

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Syndrome de Down : enquête épidémiologique et cytogénétique dans le Nord-Est Algérien

Présenté par : KEIDIA Abdelhalim
ZERMANE Younes

Le 11/10/2020

Jury d'évaluation :

Président : REZGOUNE Mohamed LARBI (MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : BECHKRI Sakina (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur : CHELLAT Djalila (MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2019 - 2020

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

Syndrome de Down : enquête épidémiologique et cytogénétique dans le Nord-Est Algérien

Présenté par : KEIDIA Abdelhalim
ZERMANE Younes

Le 11/10/2020

Jury d'évaluation :

Président : REZGOUNE Mohamed LARBI (MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : BECHKRI Sakina (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur : CHELLAT Djalila (MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2019 – 2020

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à

Mon père Keidia Lahcen, Grace à toi j'ai pu aller à l'école. En guise de reconnaissance, trouve ici mon amour filial. Ma réussite est la tienne ! Qu'Allah t'accorde longue vie dans la santé !

Ma mère Benhabria Assia Par les inestimables sacrifices que tu as consentis pour moi, tu as tant souhaité que je parviennne à ce but.

Je te serai reconnaissant toute ma vie, qu'Allah t'accorde longue vie dans la santé !

Mes sœurs Sarra et Amina et mon petit frère Younes, Sans vous ma vie ne serait que simple. Je voudrais vous exprimer à travers ces quelques lignes tout l'amour et toute l'affection que j'ai pour vous. Je vous aime mes sœurs et mon petit frère !

Membres de la famille Keidia et Benhabria: Merci d'avoir savouré avec moi les victoires et de m'avoir réconforté dans les moments difficiles. Votre soutien indéfectible, votre générosité et votre indulgence m'ont été très précieux, et signifient bien plus pour moi que je ne saurai jamais l'exprimer!

Mes meilleurs amis(es): Benzide Mohamed, Neggache Fatah, Guebli Chakib, KracheabdElHadji, Guassoume Oussama, Rjaïma Fatima et Toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin, Les mots ne suffisent pas pour vous exprimer toute ma reconnaissance. Vous êtes pour moi des personnes très chères sur qui je peux toujours compter. En témoignage de l'amitié qui nous unie et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble je vous dédie ce travail.

***KEIDIA ABD-EL HALIM ***

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma gratitude à mon encadreur de ce mémoire, madame BECHKRI ; S, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je désire aussi remercier les professeurs des filières génétiques qui m'ont fourni les outils nécessaires à la réussite de mes études universitaires.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers les amis et ma famille qui m'ont apporté leur support mental et intellectuel tout au long de ma démarche.

Un grand merci à l'équipe du CHU Annaba et tous les biologistes qui travaillent dur, pour leurs conseils concernant la base de données, ils ont grandement facilité mon travail.

Enfin, je tiens à témoigner toute ma gratitude à ma sœur, ma mère et mes amis pour leur confiance et leur support inestimable.

***ZERMANEYOUNES ***

Remerciements

En tout premier lieu, nous remercions Allah, tout puissant, de nous avoir donnés la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés

Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à :

Docteure BECHKRI, Sakina , enseignante à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Constantine 1 et Chef de Département de l'Evaluation des Projets de Recherche à l'Agence Thématique de Recherche en Biotechnologies et Sciences Agroalimentaires (ATRBSA). Constantine

Docteure DJEBIEN, Sofiane : Médecin chef du laboratoire de Cytogénétique. CHU Annaba

Pour leurs orientations, aide et conseils

Nous adressons nos sincères remerciements à toute l'équipe du laboratoire de cytogénétique CHU Annaba , Médecins et biologistes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté de répondre à nos questions durant

Nous remercions nos très chers parents qui ont toujours été là pour nous « Vous avez tout sacrifié pour vos enfants n'épargnant ni santé ni efforts. Vous nous avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Nous sommes redevables d'une éducation dont nous sommes fiers ».

Nous remercions nos frères pour leurs encouragements.

Enfin, nous remercions tous nos Ami(e)s que nous aimons tant, Pour leur sincère amitié et confiance, et à qui nous adressons notre reconnaissance et notre attachement.

A tous ces intervenants, nous présentons nos remerciements, notre respect et notre gratitude.

Liste des Figures

Figure 1 : Chromosome métaphasique (chromosome 1 obtenu au laboratoire de cytogénétique CHU Annaba en 2020 avec les méthodes du caryotype standard et l'observation par microscope optique Gx1000) ...3	3
Figure 2 : Subdivision d'un chromosome 21 en bandes et sous bandes (bandes R)3	3
Figure 3 : Présentation schématique des différents types de chromosomes humains4	4
Figure 4 : mécanismes de formation des triploïdies (Ben Hamouda, <i>et al.</i> , 2010)7	7
Figure 5: Représentation schématique de la non disjonction pendant la méiose10	10
Figure 6 : Ségrégation anormale du 21 lors des premiers clivages du zygote. (Lejeune, sd).....11	11
Figure 7 : Représentation schématique du mécanisme de formation d'une inversion péricentrique (Sanlaville , <i>et al.</i> , 2011).....12	12
Figure 8 : Représentation schématique de mécanisme de formation d'une inversion paracentrique (Sanlaville , <i>et al.</i> , 2011).13	13
Figure 9 : Représentation schématique d'insertions inversées (Sanlaville , <i>et al.</i> , 2011)13	13
Figure 10 : Représentation schématique d'une translocation Robertsonienne impliquant les chromosomes 13 et 14 (Sanlaville , <i>et al.</i> , 2011).....15	15
Figure 11 : Représentation schématique d'une translocation réciproque impliquant les chromosomes 6 et 8 (Sanlaville , <i>et al.</i> , 2011)16	16
Figure 12 : Représentation schématique d'une délétion terminale16	16
Figure 13 : Représentation schématique d'un chromosome en anneau.....17	17
Figure 14 : Représentation schématique de Mécanisme de formation d'une duplication d'une (gauche) duplication en tandem (droite) duplication en miroir18	18
Figure 15 : Représentation schématique de Mécanisme de formation18	18
Figure 16 : Aspects des petits marqueurs chromosomiques surnuméraire (MCS):inversion duplication chromosomique (invdup), chromosome minute (min) ou chromosome en anneau (r) (Samri, <i>et al.</i> , 2013).....19	19
Figure 17 :Représentation schématique de formation d'un chromosome dicentrique (Sanlaville , <i>et al.</i> , 2011).....20	20
Figure 18 : observation microscopique du de site fragile exemple de chromosome X (Luo, 2016)21	21
Figure 19 : Représentation schématique de disomie uniparentale (Dupont, sd)21	21
Figure 20 : Représentation des variations de taille chez les chromosomes 1, 9,16 et Y (Dupont, 2008)22	22
Figure 21 photo représentatif les Phénotype Craniofacial, des mains et des pieds de la trisomie 21 (Huret, <i>et al.</i> , 2006).....27	27
Figure 22 : Probabilité de la trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge maternel (Jean <i>et al.</i> , 2004)32	32
Figure 23 : (A) Méiose normale. (B, C, D) Différents mécanismes de formation des aneuploïdies lors de la méiose (Turleau et Vekemans, 2010).37	37
Figure 24 : Cartographie du chromosome (BELMOKHTAR , 2014).....40	40
Figure 25 : Hsa2. régions de souris orthologues et modèles de souris de SD (Lana-Elola, <i>et al.</i> , 2011).....41	41
Figure 26 : Cartographie moléculaire de 24 caractéristiques du syndrome de Down sur le chromosome 21 (Delabar, <i>et al.</i> , 1993)43	43
Figure 27 : La carte présente des régions du chromosome 21 humain associées aux différents symptômes composant le syndrome de Down (Korenberg <i>et al.</i> 1994).44	44
Figure 28 : Analyse haute résolution du sujet Dup21WB. (Korbel, <i>et al.</i> , 2009).45	45

Figure 29 : Choix éclairé de la femme enceinte d'après le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) (Aboudafir, 2018)	50
Figure 30: Wilayas d'origines des patients atteints de SD	55
Figure 31 : Répartition de la population étudiée selon la wilaya d'origine	56
Figure 32 : Répartition de la population étudiée selon le sexe	56
Figure 33 : Répartition de la population étudiée selon le sexe dans chaque wilaya	57
Figure 34 : Répartition de la population étudiée selon l'âge maternel	58
Figure 35 : Répartition de la population étudiée selon l'âge maternel	58
Figure 36 : Prédisposition génétique dans la population étudiée	59
Figure 37 : fréquences des caryotypes chez les enfants Trisomique	62
Figure 38 : la distribution des moments que les femmes ont connu que leurs enfants est trisomique	63
Figure 39 : pourcentage des enfants T21 confirmé ou non par un caryotype	63
Figure 40 ; Distribution de l'âge maternel d'enfants trisomiques 21 (BELMOKHTAR, 2015).	65
Figure 41 :Milieu de culture RPMI-1640	86
Figure 42 : Materiele etuliser en culture celuulair.....	88
Figure 43 : photo représentatif des culture celulaire après 72 d'icubation	88
Figure 44 : photo représentatif les étapes de fixation.....	89
Figure 45 photo représentatif l'etape d'éthalment.....	90
Figure 46 : photp représentatif l'etape de coloration les chromosomrs par le Giemsa	90
Figure 47 : photo représentatif à Gauche une observation microscopique d'une mitose à droit un caryotype humain	91
Figure 48 : la hotte de laboratoire de service de cytogénétique CHU Annaba	91

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Classification des chromosomes en fonction de la taille et de la position du centromère (De Robertis, <i>et al.</i> , 1983)	5
Tableau 2 : Anomalies chromosomiques viables et leurs formules chromosomiques (Huret , <i>et al.</i> , 2000)...	9
Tableau 3 : Prévalence des cas de trisomie 21 dépistés dans différents pays Européens (1990-2009) (Loane <i>et al.</i> , 2013)	28
Tableau 4 : Prévalence des cas de trisomie 21 dépistés dans différents pays asiatiques (Al-Biltagi, 2015)...	29
Tableau 5 : Prévalence des cas de trisomie 21 dépistés dans différents pays Arabes	31
Tableau 6 : Variations du risque d’avoir un enfant porteur de la T21 selon l’âge maternel (PANISSIE, 2014).....	32
Tableau 7 : Risque estimé de récurrence de la trisomie 21 en fonction de l’âge maternel (Rouison, 2011)..	33
Tableau 8 : nombres et pourcentage de filles et de garçons atteints de trisomie 21 dans la population étudiée	57
Tableau 9 : comparaison l’âge maternelle entre population consanguine et la population général	60
Tableau 10 : comparaison l’âge maternelle entre les meres a un antécédent familiale et les meres de population générale	61
Tableau 11 : distributions des caryotypes chez les enfants Trisomique	62
Tableau 12 : comparaissent le sexe ratio de notre étude et autre étude.....	64
Tableau 13 : comparaisons entre l’âge moyen de notre étude et d’outre étude en Afrique	65
Tableau 14 : Fréquences et distributions des caryotypes chez les enfants pour suspicion de syndrome de Down (Demirhan, <i>et al.</i> , 2015).....	66
Tableau 15 : Comparaison les résultats du caryotype de notre étude et l’étude de Demirhan, <i>et al.</i>	67

Liste des Abréviations

AFP : alpha-fœtoprotéine

cfDNA : ADN fœtal circulant

CHUC : Centre Hôpitalo-Universitaire de Constantine

DM : Double minute

DPNI : Dépistage Prénatal Non Invasif

DSCR : Down Syndrome Critical Region

DUP : Disomie Uniparentale

FISH : Hybridation fluorescente in situ

hCG : Hormone Chorionique Gonadotrope

HSA21 : *Homo sapiens* 21

HSR : *Homogeneously staining*

IC : Index Centromérique

Mb : Méga base

MCS : Chromosome marqueurs surnuméraires

miRNA : Micro-ARN

PHA : Phytohémaglutine

SD : Syndrome de Down

snoRNA : Small nucleolar RNA

snRNA : Small nuclear RNA

SVF : Sérum de Veau fœtal

T21 : Trisomie 21

uE3 : Estriol non conjugué

Sommaire

DEDICACES

REMERCIEMENTS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

SOMMAIRE

INTRODUCTION..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

PARTIE 1: SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE..... 1

**CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LES CHROMOSOMES ET LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES..... ERROR!
BOOKMARK NOT DEFINED.**

I. NOTION DE CHROMOSOME 2

II. NOMBRE DE CHROMOSOMES 2

III. STRUCTURE DU CHROMOSOME..... 2

IV. CLASSIFICATION DES CHROMOSOMES..... 3

IV.1. L'INDEX CENTROMERIQUE (IC)4

IV.2. TAILLE ET POSITION DU CENTROMERE5

V. LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES..... 5

V.1. ANOMALIES DE NOMBRE6

V.1.1. Anomalies du nombre de lots chromosomiques (euploïdie aberrante ou polyploïde)..... 7

V.1.2. Anomalies du nombre de chromosomes au niveau d'une seule paire de chromosomes (L'aneuploïdie) 8

V.2. ANOMALIES DE STRUCTURE OU REMANIEMENTS CHROMOSOMIQUES 11

- Inversions11

- Insertions13

- Translocations14

V.2.2. Remaniements déséquilibrés 16

- Délétions16

- Chromosomes en anneaux17

- Duplications17

- Isochromosomes18

V.2.3. Anomalies particulières 19

- Chromosomes marqueurs surnuméraires19

- Fragments Minus ; HSR19

- Dicentrique/ Pseudodicentrique20

- Sites fragiles20

- Disomie uniparentale (DUP).....21

VI. LE POLYMORPHISME CHROMOSOMIQUE 22

CHAPITRE 2 : TRISOMIE 21..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

I. PRESENTATION..... 23

II. HISTORIQUE	23
II.1. L'HISTOIRE DE LA NOTION DE PHENOTYPE	23
II.2. L'HISTOIRE DE LA NOTION DE GENOTYPE	24
III. PHENOTYPES DE LA TRISOMIE 21	25
IV. PRONOSTIC (ESPERANCE DE VIE).....	27
V. EPIDEMIOLOGIE.....	27
V.1. EN EUROPE	27
V.2. EN ASIE.....	28
V.3. EN AMERIQUE.....	29
V.4. EN AFRIQUE.....	30
VI. FACTEURS DE RISQUE	31
VI.1. AGE MATERNEL	31
VI.2. RECURRENCE DE LA TRISOMIE	32
VI.3. ANTECEDENTS FAMILIAUX	33
VI.4. CONSANGUINITE.....	33
VI.5. ENVIRONNEMENT	33
- Les irradiations.....	34
- La prise des contraceptifs oraux	34
VII. ETIOLOGIE.....	34
VIII. TYPES DE TRISOMIES.....	35
VII.1. TRISOMIE 21 LIBRE ET HOMOGENE.....	35
VII.2. TRISOMIE 21 EN MOSAÏQUE.....	37
VII.3. Trisomie 21 par translocation	37
VII.3.1. TRANSLOCATION ROBERTSONIENNE.....	38
VII.3.2. Translocation réciproque	38
VII.4. TRISOMIE 21 PARTIELLE	38
VII.5. TRISOMIE 21 ASSOCIEE A D'AUTRES ANOMALIES GENETIQUES	39
VII.6. BASES MOLECULAIRES DE LA TRISOMIE 21	39
VII.6.1. Chromosome 21	39
VII.6.2. Les corrélations génotype-phénotypes	42
CHAPITRE 3 : DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC PRENATAL DE LA TRISOMIE 21	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
I. DEPISTAGE PRENATAL DE LA TRISOMIE 21	48
II. METHODES DE DEPISTAGE ANTENATAL ACTUELLES.....	48
II.1. Imagerie fœtale	48
II.2. Clarté nucale.....	48
II.3. Dosage des marqueurs sériques.....	48
II.4. Programmes de dépistage anténatal	48
II.5. Test de dépistage prénatal non invasif (DPNI)	49
III. DIAGNOSTIC PRENATAL DE LA TRISOMIE 21.....	49
III.1. Caryotype fœtal.....	49
III.2. Hybridation fluorescente in situ (FISH) dans les noyaux en interphase	49
III.3. PCR quantitative fluorescente (QF-PCR)	49
IV. CONSEIL GENETIQUE.....	50
PARTIE 2 : METHODOLOGIE	51

