâne est petit. Le visage est rond et plat. Les yeux sont rares et courts, la racine de nez est plate avec une ensellure nasale large en raison d'un retard d'apparition des os de nez, ce dernier est court avec des narines antéversés, la bouche est petite, souvent par hypotonie, les oreilles sont petites et rondes, au niveau des membres supérieurs les doigts sont courts et trapus et avec un seul pli palmaire. Les membres inférieurs : les pieds courts et larges, les deux premiers orteils sont souvent espacés. (M. Goffinet, 2008, p.22)

Autres caractéristiques sur le développement : la puberté est normale chez les filles trisomiques mais les garçons resteront stériles. (H. Rym, 2007)

8.2. Caractéristique cognitive :

La majorité présentant un faible quotient intellectuel (Q.I) allant de modérément (70) à sévèrement retardé (30) Vicari 2004, 2006 contrairement à la population générale ; leur Q.I décroît au cours de leur vie. chez l'adulte, cela peut être dû à un vieillissement accéléré (Buch and Beail, 2004). (L. Julien, 2008, p.7)

Les enfants trisomiques présentent des capacités normales dans l'accomplissement des tâches simples mais présentent des difficultés dans les tâches qui font appel à la mémoire spatiale et la mémoire à long terme, ils présentent également des difficultés dans l'acquisition des nouvelles compétences. (Ibid, 2008, p.6, 7).

8.3 Caractéristique motrice :

Des observations sur le développement sensori-moteur de 0 à 3 ans à l'aide de l'échelle de Unger et Hunt montre un écart progressif entre l'âge chronologique et le développement dans tous les domaines, et pour les trisomiques 21 prend plus de temps pour passer d'un stade à un autre. (N. Nacka, 1997, p.61) Les enfants porteurs de trisomie 21 présentent un léger retard au cours des premiers stades de l'apprentissage de la motricité (rouler, s'asseoir) ce retard s'accélère au cours du développement : les enfants porteurs de trisomie 21 ne maîtrisent la marche qu'entre 15 et 74 mois contre 18 mois maximum par rapport à l'enfant normal. (L. Julien, 2008, p.7)

9. Bases moléculaires de la trisomie 21

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

9.1. Chromosome 21

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

9.1.1. Cartographie physique du chromosome 21

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

La séquence du bras court (21p), estimée entre 5 et 15 Mb, n'a à ce jour toujours pas été déchiffrée, à l'exception d'une courte séquence de 281 Kb (Hattori *et al.*, 2000). Son séquençage est difficile par la présence supposée de nombreux éléments répétitifs présentant un fort polymorphisme dans le nombre de répétitions (Antonarakis et Epstein, 2006).

9.1.2. Cartographie génique du chromosome 21

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

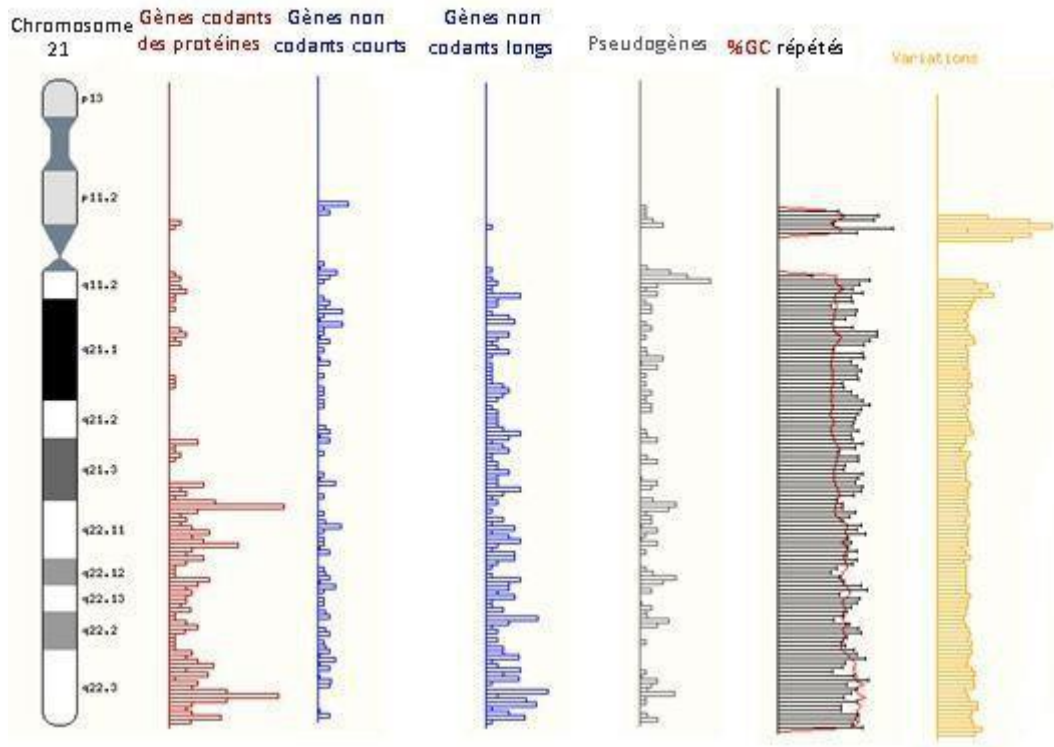


Figure 13. Cartographie du chromosome 21 (Base de données *Ensembl*, version 75 du 02/2014, http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=21).

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

Concernant la trisomie 21, la quasi-totalité du bras long du chromosome 21 humain (HSA21) se trouve sur 3 chromosomes murins : le chromosome 10 (MMU 10), 16 (MMU 16) et 17 (MMU 17) (figure 15). Ces trois régions rassemblent 240 gènes orthologues avec le même ordre d'apparition et la même orientation des séquences codants. La plus grande région se situe sur le chromosome 16 (154 gènes), suivie par celle du chromosome 10 (58 gènes) et la région de chromosome 17 (23 gènes) (Antonarakis *et al.*, 2004).