I. OBJECTIFS DU TRAVAIL	51
II. PRESENTATION	51
III. CRITERES DE SELECTION	51
III.1. CRITERES D'INCLUSION	51
III.2. CRITERES D'EXCLUSION	51
IV. METHODOLOGIE	51
<i>IV.2. Caryotype standard sur sang total</i>	<i>52</i>
<i>IV.9. Analyse statistique</i>	<i>54</i>
CHAPITRE 2 : RESULTATS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
I. POPULATION CIBLE	55
II. REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON LES REGIONS	55
III. REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON LE SEXE	56
IV. REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON LES FACTEURS DE RISQUE	57
IV.1. EFFET DE L'AGE MATERNEL	57
IV.2. PREDISPOSITIONS GENETIQUES A LA TRISOMIE 21 DANS LA POPULATION	58
IV.3. EFFET DE LA CONSANGUINITE	59
IV.4. EFFET D'ANTECEDENT FAMILIAL	60
V. LE CARYOTYPE	61
VI. DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC DE LA TRISOMIE 21	62
DISCUSSION GENERALE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
CONCLUSION	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
ABSTRACT	73
BIBLIOGRAPHIE	74
ANNEXE 1 : GLOSSAIRE	81
ANNEXE 2 : TECHNIQUES DU CARYOTYPE SUR SANG TOTAL	86
ANNEXE3 : RISQUE DE TRISOMIE 21 PAR ANNEE D'AGE MATERNEL	92
ANNEXE 4 : VUE GLOBALE ET DETAILLEE DU CHROMOSOME 21 : CONTIGS ET GENES [ENSEMBLE] (ABOUDAFIR, 2018)	93
ANNEXE 05 : EXEMPLE DES CARYOTYPES OBTENUE EN SERVICE DE CYTOGENETIQUE CHU ANNABA (MARS 2020)	99

INTRODUCTION

Introduction

La trisomie 21, également appelé syndrome de Down, est la malformation congénitale la plus fréquente au monde et la première cause de retard mentale chez les enfants (Kohut, *et al.*, 2013; Denis, 2017). Elle fut décrite pour la première fois au milieu du 19^{ème} siècle (1959), grâce aux travaux menés par Jérôme Lejeune, Marthe Gautier et à Raymond Turpin (Lejeune, *et al.*, 1959; Mégarbane, 2009). Elle est définie par la présence d'un chromosome supplémentaire sur la 21^{ème} paire de chromosomes.

Les personnes atteintes de trisomie 21 ont certaines caractéristiques physiques communes et chez la plupart, il existe une déficience intellectuelle et un retard au développement psychomoteur (Landry, 1997). Le syndrome de Down est abondamment étudié et connaît une certaine stabilité en terme de prévalence dans les pays développés vus les moyens de dépistage et de diagnostic avec les possibilités d'arrêt médical des grossesses (Egan *et al.*, 2004 ; Collins *et al.*, 2008) .

Pour les pays en voie de développement et surtout l'Algérie, cette maladie est loin d'être rare. Selon Latreche (2008), la prévalence de la trisomie 21 à Constantine était de 1,40/1000 naissances.

En Algérie, il n'existe pas des données épidémiologiques concernant cette affection en dehors des données hospitalières ou celles rapportées par certaines associations. Ceci est probablement en rapport avec l'indisponibilité de connaissances ou de compétences dans la génétique clinique et chromosomique.

Dans ce contexte, nous avons mené cette étude sur 100 patients du Nord Est Algérien atteints de trisomie 21 et dont le diagnostic est confirmé par un caryotype. Ces patients sont accueillis au sein de l'hôpital Ibn Rochd (CHU Annaba).

Le présent travail vise à étudier les facteurs liés à la survenue de la trisomie 21 tels que l'âge maternel, la consanguinité et les antécédents familiaux en se basant sur une étude prospective d'un côté et d'explorer les caryotypes des trisomiques 21 *via* une enquête cytogénétique.

Le mémoire est structuré en deux grandes parties :

- Une revue bibliographique riche avec trois chapitres mettant en relief les principales notions clés du thème, tout en actualisant les données de la littérature
- La démarche méthodologique, les résultats, leur discussion et les perspectives.

Il est important de noter qu'une bonne partie envisagée dans la section pratique a été entravée à cause de l'épisode Covid-19, et que nous ne présentons, de ce fait, que ce que nous avons pu réaliser

PARTIE 1:

SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE



I. Notion de chromosome

Le terme chromosome a été proposé en 1888 par l'allemand Waldeyer ; il signifie des éléments colorés caractéristiques du noyau au moment de la division cellulaire. (Scheuerlein, *et al.*, 2017). Le chromosome a une structure en forme de bâtonnet situé à l'intérieur du noyau de chaque cellule constituant le support physique de l'hérédité et de l'organisation de la vie cellulaire. Il est constitué d'ADN associé à des protéines formant la chromatine. Ils ne sont visibles qu'au moment où les cellules se divisent, sont en nombre constant (et pair) dans toutes les cellules d'un même individu et chez tous les individus de la même espèce (Huret , *et al.*, 2000; Belmokhtar, 2014)

II. Nombre de chromosomes

Le nombre de chromosomes dans le noyau des cellules humaines normales est égal à 46 ; ces chromosomes existent par paires ; chaque paire est constituée de deux chromosomes appelés chromosomes homologues, l'un d'origine maternelle et l'autre d'origine paternelle. Chez l'être humain normal du sexe féminin, dans chaque cellule, il y a 22 paires de chromosomes autosomes et une paire de chromosomes gonosomes (sexuels) appelés X et X. Chez l'être humain normal du sexe masculin, dans chaque cellule, il y a 22 paires de chromosomes autosomes et une paire de chromosomes gonosomes (sexuels) appelés X et Y. L'ensemble des chromosomes provenant d'un des deux parents forme un lot appelé un haploïde (N) ; ce sont les chromosomes qui se trouvaient dans les gamètes (23 chromosomes dans l'ovule et 23 chromosomes dans le spermatozoïde) avant la fécondation. Après la fécondation, le zygote contient l'haploïde de l'ovule et l'haploïde du spermatozoïde, donc il est diploïde ou ($2N = 23 \times 2$) c'est-à-dire, il possède 46 chromosome répartis en 23 paires ; c'est la diploïdie (2N) (Tjio, *et al.*, 1956).

III. Structure du chromosome

Le chromosome métaphasique est constitué de deux chromatides, chaque chromatide représentant une des deux molécules d'ADN identiques issues de la réplication en phase S. Ces deux chromatides sont étroitement associées au niveau du centromère, région qui contient le kinétochore, centre d'organisation des microtubules responsables de la fixation des chromosomes au fuseau mitotique lors de la mitose (Dupont, 2008). La position du centromère permet de distinguer un bras court ou proximal (bras p) et un bras long ou distal (bras q) (De Robertis, *et al.*, 1983; Lynn, *et al.*, 2004). Chaque bras se termine par un télomère, séquence ADN répétitive hautement conservée qui empêche les fusions avec

d'autres chromosomes. Ces séquences jouent également un rôle dans l'attachement des télomères à l'enveloppe nucléaire, en particulier lors de la méiose (**Figure 1**) (Huret , *et al.*, 2000). 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, Donc pour la précision d'une zone sur un chromosome, on utilise le numéro du chromosome, bras court ou bras long, région, bande, sous bande (**Figure 2**) Exemple : 21q22.3 : bras long du ch.21 région2, bande 2, sous bande 3 (Huret , *et al.*, 2000).

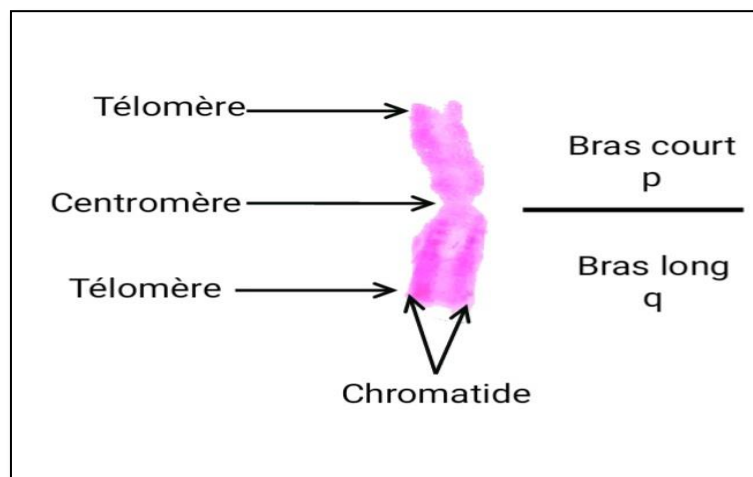


Figure 1 : Chromosome métaphasique (chromosome 1 obtenu au laboratoire de cytogénétique CHU Annaba en 2020 avec les méthodes du caryotype standard et l'observation pare microscope optique Gx1000)

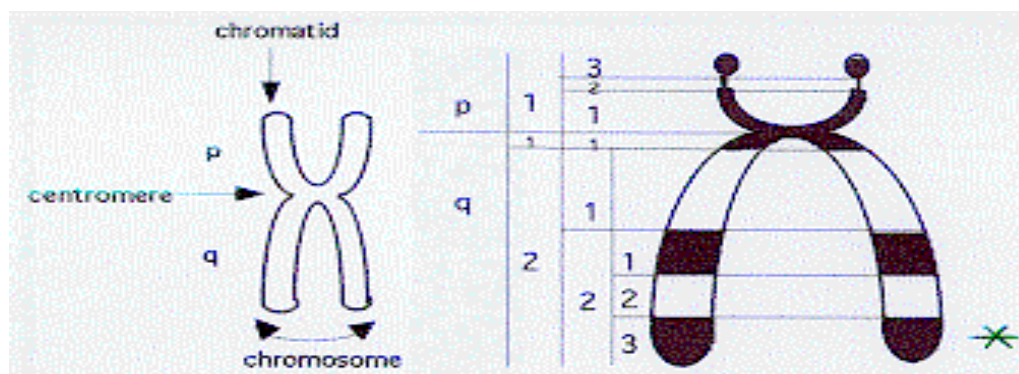


Figure 2 : Subdivision d'un chromosome 21 en bandes et sous bandes (bandes R) (Huret *et al.*, 2000).

IV. Classification des chromosomes

Plusieurs critères permettent de reconnaître et de classer les chromosomes :

IV.1. L'index centromérique (IC)

L'index centromérique représente le rapport entre la taille du bras court et la taille totale du chromosome ($p/p+q$). On reconnaît trois groupes morphologiques de chromosomes (Figure 3).

- **Chromosomes métacentriques** : le centromère est en position centrale (position médiane), ce qui lui donne des bras de longueurs à peu près égales ($IC = 1/2$). Exemples : chromosomes 1, 2, 3, 19, 20, X (Lynn, *et al.*, 2004; Dupont, 2008; Nassiri, 2014).
- **Chromosomes sub-métacentriques** : le centromère est presque en position centrale ; les chromatides de ce chromosome présentent des bras de longueur inégale : un petit bras "p" et un long bras "q" ($0 < IC < (1/2)$). Exemples : chromosomes 4, 5, 6 à 12, 16, 17, 18 (Lynn, *et al.*, 2004; Dupont, 2008; Nassiri, 2014).
- **Chromosomes acrocentriques** : le centromère est plus proche de l'un des deux extrémités (les télomères), le bras court est très court. L'index centromérique est proche de 0 ($IC \approx 0$). La particularité essentielle de ce groupe de chromosomes est qu'ils hébergent les mêmes gènes sur leur bras courts, qui ont tous une structure identique. Il s'agit des gènes responsables de la synthèse des ARN ribosomiques, présents à plusieurs centaines d'exemplaires dans la cellule. Exemples : chromosomes 13, 14, 15, 21, 22 et Y (Lynn, *et al.*, 2004; Dupont, 2008; Nassiri, 2014).

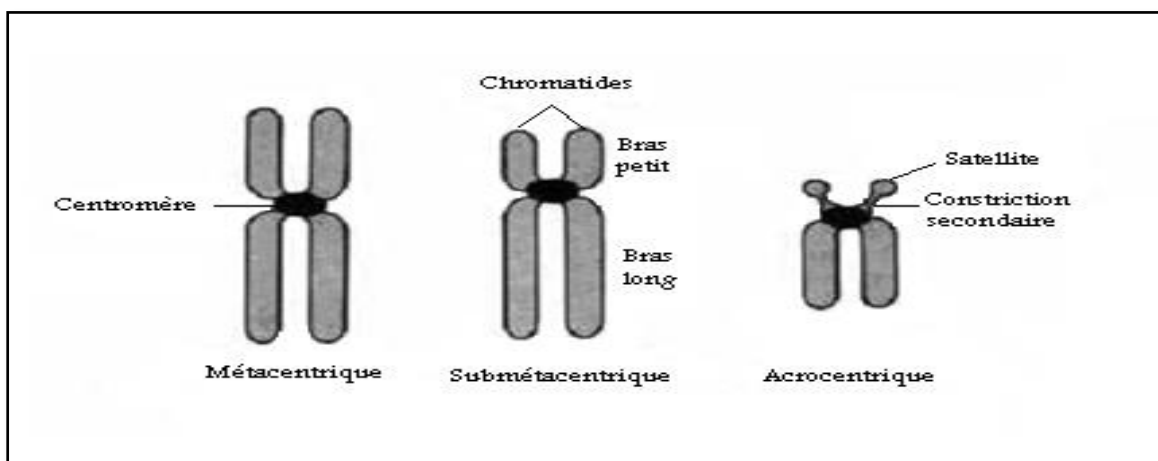


Figure 3 : Présentation schématique des différents types de chromosomes humains (De Robertis, *et al.*, 1983)

IV.2. Taille et position du centromère

Les chromosomes sont classés en fonction de la taille et de la position du centromère en 7 groupes. Chaque groupe chromosomique est nommé par une lettre alphabétique de **A** jusqu'à **G** (**tableau 1**).

Tableau 1 : Classification des chromosomes en fonction de la taille et de la position du centromère (De Robertis, *et al.*, 1983)

Groupe chromosome	Description	Les chromosomes
Le groupe A	Les grands métacentriques	1.2.3
Le groupe B	Les grands submétacentriques	4.5
Le groupe C	Les moyens submétacentriques	6.7.8.9.10.11.12 et X
Le groupe D	Les grands acrocentriques	13 .14.15
Le groupe E	Les petits submétacentriques	16.17.18
Le groupe F	Les petits métacentriques	19.20
Le groupe G	Les petits acrocentriques	21.22 et Y

V. Les anomalies chromosomiques

On appelle anomalie chromosomique tout remaniement du nombre ou de la structure des chromosomes (Huret , *et al.*, 2000; Dimassi, *et al.*, 2016). Ces remaniements peuvent s'observer de manière :

- **Constitutionnelle** : les différents organes ont la même anomalie. L'accident chromosomique existait déjà chez l'embryon ; il s'est produit avant la fécondation, dans l'un des gamètes, ou peu après, dans une des cellules du zygote.
- **Acquise** : un seul organe est touché, les autres organes sont normaux. L'accident chromosomique s'est produit au cours de la vie de l'individu ; il est acquis par rapport

au caryotype constitutionnel. Le sujet est porteur d'un processus cancéreux sur l'organe impliqué (Ils ne sont observés alors qu'au niveau des cellules tumorales).

L'anomalie chromosomique résulte d'un accident survenant soit au cours de la méiose, soit au cours d'une mitose. Ils peuvent impliquer un ou plusieurs chromosomes (Huret , *et al.*, 2000). Ils sont :

- Soit **Homogènes** : toutes les cellules de l'organisme portent la même anomalie.
- Soit **Mosaïques** : constitué de deux (ou plus de deux) populations à contenu chromosomique différent, mais provenant du même zygote.

Leurs conséquences sont variables en fonction du remaniement considéré :

- **Des remaniements chromosomiques équilibrés** : ni perte ni gain de matériel chromosomique et ne se traduit généralement pas par un phénotype anormal (Huret , *et al.*, 2000; Sanlaville , *et al.*, 2011), sauf dans le cas de pathologie où le point de cassure conduit à une modification de la structure ou de la régulation d'un gène. Dans la vie embryonnaire, cette altération engendre un retard mental. Warburton, en 1991, a estimé que la fréquence des réarrangements chromosomiques équilibrés *de novo* détectés à l'occasion d'une amniocentèse est de 1/2000 pour les translocations réciproques, 1/9000 pour les translocations robertsoniennes et 1/10 000 pour les inversions (Warburton, 1991).
- **Des anomalies chromosomiques déséquilibrées** : perte ou gain de matériel génétique, altérant le phénotype de l'individu et s'accompagnant souvent de retard mental (Huret , *et al.*, 2000).

V.1. Anomalies de nombre

Les anomalies de nombre sont des anomalies chromosomiques déséquilibrés qui affectent le nombre des chromosomes et non leur structure. Elles peuvent être homogènes (libres) ou mosaïques. Les changements du nombre de chromosomes sont de deux sortes : les changements du jeu complet de chromosomes (aboutissant à une euploïdie aberrante) et les changements d'une partie du jeu de chromosomes (conduisant à une aneuploïdie) (Huret , *et al.*, 2000; Benzacken, *et al.*, 2014).

V.1.1. Anomalies du nombre de lots chromosomiques (euploïdie aberrante ou polyploïde)

Les organismes possédant un nombre de chromosomes multiple du nombre haploïde de chromosomes sont dits euploïdes. Chez les animaux et les végétaux par exemple, lorsque l'on dit qu'ils sont diploïdes, on fait référence à une euploïdie normale ; chaque individu est constitué d'un lot haploïde maternel (n) et d'un lot haploïde paternel (n) soit $2n$. Par contre, il arrive que l'euploïdie puisse être anormale ou aberrante. Les organismes euploïdes qui possèdent un nombre supérieur ou inférieur au nombre normal de jeux de chromosomes sont des polyploïdes. Différents types de polyploïdies ont été décrits chez l'homme (Lynn, et al., 2004; Moncla, 2011).

- **Triploïdie ($3n$): 69 chromosomes (69,XXX; 69,XXY; 69,XYY)**

Présente dans 20% des fausses-couches spontanées, elles peuvent aboutir à la naissance d'enfants vivants, qui meurent cependant très rapidement. Il y a deux mécanismes de formation des Triploïdies (**Figure 4**).

- **la digynie** : non-expulsion du 2^{ème} globule polaire. (n) paternel+ ($2n$) maternel
- **la diandrie** : fécondation d'un ovocyte I par 2 spermatozoïdes normaux (**dispermie**) ou d'un ovocyte I par un spermatozoïde diploïde **diplospermie** (n) maternel+ ($2n$) paternel. La diandrie est 4 fois plus fréquente que la digynie (Huret, et al., 2000; Ben Hamouda, et al., 2010).

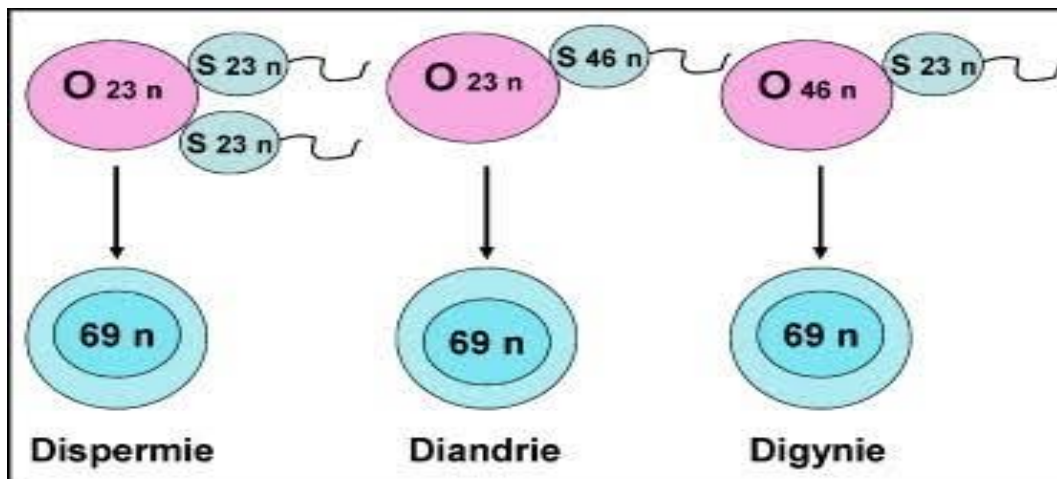


Figure 4 : mécanismes de formation des triploïdies (Ben Hamouda, et al., 2010)

- **Tétraploïdie (4n): 92 chromosomes (92, XXXX ; 92, XXYY)**

Très rares naissances vivantes décrites, rapidement fatales. Présente dans 6 % des fausses couches spontanées

Les polyploïdies homogènes sont habituellement létales, mais peuvent être viables en mosaïques. Elles surviennent en général lors de la fécondation plus rarement lors de la gamétogenèse. Ces accidents de la fécondation sont donc banals et sont estimés à 2 à 3 % des œufs fécondés (Huret , *et al.*, 2000; Ben Hamouda, *et al.*, 2010; Sanlaville , *et al.*, 2011).

V.1.2. Anomalies du nombre de chromosomes au niveau d'une seule paire de chromosomes (L'aneuploïdie)

Un aneuploïde est un organisme dont le nombre de chromosomes diffère du type normal (sauvage) par une partie du jeu de chromosomes. Généralement, le jeu de chromosomes aneuploïde diffère du type sauvage seulement par un chromosome ou par un petit nombre de chromosomes. L'aneuploïde peut comporter un nombre de chromosomes supérieur ou inférieur à celui du type sauvage.

Elles correspondent à la perte (**anomalie par défaut**) ou au gain (**anomalie par excès**) d'un chromosome. Elles résultent d'une mauvaise ségrégation des chromosomes au cours de la division cellulaire, les deux chromosomes homologues migrant tous les deux vers la même cellule fille. Après la fécondation, on obtient une cellule fille avec trois copies du même chromosome (soit 47 chromosomes) et une deuxième cellule fille avec une seule copie (soit 45 chromosomes). Ces mal ségrégations peuvent s'observer aussi bien au cours de la mitose que de l'une des deux divisions de méiose (Huret , *et al.*, 2000; Lynn, *et al.*, 2004; Benzacken, *et al.*, 2014; Dimassi, *et al.*, 2016).

- **Accident de ségrégation par la non-disjonction en méioses I et II**

Une non-disjonction en première division produit 4 gamètes déséquilibrés et une non-disjonction en deuxième division produit 2 gamètes déséquilibrés et 2 gamètes normaux. La fécondation des gamètes possédant un chromosome en excès par un gamète normal produit un zygote trisomique de nombreuses trisomies.

Une trisomie correspond à la présence d'un chromosome supplémentaire. La formule chromosomique est $2n+1$, soit 47 chromosomes. Les trisomies autosomiques homogènes sont létales in utéro à l'exception des trisomies 13, 18 et 21 (tableau 2). Les trisomies 8 et 9 n'existent pratiquement que sous forme de mosaïque (Huret , *et al.*, 2000; Dimassi, *et al.*, 2016). La fécondation des gamètes nullosomiques par un gamète normal produisent des monosomies. Il s'agit d'une perte de la totalité d'un chromosome (**2n-1**) soit 45

chromosomes. Cette anomalie est létale in utéro lorsqu'elle touche un autosome. Lorsqu'elle touche le chromosome X responsable du syndrome de Turner (**45,X0**), c'est la seule monosomie homogène viable dans l'espèce humaine (Huret , *et al.*, 2000).

Tableau 2 : Anomalies chromosomiques viables et leurs formules chromosomiques (Huret , *et al.*, 2000)

L'anomalie	Le syndrome	Formule chromosomique
- Trisomie 13	syndrome de Patau	(47,XX,+13 ; 47,XY,+13).
- Trisomie 18	syndrome d'Edwards	(47,XX,+18 ; 47 XY,+18)
- Trisomie 21	syndrome de Down	(47,XX,+21 ; 47 XY, +21).

- **La dysgonosomie** (anomalies de nombre des gonosomes X et Y) : a beaucoup moins de répercussions sur le plan phénotypique que les aneuploïdies impliquant les autosomes, et sont la plupart du temps viables (Dimassi, *et al.*, 2016; Azonbakin, *et al.*, 2018). Ceci provient du phénomène d'inactivation du chromosome X (un chromosome X actif unique dans chaque cellule somatique) et probablement du faible nombre de gènes sur le chromosome Y (Huret , *et al.*, 2000)

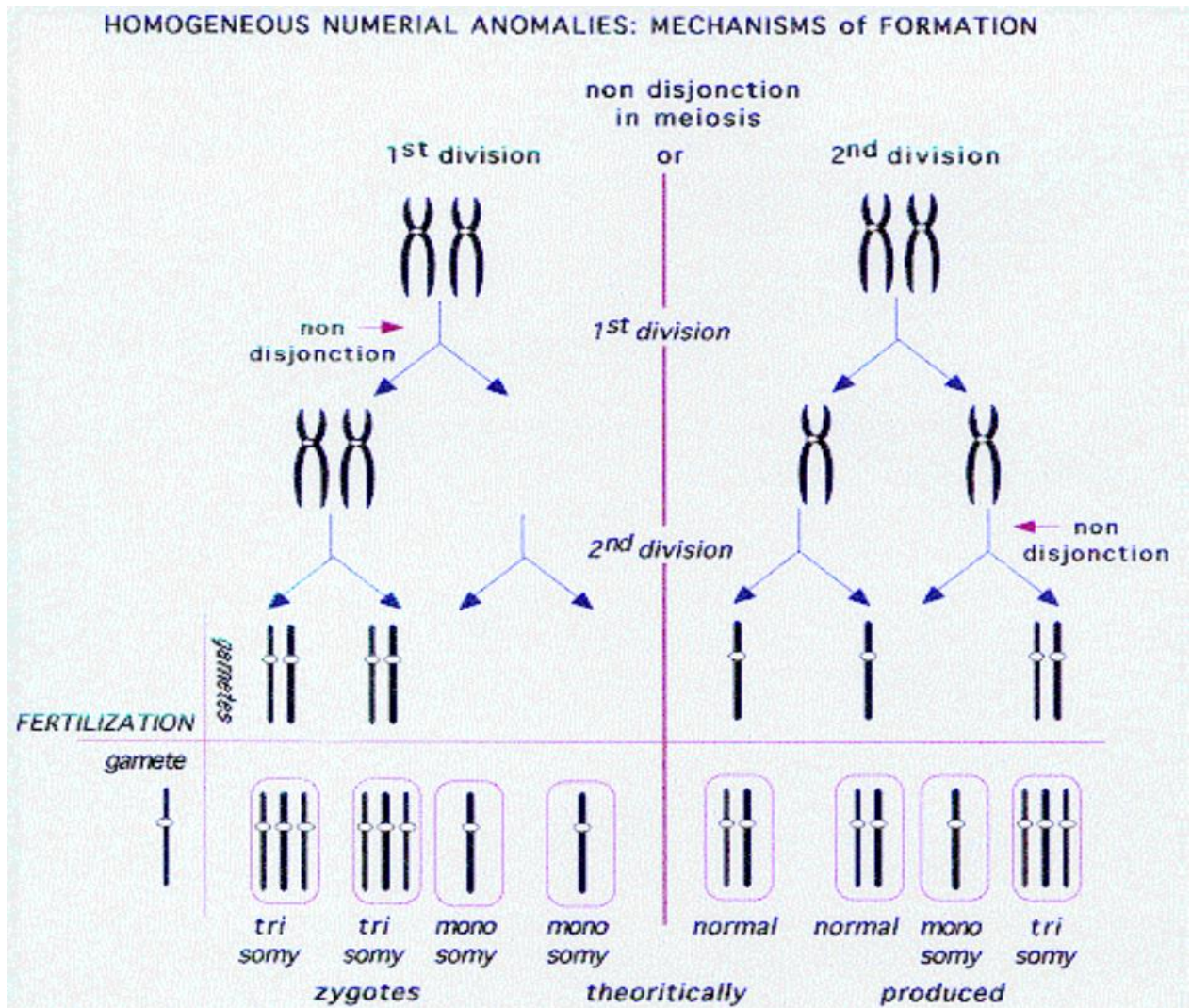


Figure 5: Représentation schématique de la non disjonction pendant la meiose (Huret , *et al.*, 2000)

- **Accident de ségrégation par la non-disjonction en mitose**

Au cours des premières divisions de l'œuf, des erreurs de ségrégation d'un chromosome vont aboutir à des mosaïques c'est à dire des œufs qui auront plusieurs populations cellulaires de formules chromosomiques différentes, normales ou anormales (Boué, 1992). La sélection naturelle va éliminer un très grand nombre de ces anomalies du nombre chromosomique et seules vont être observées celles qui vont tenir suffisamment longtemps.

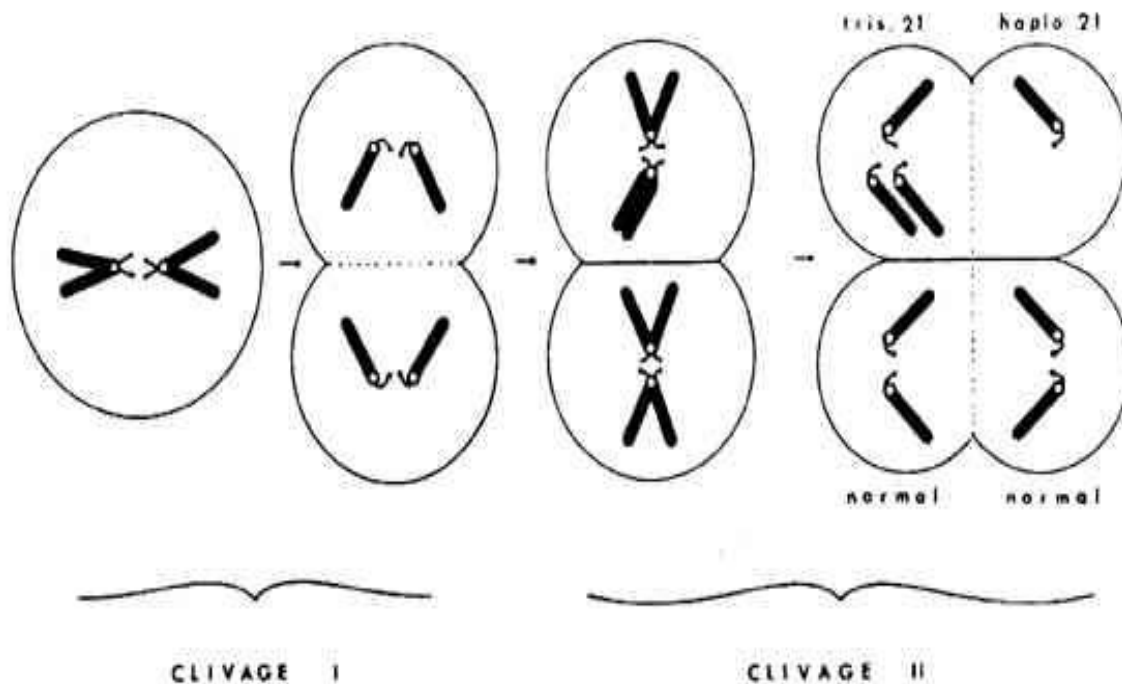


Figure 6 : Ségrégation anormale du 21 lors des premiers clivages du zygote. Cet accident aboutit à la formation d'un individu mosaïque, diplo 21/triplo 21. S'il se produit une séparation en deux embryons distincts l'accident aboutit à un monozygotisme hétérocaryote : un jumeau trisomique (21). (extraite de " Les chromosomes humains, p. 104) : (Lejeune, sd)

V.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. Elles peuvent être équilibrées ou déséquilibrées (Benzacken, *et al.*, 2014; Malan, *et al.*, 2015).