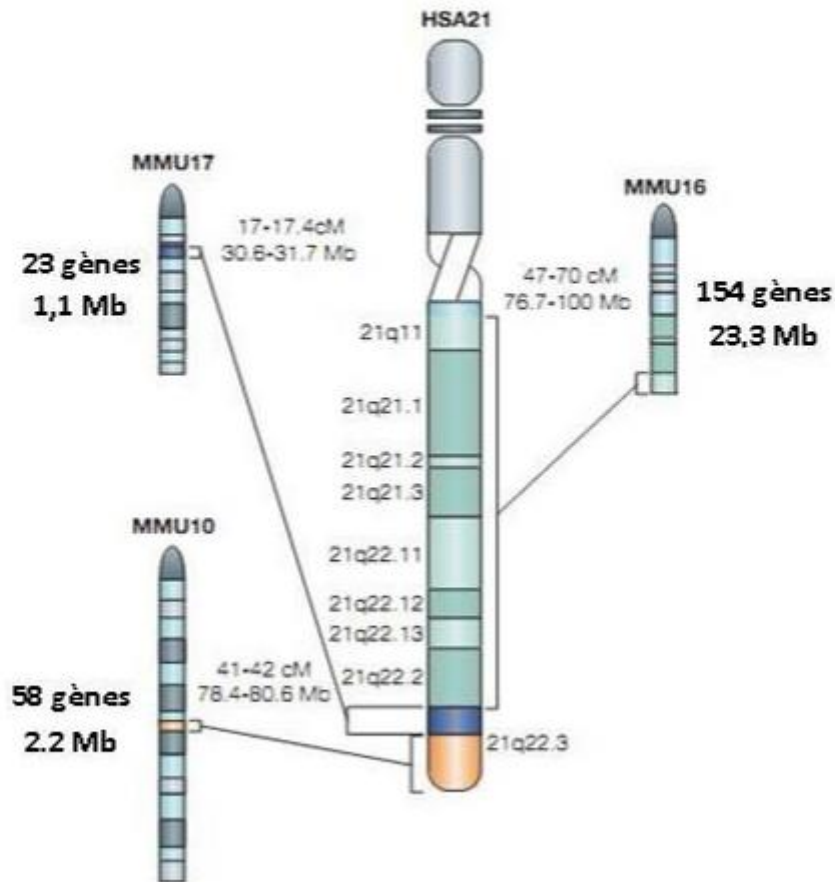


Figure 14. Régions synténiques entre le chromosome 21 humain (HSA21) et les chromosomes murins (MMU) 10, 16 et 17 (Antonarakis *et al.*, 2004).

9.2. Technique de cytogénétique conventionnelle : Caryotype

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

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

La technique de marquage en bandes permet de reconnaître les différents chromosomes et d'identifier les anomalies de structure (Berger, 2007).

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

l'euchromatine se réalise:

- Soit en bandes G (Giemsa) ; obtenu par dénaturation enzymatique avec la trypsine.

Ces bandes marquent des régions d'ADN riches en liaison A=T. Elles correspondent à des bandes R négatives (Berger, 2007).

- Soit en bandes R (Réverses) ; ces bandes sont obtenues par dénaturation thermique.

Elles marquent les régions d'ADN riches en liaison G≡C (Berger, 2007).

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

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

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

- Le nombre des chromosomes.
- La structure des chromosomes.
- Le caractère équilibré ou déséquilibré d'un éventuel remaniement.
- Le caractère homogène ou en mosaïque des an0.
- omalies.

Le caryotype met en évidence dans le cas de la trisomie 21 libre et homogène la présence de 47 chromosomes avec 3 chromosomes 21 indépendants dans toutes les cellules (figures 16 et 17), cependant, dans le cas d'une trisomie 21 par translocation t(21 ;21), seulement 46 Chromosomes vont être observés (figure 18).

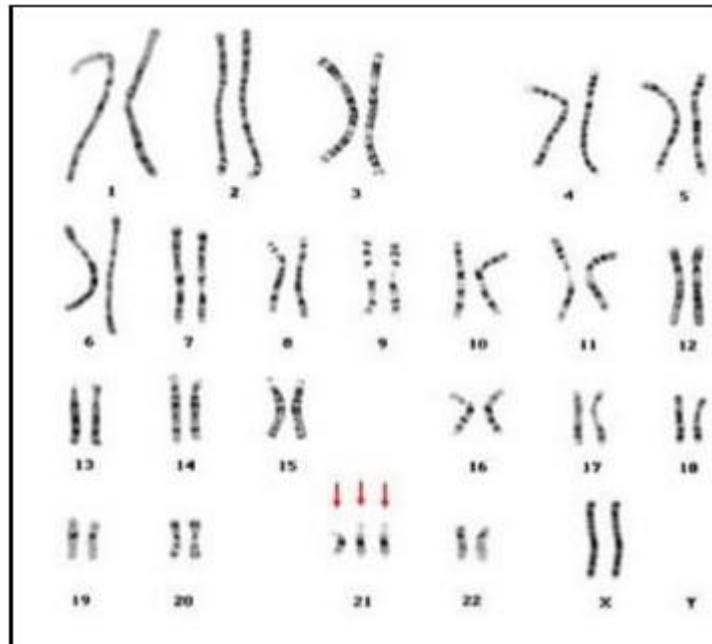


Figure 15. Caryotype en bande G d'une trisomie 21 libre chez une fille ($47,XX,+21$), présence de 3 copies de chromosomes 21 (Antonarakis *et al.*, 2004)

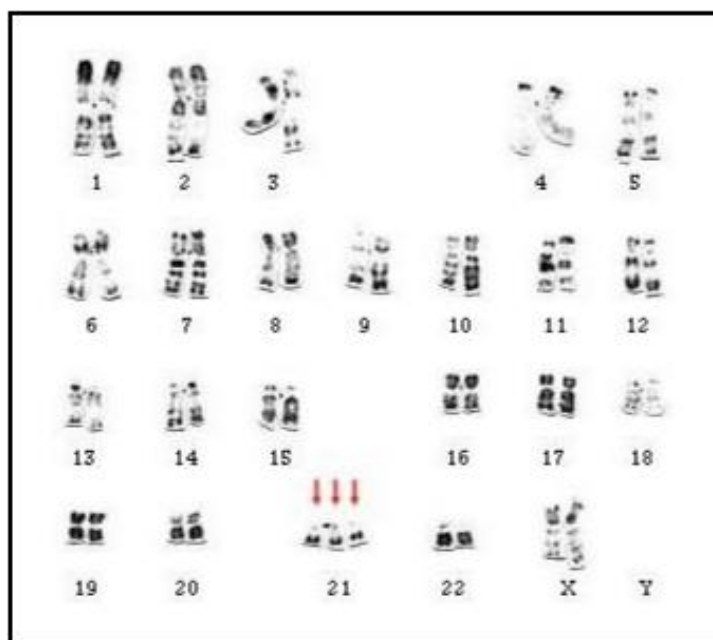


Figure 16. Caryotype en bandes R d'une trisomie 21 libre et homogène chez une fille ($47,XX,+21$), présence de 3 copies de chromosomes 21 (Doubaj *et al.*, 2010).

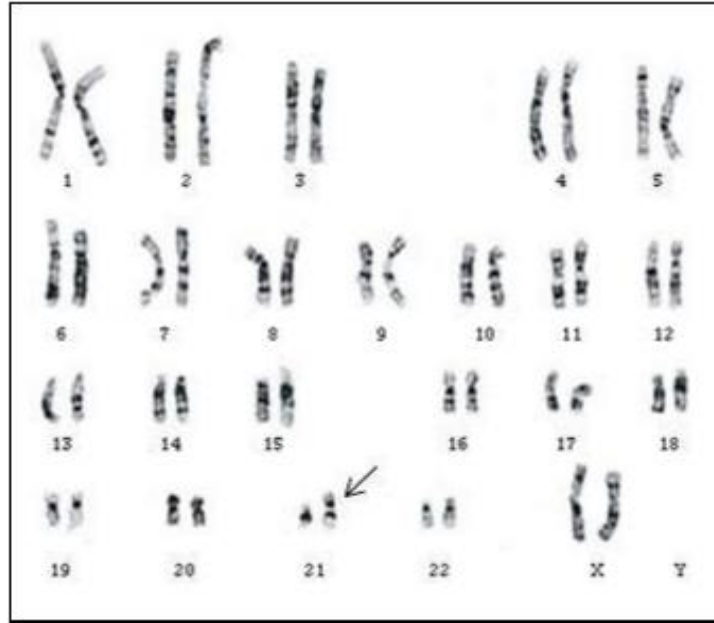


Figure 17. Caryotype en bande G d'une trisomie 21 par translocation Robertsonienne chez une fille (**46, XX, der(21;21)(q10;q10),+21**) (Alao *et al.*, 2010).