V.2.1. Remaniements équilibrés

- *Inversions*

Elles impliquent une cassure d'un chromosome en deux points avec inversion du segment intermédiaire entre ces deux points, puis elle se ressoude. Les inversions sont généralement viables et ne présentent aucune anomalie particulière au niveau phénotypique. Dans certains cas, l'une des cassures chromosomiques se trouve dans un

gène de fonction essentielle, puis ce point de rupture agit comme une mutation génique létale liée à l'inversion (Griffiths, et al., 2000). L'emplacement du centromère par rapport au segment inversé détermine deux types d'inversions (Dimassi, *et al.*, 2016) :

- **Inversion péricentrique**

Les deux cassures sur le chromosome, une de chaque côté du centromère. Recollement après inversion du fragment centromérique (Figure 7). La conséquence est la modification de l'indice centromérique du chromosome (Nassiri, 2014; Dimassi, *et al.*, 2016).

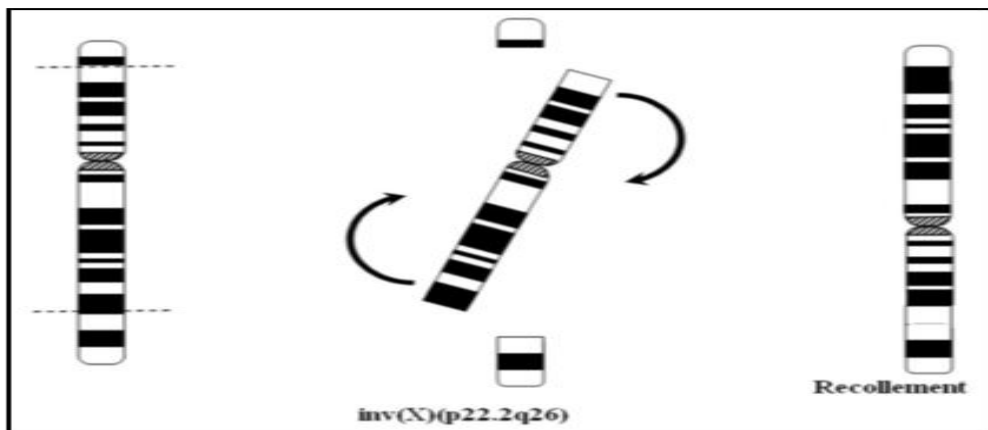


Figure 7 : Représentation schématique du mécanisme de formation d'une inversion péricentrique (Sanlaville , *et al.*, 2011)

- **Inversion paracentrique**

Une inversion est dite paracentrique lorsque les deux cassures sur le même bras chromosomique et recollement après inversion du fragment (**Figure 8**). Pas de modification de l'indice centromériques. Cette anomalie ne peut être détectée que par les techniques des bandes chromosomiques (Perrin, 2013; Dimassi, *et al.*, 2016). L'inversion paracentrique aurait une fréquence comprise entre 1/2000 et 1/3500 dans la population générale. Elle est d'origine familiale dans 90% des cas.

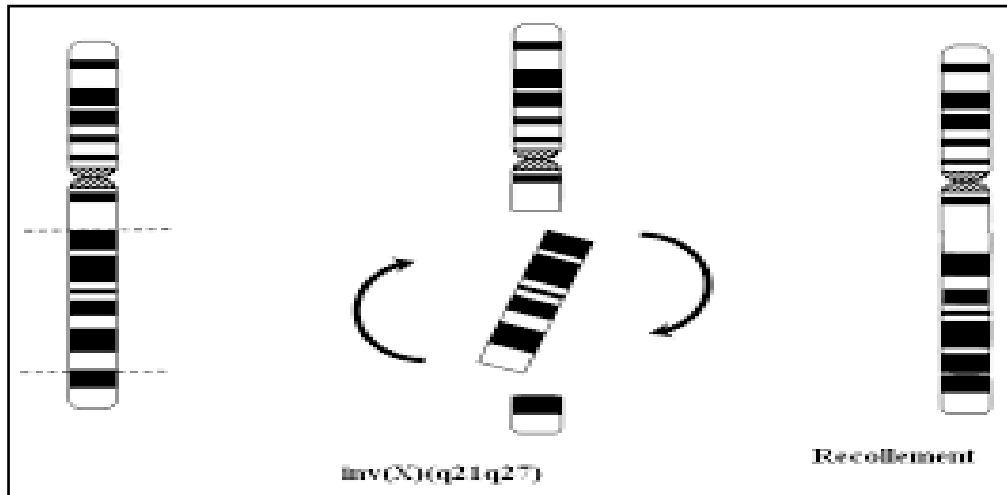


Figure 8 : Représentation schématique de mécanisme de formation d'une inversion paracentrique (Sanlaville , *et al.*, 2011).

- **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 (Benzacken, *et al.*, 2014). L'insertion est un cas particulier de translocation. Le fragment inséré peut conserver son orientation par rapport au centromère, l'insertion est dite **directe**, ou prendre une orientation inverse, l'insertion est dite **inversée (figure 9)**. Cette aberration peut rester équilibrée et stable dans les cellules somatiques au cours des générations cellulaires, mais elle est très instable en méiose (Huret , *et al.*, 2000).

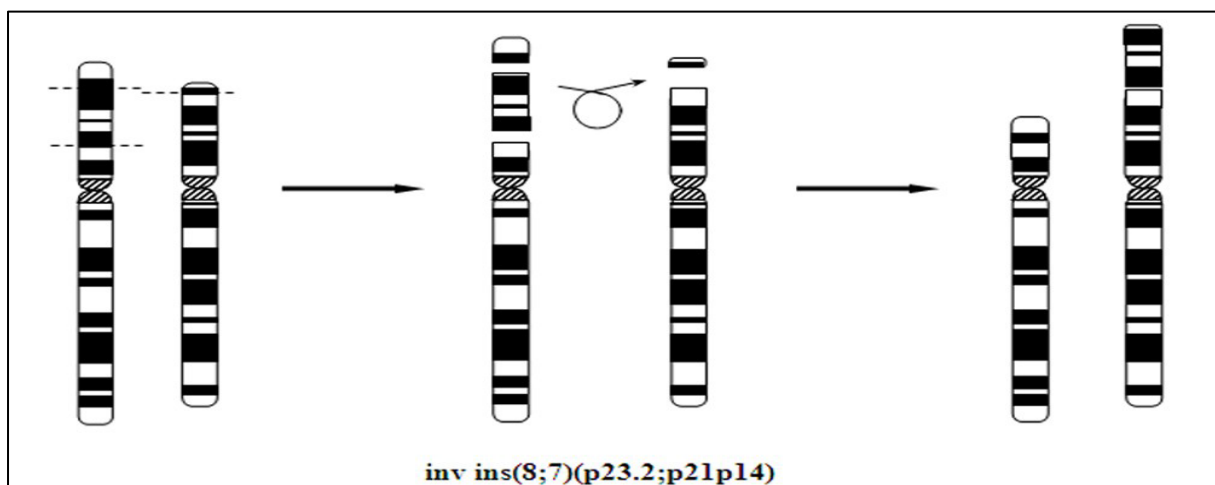


Figure 9 : Représentation schématique d'insertions inversées (Sanlaville , *et al.*, 2011)

- Translocations

Elles se caractérisent par deux cassures sur deux chromosomes différents, le plus souvent non homologues, et se recollent après échange des segments distaux. 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. On distingue les translocations Robertsoniennes et les translocations réciproques (Huret , *et al.*, 2000; Dimassi, *et al.*, 2016).

• Translocations Robertsoniennes

En 1916, la première translocation Robertsonienne a été décrite par Robertson chez un insecte de l'ordre des orthoptères. La fréquence des translocations Robertsoniennes est estimée à 0,8% chez les hommes infertiles (De Braekeleer, *et al.*, 1991). Cette anomalie concerne uniquement les chromosomes dits acrocentriques. Dans l'espèce humaine, ces chromosomes sont au nombre de 5 (13, 14, 15, 21 et 22) et ils se distinguent par la présence de bras courts (bras p) de très petite taille. Ces derniers sont constitués de séquences répétées en tandem, les NOR (Nucleolar Organizer Region). Ce sont des gènes d'ARN ribosomiaux. Ces translocations peuvent se produire entre deux chromosomes acrocentriques homologues ou non homologues (**Figure 10**), soit par une fusion des centromères, soit par une cassure dans les régions juxta-centromériques, pour former un chromosome dérivé (der). Si une fusion centromérique a lieu, les bras courts sont entièrement perdus. Si les cassures se produisent sur les bras courts, il se forme un chromosome dicentrique (présence de deux centromères). Généralement, l'un des deux centromères est inactivé évitant ainsi des problèmes de ségrégation lors de l'anaphase. Le chromosome résultant de la fusion des bras courts d'acrocentriques est acentrique et est donc perdu d'où un caryotype à 45 chromosomes. Cette anomalie est dite équilibrée malgré la perte de tout ou partie des bras courts car les séquences qu'ils portent sont présentes sur tous les acrocentriques et leur perte n'a pas de conséquence phénotypique pour le porteur. C'est donc par abus de langage que cette anomalie est considérée comme équilibrée. En revanche, cette anomalie peut avoir un impact sur le contenu chromosomique des spermatozoïdes des hommes porteurs (Huret , *et al.*, 2000; Perrin, 2013; Dimassi, *et al.*, 2016)

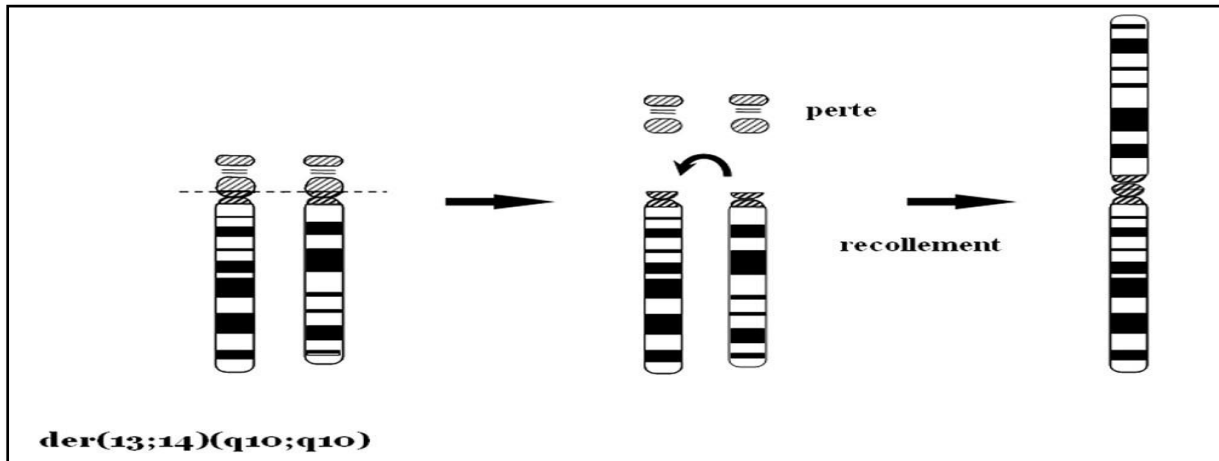


Figure 10 : Représentation schématique d'une translocation Robertsonienne impliquant les chromosomes 13 et 14 (Sanlaville , *et al.*, 2011).

- **Translocations réciproques**

Il est difficile de dater les premières mises en évidence de translocations réciproques équilibrées. Toutefois, des publications rapportent la présence de telles translocations dans des végétaux dès les années 1930 (McClintock, 1930; Cooper & Brink, 1931; Rhoades, 1933). Cette anomalie consiste en l'échange de matériel chromosomique entre deux chromosomes sans perte ni gain de matériel (**Figure 11**). Généralement, elle est sans conséquence phénotypique pour le porteur mais peut entraîner des anomalies lors de la formation des gamètes. Chez les nouveau-nés, la fréquence de translocations réciproques équilibrées est de 1 pour 625 (Van Dyke *et al.* , 1983) et de 0,6% dans la population hommes infertiles (De Braekeleer & Dao, 1991). Les translocations réciproques équilibrées affectent tous les chromosomes. (Huret , *et al.*, 2000; Sanlaville , *et al.*, 2011; Perrin, 2013; Dimassi, *et al.*, 2016)

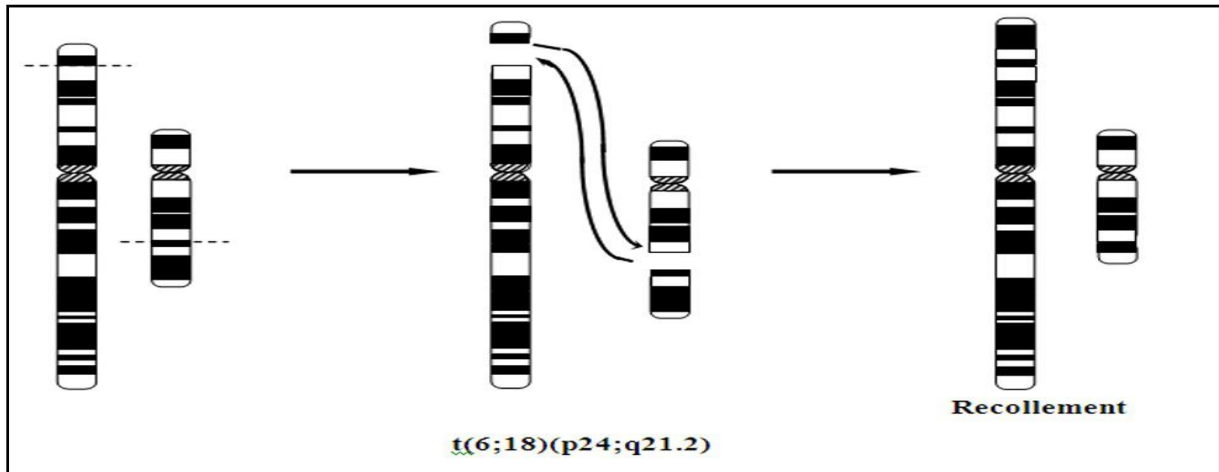


Figure 11 : Représentation schématique d'une translocation réciproque impliquant les chromosomes 6 et 8 (Sanlaville , *et al.*, 2011)

V.2.2. Remaniements déséquilibrés

- Délétions

Elles résultent d'une cassure chromosomique avec perte du segment distal (délétion terminale) (**figure 12**), ou de deux cassures sur un même bras avec perte du segment intercalaire (délétion intercalaire ou délétion interstitielle). Elles entraînent une monosomie partielle, par perte des gènes portés sur le segment délété. Les délétions terminales supposent un mécanisme de restitution d'un télomère pour assurer la stabilisation du chromosome. Ces anomalies sont non équilibrées et l'expression phénotypique dépend de la taille et du contenu du segment perdu (Huret , *et al.*, 2000; Sanlaville , *et al.*, 2011; Dimassi, *et al.*, 2016).

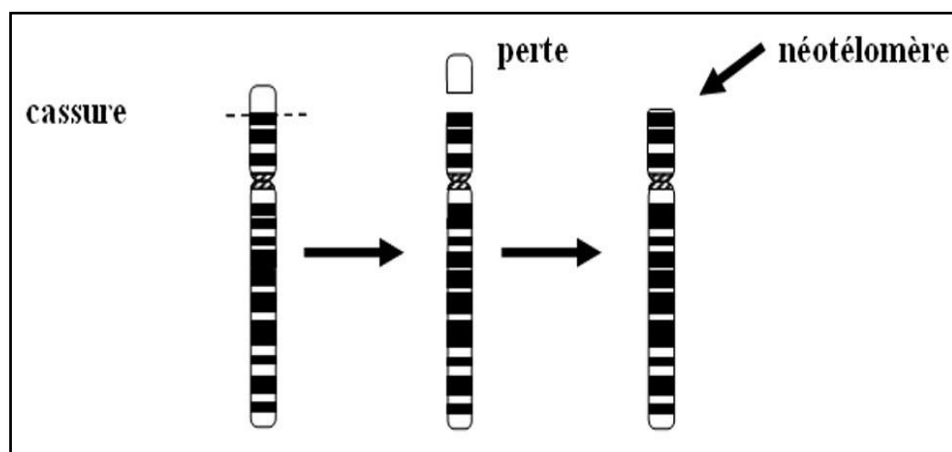


Figure 12 : Représentation schématique d'une délétion terminale (Sanlaville , *et al.*, 2011).

- **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 13**). 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 (Sanlaville , *et al.*, 2011; Benzacken, *et al.*, 2014).

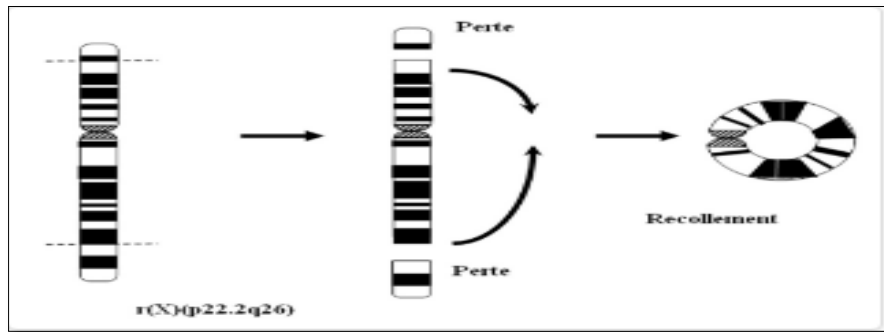


Figure 13 : Représentation schématique d'un chromosome en anneau (Sanlaville , *et al.*, 2011).

- **Duplications**

Quand une partie du matériel génétique, que ce soit un seul locus ou une grande partie d'un chromosome est présente plus d'une fois dans un génome, elle est dite dupliquée (**figure 14**). Les duplications peuvent apparaître lors de la méiose, à la résolution d'un **crossing-over** entre deux chromosomes appariés. 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 (Huret , *et al.*, 2000; Sanlaville , *et al.*, 2011; Dimassi, *et al.*, 2016).

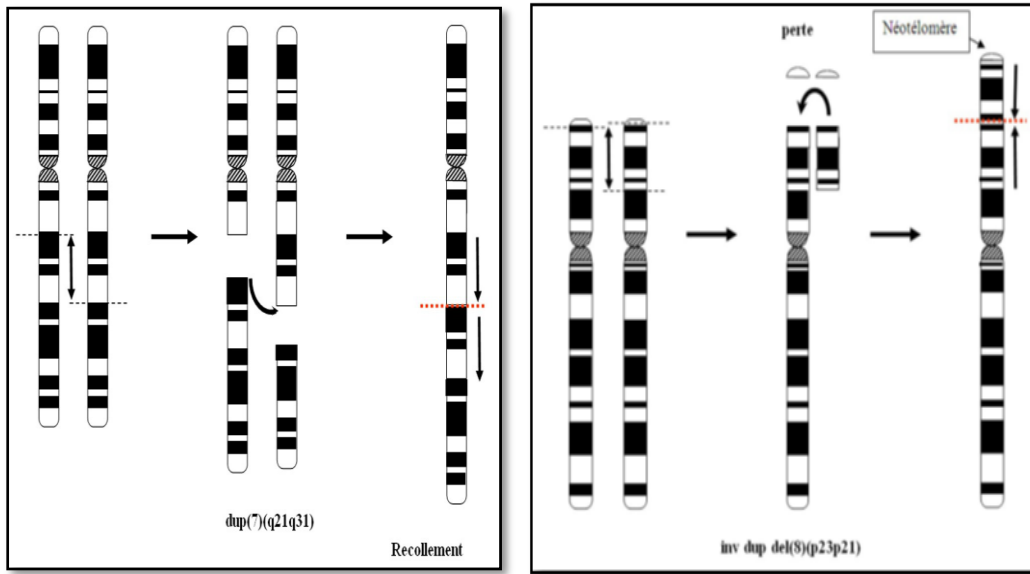


Figure 14 : Représentation schématique de Mécanisme de formation d'une duplication d'une (gauche) duplication en tandem (droite) duplication en miroir (Sanlaville , *et al.*, 2011).

- ***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 (Sanlaville , *et al.*, 2011).

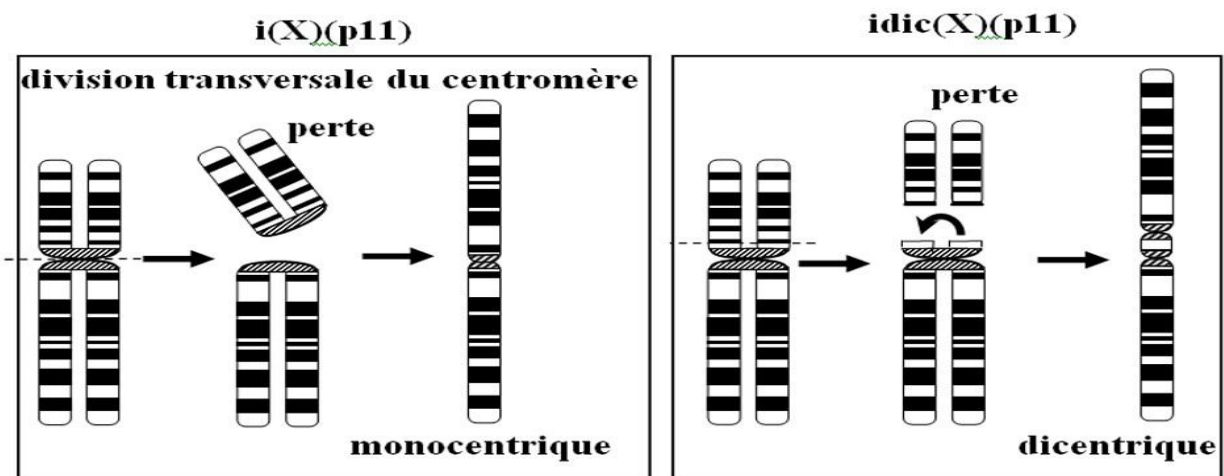


Figure 15 : Représentation schématique de Mécanisme de formation D'un isochromosome (Sanlaville , *et al.*, 2011)

V.2.3. Anomalies particulières

- *Chromosomes marqueurs surnuméraires*

Les marqueurs chromosomiques peuvent être définis comme des petits chromosomes de structure anormale présents en addition aux 46 chromosomes humains connus et qui ne peuvent être détectés par les techniques de cytogénétique conventionnelle. Ils peuvent dériver de tous les chromosomes humains, autosomes et gonosomes, avec une fréquence plus marquée à partir des chromosomes acrocentriques. La fréquence de cette anomalie de structure est estimée entre 0.028% et 0.15% avec un pourcentage de 30% de l'origine parentale. La présentation clinique des MCS est d'une grande variabilité. C'est un groupe hétérogène d'anomalies de structure chromosomique pouvant être avec ou sans conséquence phénotypique (Samri, *et al.*, 2013)

- *Fragments Minus ; HSR*

Les fragments minus (notés DM: double minute) sont de très petits éléments supplémentaires, souvent par 2, acentriques; généralement très nombreux (Huret , *et al.*, 2000). Les HSR (Homogeneous Lystaining Region) sont des régions de coloration homogène et de taille variable, souvent importante, présente au sein d'un ou des plusieurs chromosomes. Expérimentalement, les HSR peuvent se rencontrer après une exposition chronique à certains toxiques (Huret , *et al.*, 2000).

DM et HSR sont des éléments hautement corrélés à la présence d'une amplification génique importante. Ils se rencontrent lors des processus malins, en particulier en cas de tumeur solide (Huret , *et al.*, 2000) (**Figure16**).

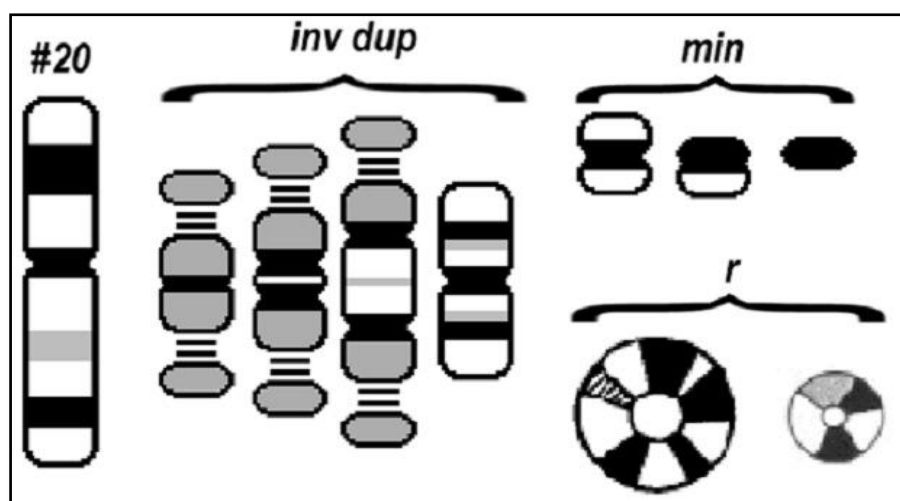


Figure 16 : Aspects des petits marqueurs chromosomiques surnuméraire (MCS):inversion duplication chromosomique (invdup), chromosome minute (min) ou chromosome en anneau (r) (Samri, *et al.*, 2013)

- ***Dicentrique/ Pseudodicentrique***

Chromosome possédant deux centromères : issus de mécanismes variés tels que ceux précédemment décrits, c'est également et surtout le mode de recollement alternatif d'une translocation réciproque. Lorsque les deux centromères sont suffisamment éloignés, l'un d'entre eux devient non fonctionnel, d'où le nom de chromosomes pseudodicentriques (Figure17).

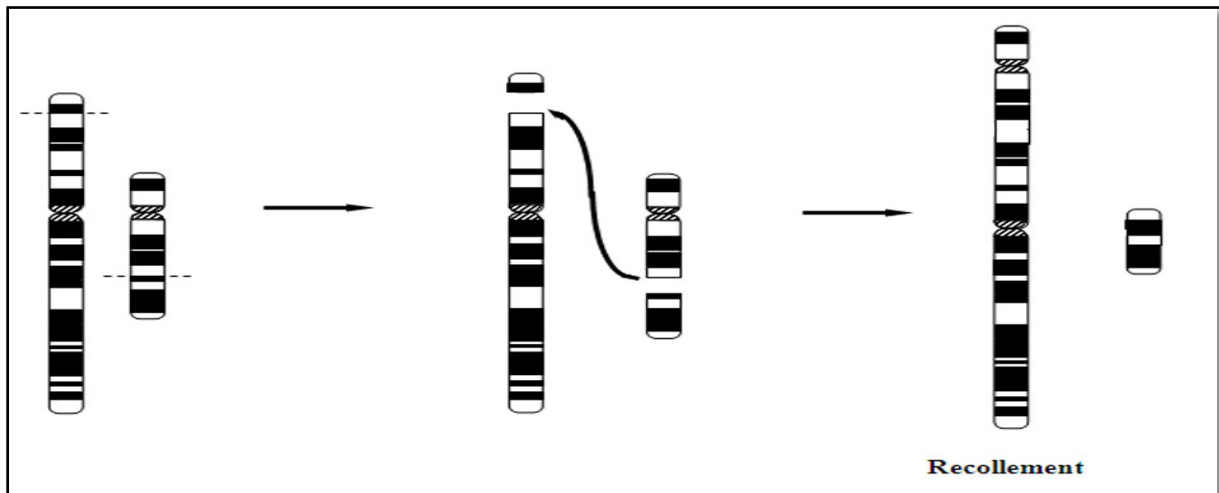


Figure 17 :Représentation schématique de formation d'un chromosome dicentrique (Sanlaville , *et al.*, 2011).

- ***Sites fragiles***

C'est une zone de fragilité constitutionnelle (cassure ou lacune) localisée sur un chromosome donné. Ces zones de fragilité se transmettent comme un caractère dominant et n'ont pas d'effet phénotypique connu. Les autosomes et les sites les plus souvent observés sont : 2q11, 10q23, 10q25, 11q13, 16p12, 16q22, 17p12, 20p11.

Le cas du chromosome X est particulier avec l'existence d'un site fragile en Xq27.3. Ce site fragile a été observé chez des garçons avec une déficience intellectuelle syndromique, d'où le nom du syndrome de l'X fragile. La transmission est celle d'une pathologie récessive liée à l'X. Le phénotype chez les femmes porteuses est variable (Sanlaville , *et al.*, 2011).

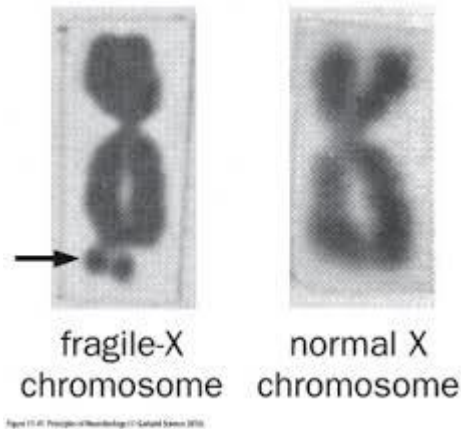


Figure 18 : observation microscopique du site fragile exemple de chromosome X (Luo, 2016)

- **Disomie uniparentale (DUP)**

Anomalie caractérisée par le fait que deux chromosomes homologues proviennent d'un même parent alors que, normalement, les parents apportent chacun un des chromosomes homologues. La disomie uniparentale peut être la cause de maladie, du fait que certains gènes ne s'expriment pas de la même façon selon qu'ils sont d'origine maternelle ou paternelle (phénomène appelé l'empreinte parentale (**Figure 19**)).

Exemple : (DUP) de chromosome 15 syndrome de Prader-willi/ Angelman) (Engel, 2004).

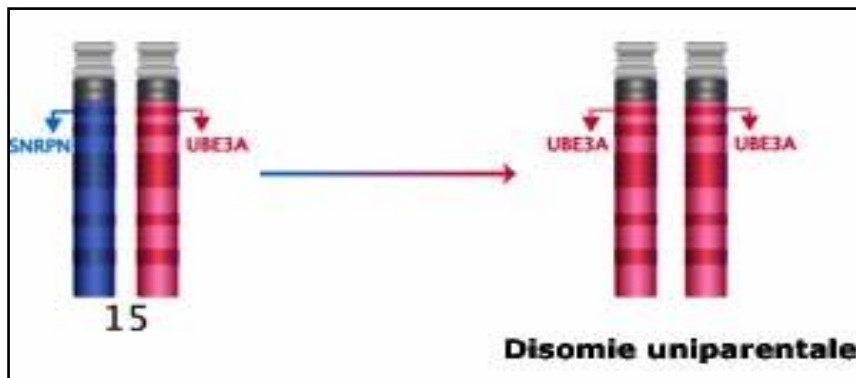


Figure 19 : Représentation schématique de disomie uniparentale (Dupont, sd)

- **Remaniements complexes**

Impliquant plus de 2 chromosomes et/ou plus de 3 points de cassures :

Fréquence des porteurs malformés apparemment équilibrés dans la descendance (conseil génétique)

Fréquent dans beaucoup de tumeurs solides et de lymphomes. (Huret , *et al.*, 2000)

VI. Le polymorphisme chromosomique

Défini par des variations de taille non pathologiques, ces variations sont liées à la présence de séquences répétées en nombre variable, ce qui explique l'absence de retentissement clinique. En dehors de ces zones polymorphes, les régions d'ADN répété non codant qui forment l'hétérochromatine constitutive se retrouvent également au niveau des centromères de tous les chromosomes (Dupont, 2008). La transmission est familiale comme un trait autosomique dominant. Les plus connus sont :

- L'inversion péri-centrique du chromosome 9
- La longueur du bras long du chromosome Y
- La longueur et la morphologie des bras courts des chromosomes acrocentriques.
- Taille de la constriction secondaire des chromosomes 1, 9 et 16 (Malan et Romana, 2012 cités par Nassiri, 2014) .