10. Aspects cliniques de la trisomie 21

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

10.1. Anomalies morphologiques

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

Les patients présentent un faciès caractéristique associé à une brachycéphalie (malformation du crâne) : visage rond et plat, le crâne est petit et rond, un occiput plat, face aplatie avec nez court, une petite bouche ouverte en permanence, avec des lèvres épaisses et fendillées, des oreilles rondes, petites et basses. (figure 19.A et B), des yeux bridés et écartés dont l'iris peut présenter des tâches colorées appelées *tâches de Brushfield* (figure 19.C).

Les dysmorphies du tronc et des membres sont aussi caractéristiques de la trisomie 21, les

mains sont larges avec des doigts courts, une clinodactylie (déviation latérale) du 5^{ème} doigt avec pli palmaire transverse (figure 19.D). Des pieds petits, larges avec écartement des deux premières orteils (Delabar *et al.*, 2006 ; Roubertoux et Kerdelhué, 2006 ; Bull *et al.*, 2011).

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

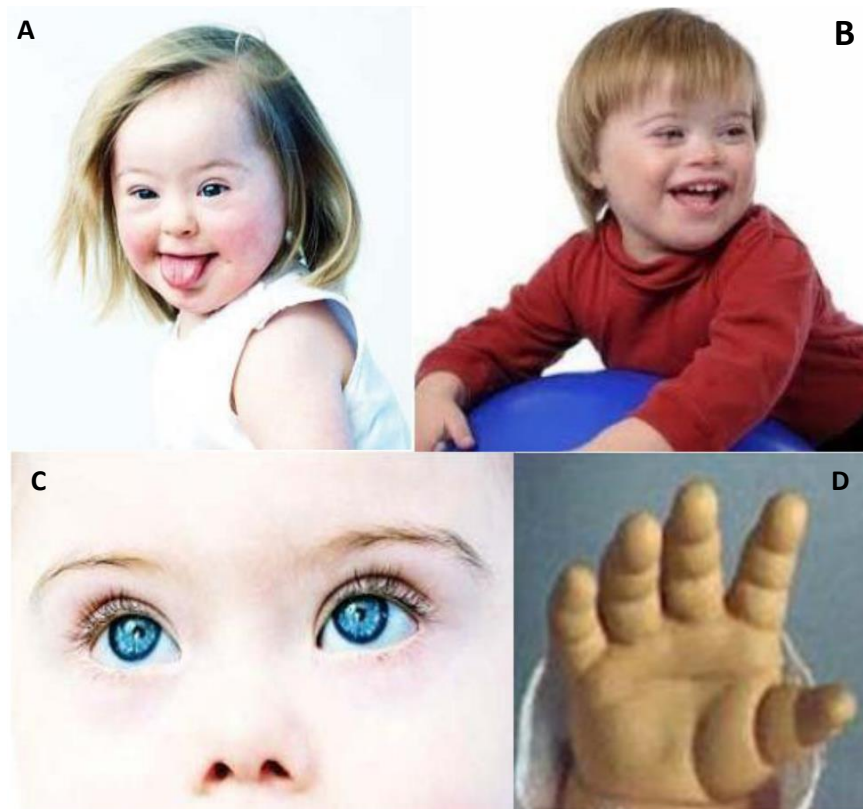


Figure 18. Signes cliniques de la trisomie 21. (A) fillette de deux ans atteinte de syndrome de Down, (B) garçon atteint de syndrome de Down (C) yeux avec *tâches de Brushfield*, (D) main avec pli palmaire transverse (Weijerman et Peter de Winter, 2010).

10.2. Retard mental

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

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

10.3. Pathologies fréquemment rencontrées

Le syndrome de Down est très complexe puisqu'il affecte quasiment toutes les fonctions physiologiques humaines. Plusieurs pathologies souvent secondaires à l'hypotonie ont été observées chez les patients de trisomie 21. Cependant, les fréquences de ces pathologies restent variables d'un patient à un autre comme le montrant le tableau ci-dessous (tableau 5).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11. Dépistage de la trisomie 21 pendant la grossesse

Le dépistage de la trisomie 21 fait partie des soins prénatals habituels en France. Si vous êtes une femme de plus de 35 ans, si le père de votre bébé a plus de 40 ans, ou s'il y a des antécédents familiaux de trisomie 21, il est encore plus important de faire

Le dépistage

11.1 Premier trimestre

Un test par ultrasons et des analyses de sang peuvent rechercher la trisomie 21 chez votre fœtus. Ces tests ont un taux de faux positifs plus élevé que les tests effectués à des stades de grossesse plus avancés. Si les résultats ne sont pas normaux, votre médecin pourra vous proposer une amniocentèse après votre 15^{ème} semaine de grossesse.

11.2 Deuxième trimestre

Un test de dépistage échographique et quadruple peut aider à identifier la trisomie 21 et d'autres anomalies du cerveau et de la moelle épinière. Ce test est effectué entre 15 et 20 semaines de grossesse.

11.3 Tests prénataux supplémentaires

Votre médecin peut vous prescrire des tests supplémentaires pour détecter la trisomie 21 chez votre bébé. Ceux-ci peuvent inclure :

- **Amniocentèse** : Votre médecin prélève un échantillon de liquide amniotique pour examiner le nombre de chromosomes que votre bébé a. Le test est généralement effectué après 15 semaines.
- **Échantillonnage de villosités choriales (CVS)** : Votre médecin prélèvera des cellules de votre placenta pour analyser les chromosomes du fœtus. Ce test est effectué entre la 9^{ème} et la 14^{ème} semaine de grossesse. Cela peut augmenter votre risque de fausse couche, mais selon certaines cliniques, cela ne représente que moins de 1% des cas.
- **Prélèvement sanguin ombilical percutané (PUBS ou cordocentèse)** : Votre médecin prélèvera le sang du cordon ombilical et l'examinera pour rechercher des défauts chromosomiques. C'est fait après la 18^{ème} semaine de grossesse. Le risque de fausse couche est plus élevé, il est donc effectué

Uniquement si tous les autres tests sont incertains.

Certaines femmes choisissent de ne pas se soumettre à ces tests en raison du risque de fausse couche. Elles préfèrent avoir un enfant atteint de trisomie 21 que de perdre la grossesse.

11.4 Tests à la naissance

À la naissance, votre médecin peut :

- effectuer un examen physique de votre bébé
- commander un test sanguin appelé caryotype pour confirmer la trisomie 21

11.5 Conseil génétique

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

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

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

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

12. Pronostic vital

Il est considérablement modifié du fait de l'usage des antibiotiques et de la chirurgie. La plupart devient des adultes. Les cardiopathies ; les infections et les leucémies sont les principales causes de décès

13. Traiter la trisomie 21

Il n'y a pas de remède contre la trisomie 21, mais il existe une grande variété de programmes de soutien et d'éducation pouvant aider à la fois les personnes atteintes et leur famille.

L'école est une partie importante de la vie d'un enfant trisomique, quelles que soient ses capacités intellectuelles. Les enfants atteints de trisomie 21 apprennent souvent plus lentement que les autres enfants.

Les écoles publiques et privées soutiennent les personnes atteintes de trisomie 21 et leurs familles grâce à des salles de classe intégrées et des possibilités d'éducation spéciale. La scolarisation permet une socialisation précieuse et aide les élèves atteints de trisomie 21 à acquérir des compétences essentielles pour leur vie future.

14. Vivre avec la trisomie 21

L'espérance de vie des personnes atteintes de trisomie 21 s'est considérablement améliorée au cours des dernières décennies. En 1960, un bébé né avec la trisomie 21 mourrait souvent avant l'âge de 10 ans.

Aujourd'hui, l'espérance de vie des personnes atteintes de trisomie 21 est de 50 à 60 ans en moyenne.

- Si vous élevez un enfant atteint de trisomie 21, vous aurez besoin d'une relation étroite avec des professionnels de la santé qui comprennent les difficultés de cette maladie. En plus des risques plus importants de malformations cardiaques ou de leucémie, les personnes atteintes de trisomie 21 doivent parfois être protégées des infections courantes telles que le rhume

Matériels

&

Méthodes

Matériels et méthodes

1. Echantillonnage

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

2. Critères de sélection

2.1 Critères d'inclusion

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

2.2 Critères d'exclusion

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

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

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

3. Méthode d'étude

La méthode comprend deux parties principales :

- ❖ Dans la première partie: des données de base sont collectées sur l'enfant, son âge, sa position dans la fratrie, l'âge de la mère, l'âge du père, la présence d'antécédents atteints de ce syndrome, mariage parental consanguin, nombre de fausses couches chez la mère, et en se référant au dossier médicale de l'enfant.
- ❖ Dans la deuxième partie: une analyse cytogénétique qui a pour but, la mise au point du caryotype simple comme un outil de diagnostic postnatal de la trisomie 21

4. Examens de diagnostic

4.1 Examen clinique

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

- *Les particularités physiques craniofaciales* : Nez épaté, fentes obliques en haut et dehors, oreilles rondes, petites et basses, bouche ouverte en permanence, cou court et large, yeux bridés, des lèvres épaisses et fendillés, etc...).
- *Les caractéristiques physiques du tronc et des extrémités* : Mains larges avec des doigts courts, brachydactyle du 5^{ème} doigt (déviation latérale) avec un pli palmaire unique, pieds petits et larges, écartement des deux premières orteils et la petite taille des cas trisomiques 21.
- *Les caractéristiques psychomotrices* : Retard mental, trouble neurologique et de langage ainsi que la timidité.
- *Les pathologies médicales associés* : Strabisme, otite, malformations cardiaques, l'obésité, etc..
- *La mesure des paramètres anthropométriques* :

Le poids est mesuré à l'aide d'une balance avec une moyenne d'erreur de 200g près. La taille est mesurée grâce à une toise arrondie au centimètre supérieur.

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

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

4.2 Examens biologiques

4.2.1 Prélèvements sanguins

Afin de procéder à un prélèvement sanguin, le patient doit jeûner pendant 10 heures pour que le milieu soit stérile

consiste en une prise de sang veineux dans différents tubes, adaptés aux dosages correspondants :

- Tube contenant l'anticoagulant "Héparine" pour mesurer les paramètres biochimiques (glycémie, cholestérol, triglycéride, urée et créatinine) ainsi que les paramètres hormonaux (TSH).
- Tube contenant l'anticoagulant "EDTA" pour mesurer les paramètres hématologiques (globules blancs, globules rouges, hémoglobine, etc...) ainsi que pour la détermination des groupes sanguins ABO et le facteur rhésus standard.
- La quantité de sang minimale nécessaire est de 5 ml.

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

- aspect de l'échantillon, quantitativement et qualitativement

5. Analyse cytogénétique

5.1 Principe du caryotype

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

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

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

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

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

5.2 Collecte et culture des lymphocytes

La collecte des lymphocytes est la suivante :

- Les tubes de sang sont laissés pendant 30 à 80 minutes à température ambiante pour séparer les globules rouges des globules blancs
- Les globules rouges plus denses que les lymphocytes sédimentent dans la moitié inférieure du tube laissant au-dessus, une couche plasmatique enrichie en lymphocytes qui est recueillie et utilisée pour les mises en culture.
- Suspendre la suspension cellulaire dans du milieu de culture RPMI 1640 avec une valeur spécifique sans glutamine L (Eurobio) dans des flacons de type Falcon. C'est un milieu liquide prêt à l'emploi.

5.3 Le caryotype standard :

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

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

- 1 Arrêt de la culture cellulaire ou blocage des mitoses
- 2 Choc hypotonique.
- 3 Préfixation.
- 4 Fixation.

- 5 Étalement chromosomique
- 6 Observation et lecture des lames.
- 7 Lecture des résultats

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

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

■ **Choc hypotonique**

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

■ **Préfixation**

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

■ **Fixation**

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

Cette opération de fixation peut être réalisée deux ou plusieurs fois

- **Étalement chromosomique**

Cette étape a pour but d'obtenir des métaphases avec des chromosomes bien séparés

La préparation peut être étalée en déposant quelques gouttes de la suspension cellulaire sur une tranche de verre où les lames sont immergées pendant au moins 24 heures dans un pourcentage d'acide sulfurique (un agent de séchage efficace)

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

- **Observation et lecture des lames**

La lecture des résultats a été réalisée grâce à un microscope optique équipé d'un système d'acquisition d'image, relié à un ordinateur muni d'un système de traitement d'image (logiciel MOTIC Images plus 2.0).

Sous microscope, on voit les chromosomes en métaphase et on essaye de repérer les mitoses avec des chromosomes bien visibles, structurés et individualisés. Dans le cas contraire, il faut tout recommencer (à partir du même prélèvement (le sang) ou d'un autre si celui-ci a été fait plus de 3 jours auparavant).

❖ **Lecture des résultats :**

On ne peut donc les distinguer les uns des autres que par leur taille et leur forme. Cependant, ces critères sont insuffisants pour assurer la reconnaissance et l'interprétation correcte des anomalies chromosomiques.

Pour reconnaître spécifiquement chaque paire chromosomique, on utilise donc des techniques de marquage particulières qui permettent d'obtenir une coloration inhomogène des chromosomes par le Giemsa et l'apparition de bandes. C'est la succession de bandes sombres et claires le long d'un chromosome, identique chez tous les individus pour un chromosome donné, qui en permet l'identification précise, selon le même principe qu'un code à barres.