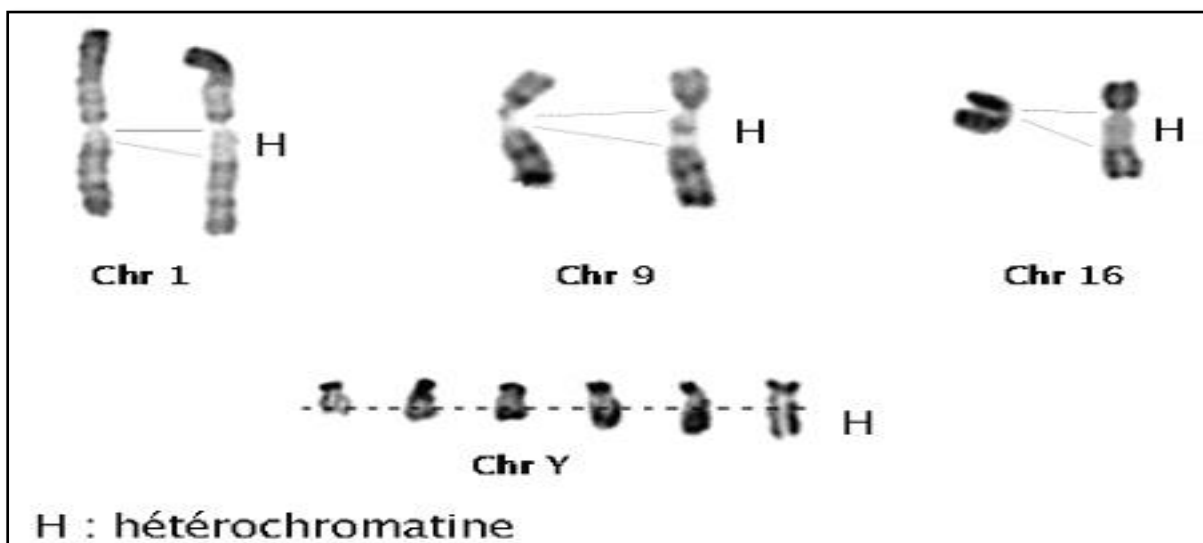


Figure 20 : Représentation des variations de taille chez les chromosomes 1, 9, 16 et Y (Dupont, 2008)

I. Présentation

La trisomie 21 ou syndrome de Down (SD) est une anomalie chromosomique congénitale facilement identifiable après la naissance de l'enfant. Elle est définie par la présence d'un troisième exemplaire, en totalité ou en partie, du chromosome 21 (Kohut, *et al.*, 2013; Denis, 2017). La fréquence à la naissance est de 1/700 à 1/800 avec un sexe ratio de 3 garçons pour 2 filles, on n'observe aucune variation géographique, interethnique ou saisonnière (Sanlaville, 2003 cité par Latreche, 2008).

Une personne trisomique 21 est caractérisée par une tête ronde et petite, une nuque plate et un profil plat, des yeux bridés et écartés, des oreilles rondes petites et basses et une bouche petite. Les mains sont larges avec des doigts courts, oligodactylie, un pli palmaire unique (Landry, 1997), un retard intellectuel et un certain nombre d'anomalies congénitales majeures et mineures ; le plus souvent, les malformations cardiaques et gastro-intestinales congénitales. Les bébés atteints de troubles chromosomiques, y compris le DS, ont tendance à être de petite taille et de faible poids à la naissance. On a signalé que le très faible poids à la naissance (401 à 1500 g) était deux fois plus répandu chez les nourrissons atteints de DS que parmi les naissances totales, rapportées entre 78-90% et 93-97% respectivement. Les malformations cardiaques congénitales et les infections respiratoires sont les causes les plus fréquemment rapportées de décès chez les enfants et les jeunes adultes atteints de DS. La leucémie infantile est généralement associée au DS, alors que les autres tumeurs malignes sont moins fréquentes. Aujourd'hui, la trisomie 21 est la cause première du retard mental. Elle est également l'aberration chromosomique la plus fréquente (Kohut, *et al.*, 2013).

II. Historique

Les caractéristiques phénotypiques des personnes porteuses de trisomie 21 ont été décrites et classées à la fin du XIX^{ème} siècle, puis au milieu du XX^{ème} siècle, et suite à la découverte du matériel génétique et des chromosomes, les causes de la maladie ont pu être clairement identifiées. Ainsi, l'histoire du syndrome de Down retiendra deux dates importantes : **1866**, associée à une description clinique précise par Down avec l'hypothèse sur l'origine de l'anomalie (la notion de phénotype) et **1959**, associée à la découverte de l'origine génétique par le Professeur Jérôme Lejeune (la notion de génotype) (Dubois, 2013)

II.1. L'histoire de la notion de phénotype

En **1838**, Jean Etienne Dominique Esquirol publie un traité sur les maladies mentales « Des maladies mentales considérées sous le rapport médical, hygiénique et médico-légal » où il décrit la première fois des particularités physiques de certains individus :

personnes atteintes de trisomie (Roubertoux , *et al.*, 2006). En **1846**, Dr. Edouard Séguin décrit pour la première fois le visage très caractéristique des individus trisomiques (Perbet). En **1866**, le médecin anglais, John Langdon Down fait une description détaillée des personnes trisomiques, d'où le nom de "syndrome de Down". Selon cette description, il existe un sous-ensemble de personnes avec un retard mental, et qui ont des caractéristiques communes. Il a réuni ces enfants sous le terme de "mongoliens", car ils ressemblent aux personnes de la Mongolie, en pensant que ces enfants ne possédaient qu'un retard de développement (Van Robays, 2016).

II.2. L'histoire de la notion de génotype

Jusqu'au milieu du 20^e siècle, la cause de la trisomie 21 est restée inconnue. Cependant, sa présence dans toutes les races, l'association de son incidence à l'augmentation de l'âge maternel et sa survenue exceptionnelle chez les frères et sœurs avaient déjà été notées. La possibilité que la trisomie 21 soit due à une anomalie chromosomique a été suggérée en 1932 par Waardenburg (un ophtalmologiste néerlandais) et Davenport (un généticien américain) (André Mégarbane, 2009).

En 1950, une étude des chromosomes sur un échantillon testiculaire prélevé sur des patients atteints de trisomie 21 a été entreprise par Penrose. La conclusion était que ni la triploïdie ni l'aneuploïdie n'en étaient la cause (André Mégarbane, 2009).

En 1956, Joe Han Tjio et Albert Levan parviennent à établir que le nombre de chromosomes dans l'espèce humaine est de 46 (Tjio, *et al.*, 1956).

En 1956, le premier congrès international de génétique humaine se tient à Copenhague, une brève communication présentant les caryotypes obtenus sur tissu humain adulte retient son attention. Avec les modestes moyens dont ils disposaient, ils ont désormais comme objectif premier la mise au point de la technique du caryotype chez l'homme.

La date du 26 janvier 1959 est devenue un véritable tournant dans la recherche de la trisomie 21. En effet, c'est l'équipe française composée de Jérôme Lejeune, Raymond Turpin et Marthe Gauthier qui a établi le caryotype de trois enfants mongoliens, les amènent à identifier l'origine de la maladie : une aberration chromosomique caractérisée par la présence d'un chromosome 21 surnuméraire. C'est la première anomalie génétique décrite chez l'homme et c'est la première maladie pour laquelle est mise en évidence la relation entre le génotype et le phénotype. Ces résultats ont été approuvés par Jacobs *et al.* (1959) et Fraccaro *et al.* (1960). Les origines de cette aneuploïdie ont été démontrées trois ans après (Lejeune, *et al.*, 1959; André Mégarbane, 2009).

En Avril 1960, la commission internationale de Denver propose de classer le caryotype humain selon la taille et la morphologie des chromosomes, le numéro 21 sera attribué aux chromosomes de la trisomie mongolienne. Elle est renommée par Lejeune, « trisomie 21 », « tri » voulant dire trois et « some » voulant dire chromosome, c'est-à-dire « trois chromosomes 21 » (Dubois, 2013).

En 1965, à la demande de la délégation de la République Populaire de Mongolie auprès de l'ONU, le terme de mongolisme est abandonné sur décision de l'Organisation Mondiale de la Santé et remplacé par « syndrome de Down » dans les pays anglo-saxons ou « trisomie 21 » (Dubois, 2013).

En 1966, le premier caryotype sur culture cellulaire amniotique a été réalisé. Il faudra attendre plus de 40 ans, pour qu'en 2000, on parvienne à séquencer la totalité du génome du chromosome 21 (Dubois, 2013).

III. Phénotypes de la trisomie 21

Le syndrome de Down (DS) peut entraîner de nombreux signes ou de complications, mais toutes ne se rencontrent pas chez toutes les personnes porteuses de trisomie 21. Les anomalies rencontrées sont :

- **Cranio-faciales:** La plupart des enfants sont brachycéphales avec un occiput relativement plat. Ils peuvent avoir une microcéphalie avec des fissures palpébrales ascendantes, de petits nez, un pont nasal plat, un plis épicanthal interne, un hypertélorisme orbital et de petites oreille (Chisholm , 2018) .
- **Système nerveux central :** des déficiences intellectuelles sont présentes chez la plupart des patients. La maladie d'Alzheimer se développe chez plus de la moitié des patients atteints de DS à l'âge de 60 ans : épilepsie possible (chez 3% à 9%, et dans 1% de la population générale) (Chisholm , 2018).
- **Cardiovasculaires :** Les anomalies du coussin endocardique conduisent à des anomalies auriculo-ventriculaires (les plus courantes), avec des anomalies septales ventriculaires moins fréquentes, des anomalies septales auriculaires et une tétralogie de Fallot (Chisholm , 2018).
- **Respiratoires :** Certains troubles respiratoires comprennent des anomalies des voies respiratoires supérieures, une apnée obstructive du sommeil, une aspiration récurrente et des infections récurrentes des voies respiratoires (Chisholm , 2018) .

- **Hématologiques** : les personnes atteintes de DS ont souvent une immunodéficience, ce qui entraîne un risque accru d'infection. Les nouveau-nés ont un risque accru de myélopoïèse anormale transitoire, et les enfants et les jeunes adultes, en particulier ceux âgés de 1 à 5 ans, ont un risque accru de leucémie (Chisholm , 2018).
- **Gastro-intestinales** : une atrésie / sténose duodénale, une maladie de Hirschsprung, une atrésie de l'œsophage, une sténose pylorique et un anus imperforé sont identifiés chez certains patients atteints de DS (Chisholm , 2018).
- **Endocriniennes** : L'hypothyroïdie survient souvent chez les nouveau-nés. Chez les patients plus âgés, une hyper- ou une hypothyroïdie peut être présente avec ou sans diabète sucré (Chisholm , 2018).
- **Appareil locomoteur**: L'hypotonie est présente dans de nombreux cas. La laxité ligamentaire, y compris l'instabilité occipitocervicale et l'instabilité atlantoaxiale, sont également courantes. Les articulations peuvent être hyperflexibles. Les mains peuvent être remarquables pour les métacarpes et les phalanges courts et / ou un seul pli transverse palmaire (simien). Une hypoplasie du cinquième doigt peut également être présente. Les pieds peuvent présenter un écart important entre le premier et le deuxième orteil. Un Talipsequinovarus peut également se produire (Chisholm , 2018)
- **Yeux / vision**: de graves erreurs de réfraction sont présentes chez environ la moitié des patients (Chisholm , 2018).
- **Audition**: une perte auditive conductrice, mixte ou neurosensorielle est courante (Chisholm , 2018)
- **Orales** : les patients DS ont des difficultés de langage (Huret, et al., 2006)et peuvent avoir aussi une macroglossie, avec microdentie (Chisholm , 2018)
- **Retard psychomoteur constant** : hypotonie dès la naissance (tenue de tête à 6 mois, tenue assise à 1 an, marche à 2 ans). Le retard mental, peu net chez le nourrisson, s'établit rapidement.

Les Enfants atteints de SD sont affectueux, doux, joyeux, et minutieux; aiment jouer, mimer et ranger tous les objets. Leurs mémoire est normale (Huret, *et al.*, 2006).



Figure 21 photo représentatif les Phénotype Craniofacial, des mains et des pieds de la trisomie 21 (Huret, *et al.*, 2006)

IV. Pronostic (Espérance de vie)

L'amélioration de la prise en charge multidisciplinaire a permis une augmentation de l'espérance de vie, qui est passée de 25 ans en 1983 à 49 ans en 1997. Le pronostic vital reste toutefois conditionné par l'existence des diverses malformations, la sensibilité aux infections, sans oublier le risque accru de leucémies chez les sujets trisomiques. Avec l'âge, la dysmorphie se modifie, surtout du fait du vieillissement précoce. Une hypothyroïdie peut apparaître. Il existe souvent une cataracte. Le handicap mental s'aggrave principalement du fait de l'apparition d'une démence proche de celle de la maladie d'Alzheimer pouvant débiter à l'âge de 35 ans (75 % après l'âge de 60 ans) (Rouison, 2011) .

V. Epidémiologie

La trisomie 21 est l'aberration chromosomique la plus fréquente (Chelli, *et al.*, 2008). Sa prévalence et son incidence montrent une hétérogénéité marquée dans le monde entier en fonction de nombreux facteurs qui diffèrent d'une partie du monde à l'autre selon les circonstances locales de ces pays (Al-Biltagi, 2015). De nombreuses études montrent que la prévalence attendue à la naissance dans une population donnée dépend de la répartition des âges maternels (Al-Qahtani, 2008; Dalloneau, 2010).

V.1. En Europe

En Europe, il existe une variation considérable de la prévalence de trisomie 21 d'un pays à un autre (tableau 3), qui varie de 13.3 en Ukraine à 31.4 pour 10 000 naissances en France durant la période de 1990 à 2009. La proportion des cas de ce syndrome diagnostiqués

avant la naissance et les grossesses interrompues varient de 0% en Pologne et Malte à 73.1% en France dans la même période (1990 à 2009) (Loane *et al.*, 2013).

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

Pays	Nombre des cas (n)	Nombre des naissances (1990-2009) (n)	Prévalence totale pour 10000	Naissances vivantes (%)	Fausse couches (%)	Interruptions Médicales de Grossesses (%)
Allemagne	559	324 004	17.2	50.5	2.9	46.7
Autriche	381	229 506	16.6	51.4	2.1	46.5
Danemark	209	111 754	18.7	47.4	5.3	47.4
Espagne	1357	546 575	24.8	32.6	0.8	66.6
France	2690	854 202	31.4	25.2	1.7	73.1
Irlande	1369	602 551	22.7	94.7	5.1	0.2
Malte	166	89 913	18.4	99.4	0.6	0
Norvège	1043	587 489	17.7	70.2	1.7	28.1
Pologne	515	357971	14.3	99.6	0.4	0
Royaume-Uni	45 502	2 116 962	21.5	48.8	3.4	49.8
Suisse	437	150 775	28.9	23.3	1.6	75.1
Ukraine	195	146055	13.3	86.7	1.5	11.8
Totale	13 471	6 117 757	22.02	50.5	2.6	46.9

V.2. En Asie

L'Asie est le plus grand continent du monde et le plus peuplé avec de très grandes variations dans les groupes démographiques et ethniques avec des variations ultérieures dans l'incidence et la prévalence de la DS entre les différents pays (tableau 4). La prévalence varie de 0.8/1000 en Taiwan à 2.55/1000 au Japon (Al-Biltagi, 2015).