Résultats

&

Discussion

Résultats et discussion

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

1. L'âge maternel

On peut distinguer deux cas :

L'un présente 100% de consanguinité renfermant des femmes ayant un enfant atteint d'une maladie génétique. Et l'autre présentant 0% de consanguinité renfermant des femmes possédant un enfant atteint. L'âge moyen dans E1 est de 34,44 ans, cette moyenne diffère relativement du groupe des femmes avec consanguinité et s'éloigne de manière non significative statistiquement (après le calcul de Student TObs = 0.27 alors la différence est non significative) du groupe des femmes sans consanguinité qui ont une moyenne d'âge de 36,25 voir figure 17. Alors que le calcul de l'écart-type entre ces deux sous-échantillons montre qu'ils ont presque la même distribution autour de la moyenne D'après cette comparaisons des âges maternels ont a remarqué que la présence de la consanguinité influence l'âge moyen des femmes autrement dit, la consanguinité réduit l'âge auquel une femme peut avoir des enfants atteint d'une maladie génétique mais d'une manière non significative. (Benali ;2011)

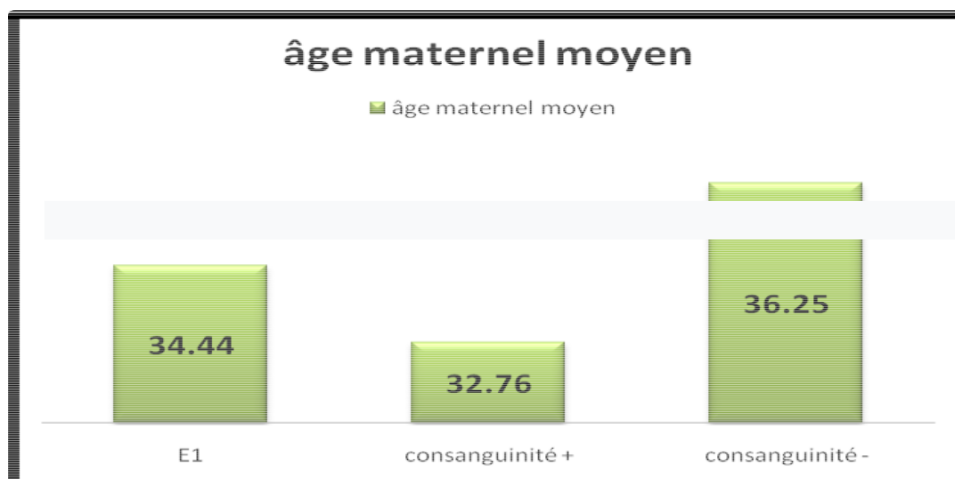


Figure19 : comparaison des âges maternels moyens

Parmi les facteurs de risque associés à la trisomie figure l'âge maternel comme étant le plus favorisant (PANISSIE, 2014). Cependant, le mécanisme expliquant l'effet de l'âge maternel reste largement inconnu. La plupart des recherches se sont concentrées sur divers aspects de la fonction ovarienne tels que les modifications des composants ovocytaires, les changements du pool d'ovocytes et les modifications ovariennes observées en fonction de l'âge. Une hypothèse a été proposée par Hulten en 2008 qui dit qu'un pool de follicules présentant des anomalies chromosomiques au cours de la formation des ovaires. Ce pool ne va pas être sélectionné au cours de l'ovulation lors de chaque cycle menstruel, et le nombre d'ovocytes va donc s'accumuler. Au fur et à mesure de la diminution physiologique du lot d'ovocytes sains, le pool anormal va voir sa quantité proportionnellement augmentée. De ce fait la probabilité d'avoir une ovulation aneuploïde augmente dans les dernières années précédant la ménopause (BELMOKHTAR, 2015).

2. Effet de l'âge paternel

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).

D'après NAFIZY (2011), l'effet de l'âge paternel existe mais de façon très faible par rapport à l'effet de l'âge maternel dans la prévalence de la trisomie 21. Une étude semblable menée en France auprès des enfants trisomiques 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, d'une diminution des fonctions cognitives de la progéniture (AUROUX, 2004).

En ce qui concerne le vieillissement, les anomalies pourraient succéder à des mutations liées à des erreurs de recopiage du message génétique lors des phases de multiplication des spermatogonies, dont le nombre précédant la formation d'un spermatozoïde augmente avec l'âge. Une moins grande efficacité des systèmes réparateurs de l'ADN et/ou des contrôles méiotiques de la spermatogenèse pourraient également être mise en cause. A coté des mutations, le vieillissement du male entrainerait aussi une hyperméthylation de l'ADN ribosomal des spermatozoïdes, éventuellement préjudiciable à la conception. Les anomalies liées au très jeune âge paternel pourraient être dues à un défaut de maturation du message génétique (AUROUX, 2004).

3. Etude de consanguinité

La moyenne de consanguinité en Algérie est de 38,80% selon la Fondation nationale pour la promotion de la santé et le développement de la recherche (FOREM). Selon les résultats de cette enquête, première du genre en Algérie, le taux de consanguinité varie d'une wilaya (département) à une autre.

Si le taux de consanguinité en Algérie est plus élevé que celui du Maroc, pays voisin, qui est de 19,87%, il est cependant moins important par rapport à plusieurs pays arabes, dont le Bahrein (39,40%), l'Arabie saoudite (50%), le Koweït (54%) et la Jordanie (55%).

Pour certains spécialistes, les malformations, les maladies génétiques ou les arriérations mentales seraient légèrement plus fréquentes chez les enfants issus d'une union consanguine et le risque de fausses couches serait augmenté. La FOREM a tenté à travers cette enquête réalisée dans 21 communes réparties sur 12 wilayas du pays :

- 3 wilayas du Sud (El Oued, Biskra et Ghardaïa),
- 4 du Centre (Alger, Boumerdès, Bouira et Béjaïa),
- 3 de l'Est (Bordj Bou Arréridj, Tébessa et Annaba)

- 2 de l'Ouest (Oran et Aïn Defla)

de montrer l'ampleur de ce phénomène. Elle s'est déroulée dans les PMI où a été opéré le captage des 2600 mamans à la faveur des visites de vaccination.

Les résultats de l'enquête ont ainsi révélé que le taux de consanguinité à l'échelle nationale est de 38,30%. « Ce taux varie selon les wilayas et donc les communes choisies », le taux le plus élevé a été retrouvé dans la commune de Bir El Ater, dans la wilaya de Tébessa, avec 88%. Elle sera suivie par la wilaya de Gharadaïa avec un taux de 56%, Aïn Defla avec 52%, Béjaïa avec 50,6%, Bouira 42,5%, Boumerdès 42%, Biskra 34%, Annaba 32,5%, Bordj Bou Arréridj 27% et El Oued 22,5%. La wilaya d'Alger est considérée au-dessous de la moyenne avec un taux de consanguinité de 29,25% alors que le taux le plus bas est retrouvé à Oran, 18,5%. S'agissant de la consanguinité du deuxième degré, qui est la plus marquée dans certaines wilayas, elle est plus importante à Boumerdès, Aïn Defla et Bordj Bou Arréridj avec des taux respectivement de 85,71%, 76,3% et 75,92%. Elle est de bas niveau dans la wilaya d'Oran avec 18,91%.

Concernant les anomalies congénitales observées à la naissance, les enquêteurs de la FOREM ont recensé une série de malformations et de maladies. Il s'agit entre autres du bec de lièvre, la maladie du Duchenne, les cardiopathies, l'agénésie des membres, la trisomie 21 et les mucoviscidoses. Ces anomalies sont très fréquentes avec des taux très élevés (6,52%) soit presque deux à trois fois les taux admis qui sont de 2 à 3%.(Benali ;2011)

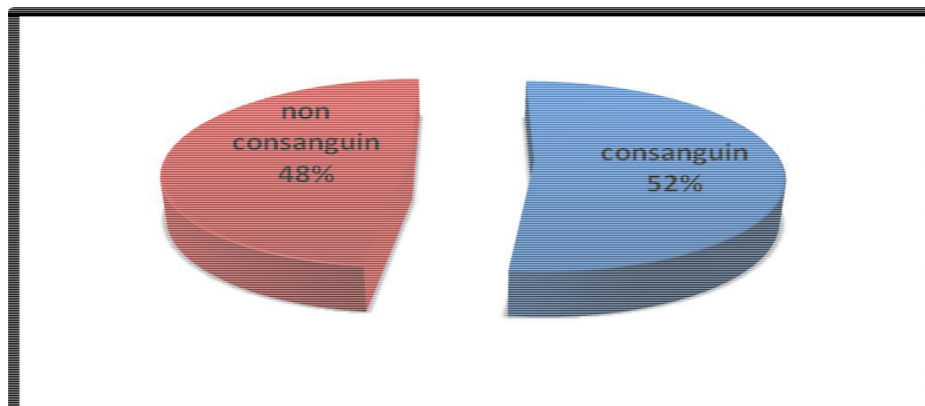


Figure 20 : Taux de consanguinité.

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

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

Les anomalies mineures les plus retrouvées étaient le nez épaté, les fentes obliques en haut et en dehors, des oreilles rondes et petites, la bouche ouverte en permanence, le cou court et large, la brachydactylie, mains courts et larges avec un pli palmaire transverse unique. Ces données ne sont pas différents de celles décrites dans la littérature (Kava *et al.*, 2004 ; Azman *et al.*, 2007).(Belmokhtar ;2015)

La majorité des trisomies 21 est considérée comme un accident isolé résultant d'une non disjonction survenant soit lors de la 1^{ière} ou de la 2^{ème} division méiotique maternelle ou paternelle, soit lors des premières divisions mitotiques L'effet de l'âge maternel est le facteur prédisposant le plus évident. Le risque augmente de façon exponentielle avec l'âge maternel.

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

Certe l'âge maternel présente un risque accru dans la survenue de la trisomie 21, mais l'homme peut aussi être responsable par l'apport d'un gamète porteur d'une anomalie chromosomique lors de la fécondation. Cela rend probablement compte du taux de mutation plus élevé chez les hommes et qui augmente avec l'âge

CONCLUSION

La trisomie 21 est une maladie génétique qui a pour principale conséquence une déficience intellectuelle. Elle s'exprime différemment en fonction des personnes atteintes de l'anomalie mais elle reste un handicap majeur pour leur autonomie et leur vie « normale » dans notre société. Supprimer le chromosome 21 surnuméraire est le rêve de tout chercheur travaillant sur cette affection. Bien sûr, les techniques actuelles ne permettent pas de telles prouesses et il semble même impensable que l'on puisse un jour parvenir à modifier le nombre de chromosomes dans l'ensemble des quelques milliards de cellules qui constituent l'être humain. Alors, à ceux qui se demandent : « Peut-on réellement guérir de la déficience intellectuelle ? Doit-on encore croire en un traitement ? ». Nous répondrons que la recherche est au seuil d'une nouvelle ère. Grâce aux travaux menés depuis plusieurs dizaines d'années sur la pathologie, aidés par les sciences nouvelles performantes, les découvertes récentes sont riches d'espérance. S'il n'est pas encore possible de guérir de la déficience intellectuelle, le dynamisme grandissant des chercheurs et l'ensemble des connaissances réunies donnent raison de croire qu'il devient possible de cibler des mécanismes défectueux d'ordre biochimique et génétique, de créer des molécules thérapeutiques et de tester, chez l'homme, ces stratégies innovantes.

Ce manuscrit fait la synthèse des voies thérapeutiques concernant la trisomie 21. Il peut permettre de répondre aux questionnements des malades, de leur famille et de tous ceux qui cherchent à comprendre la pathologie et qui espèrent une issue profitable. Conçu pour intéresser un ensemble de personnes le plus vaste possible, nous avons essayé de répondre à une problématique initialement posée en introduction. Nous reposons finalement cette interrogation : quand serons-nous capables d'exercer une bonne médecine c'est-à-dire quand serons-nous capables de traiter la déficience intellectuelle des patients porteurs d'une trisomie 21 ?

Références

Bibliographique

Références bibliographiques

A

- **Alao MJ, Sagbo GG, Laleye A, Ayivi B.** Aspects Épidémiologiques, Cliniques et Cytogénétiques du Syndrome de Down au Service de Pédiatrie et Génétique Médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou, Bénin : À Propos de 20 Cas. *Clinics in Mother and Child Health* 2010;7:6 p.
- **ANET.** Association Nationale des Enfants Trisomiques 21. 80.000 enfants trisomiques, en Algérie. *Santé-Mag-actualité* 2012; 4:1p
- **Antonarakis SE, Epstein CJ.** The challenge of Down syndrome. *Trends Mol Med* 2006; 12(10):473-9.
- **Aymé S.** Dépistage de la trisomie 21: où en sommes-nous ?. *médecine/sciences* 1996;12:393-6.
- **Azman BZ, Ankathil R, Siti Mariam I, Suhaida MA, Norhashimah M, Tarmizi AB et al.** Cytogenetic and clinical profile of Down syndrome in Northeast Malaysia, *Singapore Med J* 2007;48:550-554.

B

- **Belmokhtar F., (2015)-** Etude de l'origine du non disjonction chez les familles de trisomiques 21. Mémoire soutenue pour l'obtention du diplôme de magister en biologie, Université Abou Bekr Belkaïd ,159 p
- **M^r**
- **BENAli s (2011)-** L'étude de quelques maladies chromosomiques dans une population de l'ouest algérien : Prévalence et effet de la consanguinité ;
- Mémoire de Magister ; UNIVERSITE DE TLEMCEM , 132p
- **Berger R.** Cytogénétique humaine. De 1956 à 2006. *Pathologie Biologie* 2007;55:1-12.
- **Berger R.** Cytogénétique humaine. In : Feingold J, Fellous M, Solignac M. Principes de génétique humaine. Paris : Hermann 1998;pp33-58.
- **Bouizegarène P, Ameziane N, Bogard M, Deybach JC, Lamoril J.** Détection de la trisomie 21 par l'étude de l'ADN. *Immunoanal Biol Spéc* 2008;23(1):1-10.
- **Boulvain M, Billieux MH, Irion O.** Dépistage anténatal de la trisomie 21 : quelques notions d'épidémiologie. *Rev Med Suisse* 2008;4:2276-80.