**Tableau 4 : Prévalence des cas de trisomie 21 dépistés dans différents pays asiatiques
(Al-Biltagi, 2015)**

Pays	Prévalence
Chine	2/1000
Taiwan	0.8/1000
Inde	0.83/1000
Timor Leste	1.24/1000
Indonésie	1.24/1000
Laos	1.25/1000
Malaisie	1.25/1000
Philippine	1.25/1000
Singapour	1.25/1000
Thaïlande	1.25/1000
Vietnam	1.25/1000
Japon	2.55/1000
Pakistan	0.9-1.24/1000
Iran	1.22/1000
Turquie	0.9-0.99/1000

V.3. En Amérique

Aux États-Unis, la prévalence de la DS à la naissance a augmenté de 24,2%, passant de 0,9 à 1,18 / 1000 naissances vivantes dans 10 régions représentatives des États-Unis de 1979 à 2003 (Al-Biltagi, 2015). En Amérique du sud, la prévalence de trisomie 21 est de 15 pour 10 000 au Chili dans la période de 1990-2001 (Dans une autre étude en 2005 au même pays dans la période de 1997-2003, une augmentation de prévalence de ce syndrome qui a atteint 29.6 pour 10 000 naissances vivantes (Ojeda, et al., 2005). Une étude menée en Californie montre la même tendance avec une prévalence de 11.5 pour 10 000 naissances vivantes (Dzurova , et al., 2005). Au Canada, la prévalence des DS à la naissance est 1,41 /1000 en 1999 (Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada, 2002). Une autre étude dans le même pays au cours de la période 1998-2007 a démontré que la prévalence du SD reste constante, avec une moyenne de 1,41 / 1000 (Al-Biltagi, 2015).

V.4. En Afrique

Selon les études menées dans les populations Africaines, la prévalence du SD n'est pas précise en raison de l'ignorance de l'influence de facteurs importants tels que les caractéristiques socioéconomiques, culturelles, éducatives, génétiques, raciales et environnementales des différentes populations africaines sur la prévalence du SD, ce qui affecte la fiabilité des données (Al-Biltagi, 2015).

La prévalence dans au Nigéria était de 1,16 sur 1000 naissances vivantes durant la période de 1972 à 1980 pour un échantillonnage de 25026 personnes (Adeyokunnu, 1982), alors que le taux de prévalence globale était de 1,49 pour 1000 (blanc 1,88, coloré 1,54 et noir 1,29 pour 1000) en Afrique du Sud, sur une période de 20 ans (1974-1993) (Molteno, *et al.*, 1997). Au Bénin, pour une population de 8 000 000 habitants, le nombre attendu d'enfants porteurs de trisomie 21 devait avoisiner 500 (Alao, *et al.*, 2010).

En Tunisie, la prévalence totale estimée de la trisomie 21 est de 0,98 pour 1000 grossesses (Chelli, *et al.*, 2008).

En Algérie, selon un recensement établi par l'association nationale des enfants trisomiques, 80.000 à 100.000 trisomiques sont recensés et deux enfants naissent quotidiennement avec une trisomie 21 (ANET, 2012). Une étude menée à Constantine réalisées sur 10723 femmes accouchées, au niveau du service de la maternité CHUC, a révélé 15 enfants possèdent le phénotype du syndrome de Down, ce qui correspond à une prévalence de 1,40/1000 naissances (Latreche, 2008).

V.5. Dans le monde arabe

Une étude menée dans six pays arabes (tableau 5) montre que, l'incidence du SD est plus élevée que les chiffres internationaux. Par exemple, le taux d'incidence parmi les ressortissants des EAU à Dubaï est 3,13/1000, ce qui est légèrement plus élevé mais comparable aux chiffres des pays voisins tels que Oman (2/1000) et Qatar (1,83/1000). De même, l'Arabie Saoudite et le Koweït sont également à l'extrémité supérieure des taux d'incidence internationaux avec 1,8 /1000 et 1,72/1000 respectivement. La Palestine affiche également un taux d'incidence plus élevé (1,82/1000), bien que l'interruption de grossesse dans 35,7% des cas ait conduit à moins de naissances vivantes réelles avec le SD (Al-Biltagi, 2015).

Tableau 5 : Prévalence des cas de trisomie 21 dépistés dans différents pays Arabes (Al-Biltagi, 2015).

Pays	Prévalence
1- EAU	3.12/1000
2- Oman	2/1000
3- Libye	1.94/1000
4- Qatar	1.83/1000
5- Palastine	1.83/1000
6- Arabie Saoudite	1.8/1000
7- Koweït	1.72/1000
8- Egypte	1.42/1000

VI. Facteurs de risque

La principale cause du syndrome de Down est la non-disjonction du chromosome 21 survenant lors de la formation des gamètes. De nombreux facteurs différents associés à ce type d'erreur chromosomique survenant dans l'ovogenèse et la spermatogenèse. Pour les erreurs survenant dans les ovocytes, les principaux facteurs de risque sont l'âge maternel et l'altération de la recombinaison et d'autres facteurs environnementaux et génétiques. La non-disjonction paternelle est limitée en raison de la proportion relativement faible d'erreurs de ce type (Sherman, *et al.*, 2005).

VI.1. Age maternel

Différentes études ont montré que le risque de mettre au monde un enfant trisomique augmentait avec l'âge de la mère. Dans plus de 93% des cas de trisomies 21 libres, le chromosome 21 surnuméraire est apporté par la mère (Dalloneau, 2010; Sherman, *et al.*, 2005). En 1933, les travaux de Penrose (1993) ont permis de démontrer le rapport entre l'augmentation de fréquence de trisomie 21 et l'âge maternel. Le risque d'avoir un enfant porteur de la T21 augmente de façon exponentielle à l'âge de 35 ans (Figure 22) (tableau 6) (Dailey, *et al.*, 1996; Vekemans, 2003).

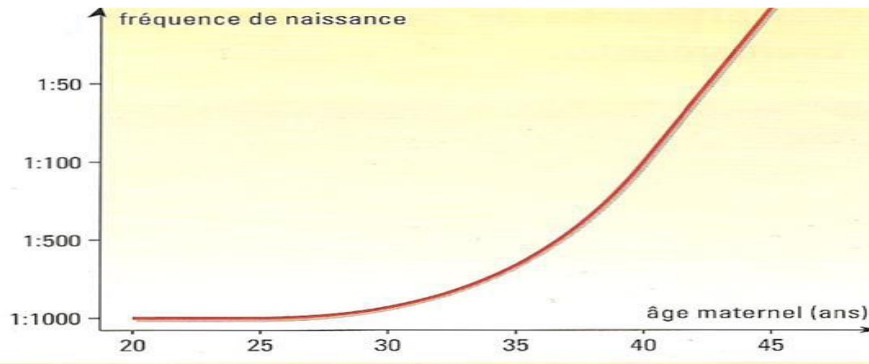


Figure 22 : Probabilité de la trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge maternel (Jean *et al.*, 2004)

Tableau 6 : Variations du risque d'avoir un enfant porteur de la T21 selon l'âge maternel (PANISSIE, 2014).

Age maternel	Le risque
<30	1/1500
30<<35	1/750
35<<40	1/280
40<<45	1/130

VI.2. Récurrence de la trisomie

En plus de l'âge maternel avancé, le risque de récurrence d'une trisomie fœtale après la mise au monde d'un enfant atteint de SD est d'environ 1 % (Kohut, *et al.*, 2013). 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 (Choiset, *et al.*, 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 est multiplié par 8 (Morichon-Delvallez, 2006 cité par Rouison, 2011).

Tableau 7 : Risque estimé de récurrence de la trisomie 21 en fonction de l'âge maternel (Rouison, 2011).

Age de la mère	Risque de récurrence
Cas index < 30 Grossesse ultérieure < 30 ans	Risque lié à l'âge X 8
Cas index < 30 ans Grossesse ultérieure > 30 ans	Risque lié à l'âge X 2,2
Cas index > 30 ans	Risque lié à l'âge X 1,6

VI.3. Antécédents familiaux

Outre l'âge maternel avancé, le fait d'avoir déjà conçu un enfant atteint du le syndrome de Down et l'existence d'autres antécédents familiaux de cette anomalie sont des facteurs de risque additionnels. L'existence d'antécédents familiaux du syndrome de Down et la récurrence des avortements spontanés peuvent indiquer la ségrégation d'une translocation touchant le chromosome 21 dans la famille, une hypothèse qui peut être confirmée ou écartée par la détermination du caryotype des parents (Kohut, *et al.*, 2013).

VI.4. Consanguinité

Le risque de malformations congénitales est estimé à 2% pour la population générale, il est doublé pour un couple consanguin (Modell, 2002). La fréquence de la mortalité néonatale et des malformations congénitales ainsi que le risque de tares multiples augmentent avec le degré de parenté des conjoints. Il est rapporté que des taux plus élevés d'avortements et de mortalité néonatale sont rencontrés chez les couples apparentés. Cela est expliqué par le fait que la consanguinité augmenterait le risque d'occurrence des conditions récessives polygéniques parmi la descendance. Une étude à l'université du Laval (Canada) a démontré que les facteurs de consanguinité et d'apparentement du groupe trisomique 21 ne présentent pas de différence statistiquement significative par rapport au groupe contrôle (Landry, 1997).

VI.5. Environnement

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

- **Les irradiations**

Une étude en sept pays et/ou régions européens (Bavière et Berlin-Ouest en Allemagne, Biélorussie, Hongrie, région de Lothian en Écosse, Nord-Ouest de l'Angleterre et Suède) de 1981 à 1992 sur la prévalence du syndrome de Down associé aux retombées de Tchernobyl montre que l'hypothèse d'une relation causale entre l'irradiation à faible dose et la non-disjonction est l'explication la plus probable de l'augmentation observée du DS après l'accident du réacteur de Tchernobyl (Sperling, *et al.*, 2012). Par contre une autre étude sur les effets de l'irradiation sur la fréquence de trisomie 21 dans les populations d'Hiroshima et de Nagasaki n'a montré aucun accroissement de la maladie dans la descendance des survivants avec celle d'autres populations japonaises (Dutrillaux, 1976).

De nombreux travaux portant sur la descendance de femmes irradiées pour raison médicale (rayons X) ont été menées. Sur 8 études réalisées jusqu'en 1972, 3 montrent un accroissement significatif de la fréquence de la trisomie 21, et 5 ne montrent pas d'accroissement, ou un léger excès non significatif. Pour la plupart des auteurs, ces résultats indiquent que, s'il existe un effet, celui-ci est faible, et qu'il faut poursuivre les études pour pouvoir répondre sans ambiguïté (Dutrillaux, 1976).

- **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 (Belmokhtar, 2014).

- **Le tabagisme**

L'étude de l'influence du tabac a montré une association entre tabagisme actif et trisomie 21 résultant d'une erreur de deuxième division méiotique (Belmokhtar, 2014).

VII. Etiologie

Les approches moléculaires et cytogénétiques ont mis la lumière sur les processus non disjonctionnels qui conduisent à l'aneuploïdie (Hassold, *et al.*, 2001). Les études montrent que 90 % des trisomies 21 résultent d'une erreur au cours de la méiose maternelle. Environ 10 % des cas résultent d'une erreur paternelle et dans 2 % des cas il existe une non disjonction mitotique post zygotique. En outre, la fréquence et peut-être le mécanisme de non disjonction varient en fonction du contexte gamétique puisque dans l'ovocyte, une erreur de première division méiotique (MI) est trois fois plus fréquente qu'une erreur de deuxième division méiotique (MII), tandis qu'elles sont de fréquence égale dans les spermatozoïdes. Plusieurs mécanismes peuvent se rencontrer définissant ainsi autant de formes

de trisomie 21 avec des fréquences plus ou moins variées. La grande majorité des enfants trisomiques présentent un caryotype à 47 chromosomes avec un triple exemplaire de chromosome 21, au lieu du chiffre normal de 46 (Lejeune, *et al.*, 1959). Pourtant, il existe des cas rares, mais non tout à fait exceptionnels, dans lesquels la trisomie s'accompagne d'un nombre de chromosomes apparemment normal, le chromosome surnuméraire étant masqué par une translocation.

La première observation de ce genre fut rapportée par Folani, Briggs, Ford, Clarke et Berg (1960). Née de parents normaux (Carter, *et al.*, 1960), un enfant présentait seulement 4 petits chromosomes acrocentriques, le surnuméraire étant attaché à un grand acrocentrique du groupe 13-15. Ce transfert de matériel chromosomique était très semblable au premier cas de translocation observé chez l'homme (Lejeune, 1963).

VIII. Types de trisomies

VII.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. Elle est responsable du syndrome dans 93 % des cas. L'origine du chromosome surnuméraire est due à une non-disjonction méiotique (Rouison, 2011).

VII.1.1. Les mécanismes de non-disjonction méiotique

L'erreur de ségrégation des chromosomes peut survenir au cours de la première ou deuxième division de méiose. Elle conduit à la formation de gamètes disomiques ($n+1=24$) ou nullosomique ($n-1=22$). Après la fécondation par un gamète normal, il y a une formation d'un zygote aneuploïde à 47 (zygote trisomique) ou à 45 chromosomes (zygote monosomique) (Choiset, *et al.*, 1999). Les études montrent que 90 % des trisomies 21 résultent d'une erreur au cours de la méiose maternelle et 8 % d'une erreur paternelle et dans 2% des cas, il existe une non-disjonction mitotique postzygotique (Turleau, *et al.*, 2010). La fréquence et le mécanisme de non-disjonction varient en fonction du contexte génétique puisque dans l'ovocyte une erreur de première division méiotique est trois fois plus fréquente qu'une erreur de deuxième division méiotique tandis qu'elles sont de fréquence égale dans les spermatocytes (Vekemans, 2003; Rouison, 2011). L'étiologie de la non-disjonction paternelle reste mal connue. Cependant lors de la spermatogenèse, les cellules entrant en méiose passent d'un stade à l'autre sans délai à partir de la puberté, ce qui est une différence majeure entre les

sexes. Il n'y a pas d'arrêt long en méiose I contrairement à l'ovogenèse. Les cellules germinales se divisent en continu (Aboudafir, 2018).

VII.1.2. L'anomalie de recombinaison génétique

Plusieurs études ont montré que la non-disjonction méiotique est due à la présence d'une anomalie de recombinaison génétique (Turleau, *et al.*, 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). Les études ont montré qu'environ 45 % des trisomies 21 résultant d'une erreur de première division méiotique maternelle étaient associées à une absence de recombinaison génétique entre chromosomes homologues. En outre, ces études ont montré que la position du crossing over sur le chromosome 21 avait également son importance. Un échange unique en position télomérique était associé à une erreur de première division méiotique tandis qu'un échange unique en position centromérique était associé à une erreur de deuxième division méiotique (Turleau, *et al.*, 2010). En effet, il est possible qu'un échange péri-centromérique produise un enchevêtrement chromosomique entraînant une non-disjonction de première division méiotique de l'ensemble du bivalent. Celui-ci se sépare ensuite mimant une non-disjonction de deuxième division méiotique. Il a aussi été proposé que ces échanges péri-centromériques puissent interférer avec la cohésion des chromatides sœurs causant une division prématurée de celles-ci en première division méiotique. 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. Malheureusement l'analyse moléculaire ne nous permet pas de distinguer une erreur de deuxième division méiotique qui résulte d'une séparation prématurée des chromatides sœurs en méiose I, d'une non-disjonction en méiose I suivie d'une division réductionnelle en méiose II ou d'une erreur de méiose II à la suite d'une méiose I normale (figure 23) (Turleau, *et al.*, 2010).