Références bibliographiques

- **Bull JM, and the Committee on Genetics.** Clinical Report-Health Supervision for Children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011;128:393-406.
- **Bush A, Beail N.** Risk factors for dementia in people with Down syndrome: issues in assessment and diagnosis. *Am J Ment Retard* 2004;109(2):83-97.

C

- **Capelle X, Schaaps JP, Foidart JM.** Nouvelles Méthodes d'évaluation du risque de trisomie 21 en consultation prénatale. *Rev Med Liege* 2007; 62:4
- **Celeste B, Lauras B.** Le jeune enfant porteur de trisomie 21. Paris: 2ème Ed. Nathan Université/HER, 2000;176p.
- **Cina V.** Le conseil génétique : aspects théoriques et pratique en prénatal. *Rev Med Suisse* 2008;4:931-4
- **Devlin L, Morrison PJ.** Accuracy of the clinical diagnosis of the Down syndrome. *Ulster Med J* 2004;73:4-12.

D

- **Dierssen M, Herault Y, and Estivill X.** Aneuploidy: from a physiological mechanism of variance to Down syndrome. *Physiol Rev* 2009;89(3):887-920.
- **Dommergues M, Ayme S, Janiaud P, Seror V.** Diagnostic prénatal: pratiques et enjeux. INSERM, 2004;571p.
- **Doubaj Y, Cherkaoui Jaouad I, Chafai Elalaoui S, Cherkaoui Dequaqi S, Sefiani A.** La recurrence de la trisomie 21 libre et homogène. A propos de trois observations. *Médecine du Maghreb* 2010;175:29-34.

E

- **Elias S, Simpson JL.** Amniocentesis. In : Simpson JL, Elias S. Essentials of prenatal diagnosis. Ed. New York (NY): Churchill Livingstone, 1993.

F

Références bibliographiques

- **Favre R, Moutel G, Duchange N, et al.** What about informed consent in first-trimester ultrasound screening for Down syndrome? *Fetal Diagn Ther* 2008;23:173-84.
- **Freed KS, Kliewer MA, Hertzberg BS, DeLong DM, Paulson EK, Nelson RC.** Pelvic CT morphometry in Down syndrome: implications for prenatal US evaluation-preliminary results. *Radiology* 2000;214(1):205-8.
- **Freeman SB, Torfs CA, Romitti MH, et al.** Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Clin Genet* 2009;75:180-4.

G

- **Girard-Orgeolet S, Choiset A.** Formes cytogénétiques et épidémiologie de la trisomie 21 *Cahier de formation Bioforma* 1999;15:13-18.
- **Gosden C.** Cell culture. In: Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA. Prenatal screening and diagnosis, chap.7. Edinburgh : Ed. Churchill Livingstone,1992.

H

- **Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, et al.** Chromosome 21 mapping and sequencing consortium. *Nature* 2000;405:311-319.
- **Hulten M.** On the Origin of Down syndrome. *Journal of Medical Genetic* 2008;45:S32-S32.**Hulten MA, Patel SD, Tankimanova M, Westgren M, Papadogiannakis N, Jonsson AM, Iwarsson E.** On the origin of trisomy21Down syndrome. *Mol Cytogenet* 2008;1:21-31.
- **Huret JL, Leonard C, Savage JRK.** Chromosomes, anomalies chromosomiques. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol,May 2000. Disponible en: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Educ/PolyMecaFr.html>

I

- **Irving C, Basu A, Richmond S, Burn J and Wren C.** Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2008;16:1336-1340.

Références bibliographiques

J

- **Jean pierre M, Jonveaux P, Lacombe D, Leporrier N, Lyonnet S, Moraine C.** Génétique médicale: Formelle chromosomique, moléculaire, clinique. Collèges nationale des enseignants et praticiens de génétique médicale. France: Ed. Masson, 2004.
- **Jenkins RR.** Free radical chemistry: relationship to exercise. *Sports Medicine* 1988;5:156- 170.
- **Jouannic JM, Rosenblatt J, Bénifla JL.** Amniocentèse: le revers de la médaille des tests génétiques. *Mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* 2010;12(1): 33-6.

L

- **Lejeune J, Gautier M, Turpin R.** Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *CR Hebd Seances Acad Sci* 1959a;248:1721-1722.
- **Lejeune J, Turpin R, Gautier M.** Le mongolisme, maladie chromosomique. *Bull Acad Natl Med* 1959b;143:256-265.
- **Lejeune J.** Investigations biochimiques et trisomie 21. *Annales de Génétique* 1979;22(2):67- 75.

M

- **Malan V, Romana S.** Diagnostic des anomalies chromosomiques par CGH array en pathologie constitutionnelle : la fin du caryotype en première intention. *Archives de Pédiatrie* avril 2012;19(4):437-44
- **Mégarbané A, Ravel A, Mircher C, Sturtz F, Grattau Y, Rethore MO, Delabar JM, Mobley WC.** The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: The past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genet Med* 2009;11(9):611- 616.
- **Melville CA, Cooper SA, McGrother CW, Thorp CF, Collacott R.** Obesity in adults with Down syndrome: a case-control study. *J Intellect Disabil Res* 2005;49(2):125-133.
- **Modell B, Darr A.** Genetic counselling and customary consanguineous marriage. *Nat Rev Genet* 2002;3:225-9.

Références bibliographiques

- **Mokhtar MM, Abdel-Fattah M.** Major birth defects among infants with Down syndrome in Alexandria, Egypt (1995-2000): trends and risk factors. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2001;7(3):441-451.
- **Montoya JC, Soto J, Satizábal JM, Sánchez A, García F.** Genomic study of the critical region of chromosome 21 associated to Down syndrome. *Colomb Med* 2011;42: 26-38.
- **Morichon-Delvallez N.** Cytogénétique prénatale. EMC gynécologie/Obstétrique 2006;5- 031-A-15.

O

- **Ojeda BME, Moreno SR.** High prevalence of Down syndrome in the Rancagua Hospital in central Chile. *Rev Med Chile* 2005; 133:935-242.

P

- **Penrose L.** The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet* 1933;27: 219-24.
- **Pilcher ES.** Dental care for the patient with Down's syndrome. *Down Syndrome Res Pract* 1998; 5:111-116.
- **Pinkel D, Seagraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, et al.** High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to micro- arrays. *Nat Genet* 1998;20(2):207-11.

R

- **Ratbi I, Ouldim K, Cherkaoui Deqaqi S, Natiq A, Sefiani A.** Double trisomie en mosaïque 47, XY, +21/48, XXY, +21. A propos d'un cas et revue de la littérature. *Médecine du Maghreb* Sep 2006;139:51-53.
- **Read A et Donnai D.** Génétique médicale: De la biologie à la pratique clinique. Bruxelles : Ed. De Boeck, 2008;488p.
- **Roberts DF, Roberts MJ, Johnston AW.** Genetic epidemiology of Down's syndrome in Shetland. *Hum Genet* 1991;87:57-60.
- **Roizen NJ and Patterson D.** Down's syndrome. *Lancet* 2003;361(9365):1281–1289.

Références bibliographiques

- **Romana SP, Gosset P, Elghezal H, Le Lorc'h M, Ozilou C, Lapierre JM, Sanlaville D, et al.**, Apport de la cytogénétique moléculaire au diagnostic pré et postnatal des anomalies chromosomiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30 (suppl 1) :75-79.
- **Ronan A, Fagan K, Christie L, Conroy J, Nowak NJ, Turner G.** Familial 4.3Mb duplication of 21q22 sheds new light on the Down syndrome critical region. *J Med Genet* 2007; 44:448-51.
- **Rondal JA.** La réhabilitation des personnes porteuses d'une trisomie 21. Suivi médical, neuropsychologie, pharmacothérapie et thérapie génétique. Paris : Ed. l'harmattan, 2013 ISBN :978-2-343-01334-3.
- **Rondal JA.** La trisomie 21, Perspective historique sur son diagnostic et sa compréhension. Belgique : Ed. Mardaga, 2010.
- **Roubertoux PL and Kerdelhué B.** Trisomy 21: from chromosomes to mental retardation. *Behav Genet* 2006;36(3):346-54.

S

- **Shojai R, Boubli L, D'ercole C.** Les fondements du pronostic en médecine prénatale: exemple de la trisomie 21. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:514-519.
- **Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaïdes KH.** A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231-7.

T

- **Thompson MW, McInnes RR, Willard H.** Génétique médicale, médecine-sciences. Paris: Flammarion, 1995.
- **Tjio JH et Levan A.** The chromosome number of man. *Hereditas* 1956;42:1-6.
- **Tournaire M.** Le bonheur d'être mère, la grossesse après 35 ans. Ed. Odile Jacob 2005;297p.
 - ISBN:2-7381-0811-3.

Références bibliographiques

- **Traore M, Toure A, Keita MM, Traore MS.** Etude cytogénétique chez 13 enfants pré- sentant une polymalformation à Bamako. *Médecine d'Afrique Noire* 1997;44(10):514- 516.
- **Trask BJ.** Human cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting. *Nat Rev Genet* 2002;3:769-78.
- **Trinder P.** Enzymatic method of glucose estimation. *Ann Clin Biochem* 1969;6:24-33.
- **Turleau C, Vekemans M.** Nouvelles données en génétique chromosomique. *Med /Sci* 2005; 21:940-6.
- **Turleau C, Vekemans M.** Trisomie 21:50 ans entre médecine et science. *Med/Sci* 2010;26 : 267-72.

U

- **Unachak K, Tanpaiboon P, Yupada Pongprot Y, et al.** Thyroid functions in children with Down's syndrome. *J Med Assoc Thai* 2008;91:56-61.

V

- **Van Buggenhout G, Melotte C, Dutta B, Froyen G, Van Hummelen P, Marynen et al.** Mild Wolf-Hirschhorn syndrome: micro-array CGH analysis of atypical 4p16.3 dele- tions enables refinement of the genotype- phenotype map. *J Med Genet* 2004;41(9):691- 8.
- **Van Wouwe JP, Siderius EJ, Borstlap R, et al.** Optimal medical care for children with Down syndrome and their parents. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001;145:1617-21.
- **Vekemans M.** Âge maternel et autres facteurs de risque de la trisomie 21. *Ann Biol Clin* 2003;61:497-8.
- **Veltman JA, Schoenmakers EF, Eussen BH, Janssen I, Merx G, van Cleef B, et al.** High-throughput analysis of subtelomeric chromosome rearrangements by use of array- based comparative genomic hybridization. *Am J Hum Genet* 2002;70(5):1269-76.
- **Venter PA, Christianson AL, Hutamo CM, Makhura MP and Gericke GS.** Congenital anomalies in rural black South African neonates a silent epidemic. *South Afric Med J* 1995 ; 85:15-20.

Références bibliographiques

- **Verloes A.** Problèmes posés par les maladies génétiques. 3ème partie à propos d'une maladie chromosomique : la trisomie 21. *Rev Prat* 2004;54:1363-1369.
- **Vicari S.** Motor development and neuropsychological patterns in persons with Down syndrome. *Behav Genet* 2006;36(3):355-64.
- **Vlaeminck-Guillem V.** Structure et physiologie thyroïdiennes. EMC Endocrinologie- Nutrition 2003,10-002-B-10.
- **Vundinti BR and Ghosh K.** Incidence of Down syndrome: hypotheses and reality. *Indian J Hum Genet* 2011;17:117-119.

W

- **Waldeyer W.** Über Karyokinese und ihre Beziehung zu den Befruchtungsvorgängen. *Arch Mikr Anat* 1888;32:1-122.
- **Wang YF, Lin L, Chen ZY.** Cytogenetic study of Down syndrome cases in southern Hainan Province and report of a rare case of abnormal karyotype. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2010;30:2592-2595.
- **Warburton D.** Biological aging and the etiology of aneuploidy. *Cytogenet Genome Res* 2005; 111:266-72.
- **Warburton D.** De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Genet* 1991;49:995-1013.
- **Ward BE, Gersen SL, Carelli MP, et al.** Rapid prenatal diagnosis of chromosomal aneuploidies by fluorescence *in situ* hybridization: clinical experience with 4500 specimens. *Am J Hum Genet* 1993; 52:854-6.
- **Warren AC, Chakravarti A, Wong C, et al.** Evidence for reduced recombination on the non-disjoined chromosomes 21 in Down syndrome. *Science* 1987;237:652-4.
- **Weijerman ME, Peter de Winter J.** Clinical practice, the care of children with Down syndrome. *European Journal of Pediatrics* 2010;169:1445-1452.
- **Weijerman ME, van Furth AM, Mooren MD, et al.** Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the

Références bibliographiques

neonate with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2010. doi:10.1007/s00431-010-1200-0.

- **Weingertner AS, Trieu NT, Kohler M, Viville B, Levy G, Montaya Y, Kutnahorsky R, et al.** Dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre : à propos de cinq ans d'expérience prospective multicentrique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction* 2010;39:353-361.
- **Weir DM.** Elecsys 2010 Operators Manual. Ed. Roche Diagnostics, 2005.
- **Wolstenholme J, Angell RR.** Maternal age and trisomy- a unifying mechanism of formation. *Chromosoma* 2000;109:435-8.
- **World Health Organization.** Obesity, preventing and managing the global epidemie: report of WHO consultation on obesity. Geneva: WHO, 1998.
- **Wouters J, Weijerman ME, van Furth AM, et al.** Prospective HLA, EMA, and TGA tes- ting celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatrics* 2009;154:239-42.

Y

- **Yang Q, Sherman SL, Hassold TJ, et al.** Risk factors for trisomy 21: maternal cigarette smoking and oral contraceptive use in a population-based case-control study. *Genet Med* 1999;1:80-8.

Z

- **Zaoui S, Emonte B.** Fréquence et structure des mariages consanguins dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). *Cahier d'études et de recherches francophones/santé* Juillet- Sept 2002;12(3):289-95.