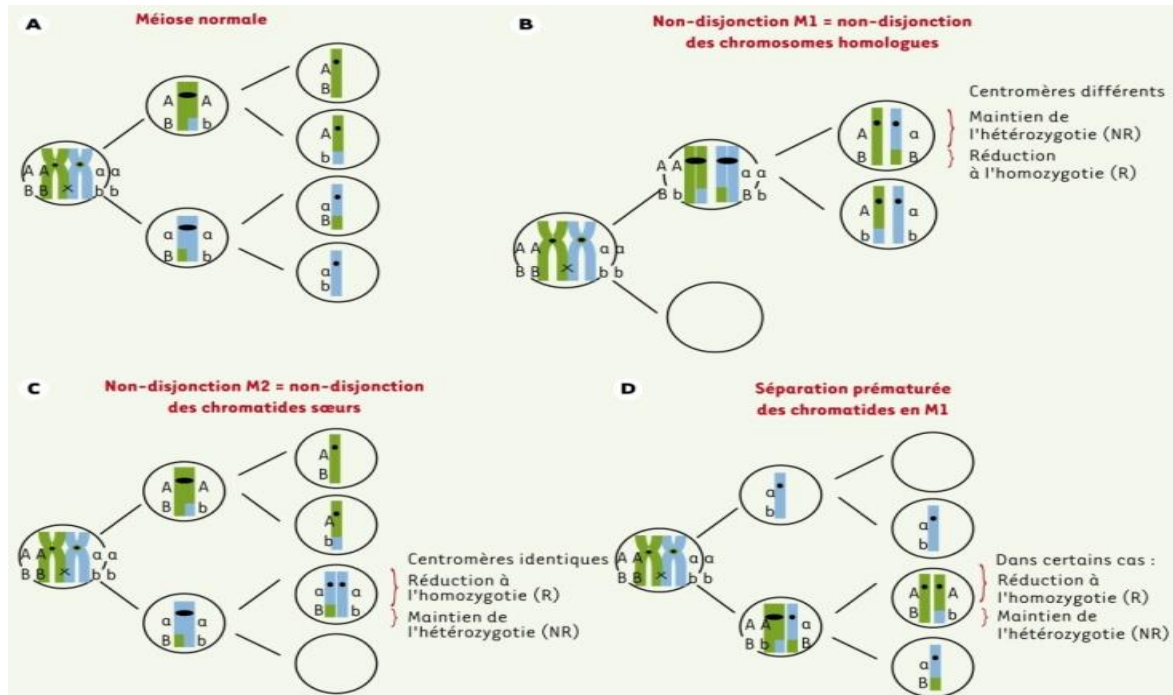


Figure 23 : (A) Méiose normale. (B, C, D) Différents mécanismes de formation des aneuploïdies lors de la méiose (Turleau et Vekemans, 2010).

VII.2. Trisomie 21 en mosaïque

Elle représente environ 2% des trisomies 21 (Turleau, *et al.*, 2010; Dimassi, *et al.*, 2016), elle est rare également. L'enfant possède alors deux types de cellules, les unes normales à 46 chromosomes (46 XX ou XY), les autres trisomiques 21 (cellules à 47 chromosomes dont 3 chromosomes 21 (47, XX, +21 ou 47, XY, +21) (Dimassi, *et al.*, 2016). La proportion des deux catégories de cellules dépend de la date de survenue de l'accident qui est toujours une non-disjonction mitotique postzygotique, le nombre de cellules trisomiques 21 varie considérablement d'un sujet à l'autre et, chez un même individu, d'un organe ou d'un tissu à l'autre. En conséquence, l'expression clinique du syndrome est variable et imprévisible en raison de la répartition aléatoire des cellules trisomiques 21 et des cellules normales au niveau des tissus du malade. En général, les patients n'ont pas le même morphotype que les personnes trisomiques 21 homogènes, mais la déficience intellectuelle reste classique, de même que l'hypotonie musculaire (Dubois, 2013).

VII.3. Trisomie 21 par translocation

Chez environ 5% des personnes atteintes de trisomie 21, un des trois chromosomes est transféré vers un autre chromosome acrocentrique. Le plus courant de ces translocations sont les trisomies t (14; 21) et t (21; 21) (Belmokhtar, 2014).

Elle s'observe dans 3 à 5% des cas. 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 (Belmokhtar, 2014).

VII.3.1. Translocation Robertsonienne

Elle est le plus souvent de novo. 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). 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. 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 (Belmokhtar, 2014).

VII.3.2. Translocation réciproque

Elle est observée dans 5% des cas de trisomie 21 par translocation. 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 (Belmokhtar, 2014).

VII.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 (Belmokhtar, 2014).

VII.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).

VII.6. Bases moléculaires de la trisomie 21

VII.6.1. Chromosome 21

Le chromosome 21 ou **HSA21** (pour Homo Sapiens 21) représente 1% à 1,5% du génome humain. Le séquençage du chromosome 21 a été réalisé en 2000. La taille totale du chromosome 21 est de 48.13 Mb. Près de 680.167 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) sont dénombrés. La séquence du bras court (21p), estimée entre 5 et 15 Mb. L'ensemble des gènes portés par le chromosome 21 n'est pas encore précisément connu. Selon plusieurs publications et différentes bases de données, le nombre des gènes estimés est de 225 gènes, plus 8 nouveaux gènes depuis l'an 2000, 150 pseudogènes et un nombre important de petits ARN non codants, 69 présentés essentiellement par des miRNA, snRNA (nuléaire) et snoRNA (nuléolaire) (figure 24). 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 (Jauzein, 2017). Certaines régions du bras long du chromosome 21 humain sont homologues de plusieurs segments de trois chromosomes de la souris (la région proche du centromère du 21 humain est homologue de la région télomérique du chromosome 16 murin, les 2Mb suivants sont homologues de la région proche du centromère du chromosome 17 murin et la région télomérique du chromosome 21 humain est homologue d'un segment interne du 10 murin). Des modèles animaux (souris) reproduisant certains symptômes du syndrome de Down sont actuellement à l'étude, les meilleurs modèles souris du Syndrome de Down sont les lignées qui possèdent la région Ts65Dn ou Ts1Cje, c'est à dire trisomiques pour les segments 65Dn ou 1Cje, homologues de la partie distale du chromosome 21 humain (Olson, *et al.*, 2007; Lana-Elola, *et al.*, 2011).

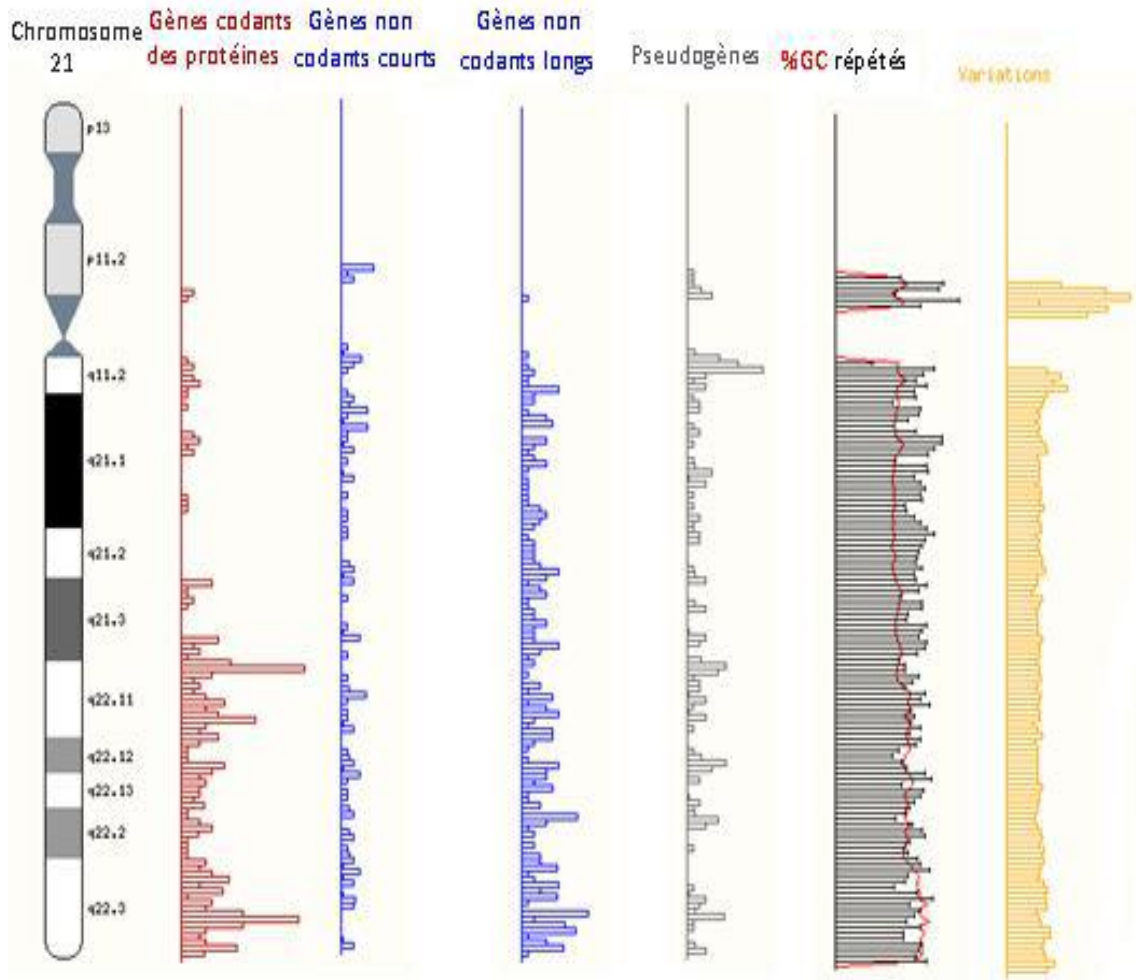


Figure 24 : Cartographie du chromosome (Belmokhtar, 2014)

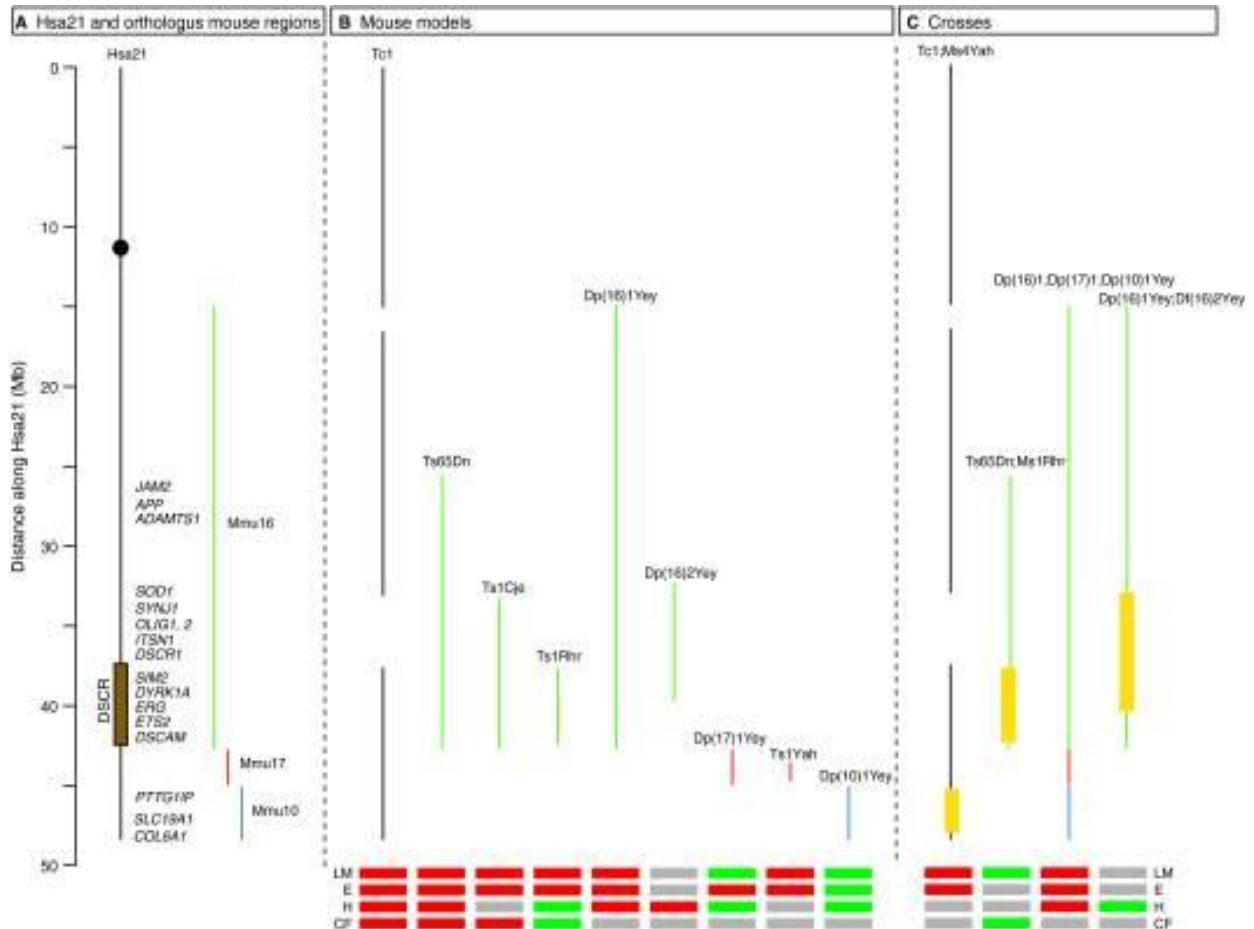


Figure 25 : Hsa21. régions de souris orthologues et modèles de souris de SD (Lana-Elola, *et al.*, 2011)

Dans la figure 25, (A) Un diagramme schématisé de Hsa21 indiquant les positions approximatives des gènes candidats sensibles à la dose énumérés dans le tableau 1, et des régions orthologues sur les chromosomes de souris 10 (bleu), 16 (vert) et 17 (rouge). Le cercle noir indique le centromère et le rectangle brun indique l'emplacement approximatif du DSCR. (B) L'étendue de la trisomie dans les modèles murins de DS discutés dans le texte est indiquée. La souris Tc1 porte une copie de Hsa21 (avec quelques délétions), tandis que les autres modèles contiennent tous des duplications de régions de souris orthologues à Hsa21. (C) Croisements de souches de souris dont l'analyse a été rapportée. Lorsqu'une souche avec des copies supplémentaires de gènes a été croisée vers une déficience [Ms1Rhr, Ms4Yah ou Df (16) 2Yey], les régions où le dosage du gène a été réduit de trois à deux copies sont indiquées par une boîte jaune. Sous B et C, les cases rouges et vertes indiquent respectivement la présence ou l'absence de phénotypes dans les domaines suivants: apprentissage et mémoire (LM), électrophysiologie (E), cœur (H) et cranio-faciale (CF). Les cases grises indiquent

qu'aucune analyse n'a été rapportée. Notez que, dans de nombreux cas, différents dosages ont été utilisés dans les différents modèles et croisements, ce qui rend les comparaisons directes difficiles, et dans certains cas, les phénotypes entraînent une amélioration plutôt qu'un défaut, par ex. Ts1Yah montre une amélioration de l'apprentissage et des réponses LTP par rapport aux témoins euploïdes. Pour plus de détails, voir le texte principal (**Lana-Elola, et al., 2011**).

VII.6.2. Les corrélations génotype-phénotypes

L'analyse des trisomies 21 partielles par des corrélations génotypes-phénotypes, a permis de démontrer que la présence ou l'absence des phénotypes chez les individus aneuploïdiques a permis d'établir des cartes phénotypiques, identifiant des segments chromosomiques liés au syndrome, comprenant les différents aspects cliniques, physiques, cellulaires et physiologiques de la trisomie 21 (Delabar, *et al.*, 1993; Korenberg, *et al.*, 1994). Deux grandes hypothèses ont été posées concernant l'origine du SD : celle de la région critique du SD et celle du syndrome de gènes contigus

- **L'hypothèse de la région critique du syndrome de Down**

Le phénotype du SD résulte de la surexpression de gènes spécifiques situés en région bien précise du chromosome 21 qu'on appelle **DSCR (Down Syndrome Critical Region)**, à cause de la présence de 3 copies du chromosome 21 au lieu de 2 copies (Rahmani, *et al.*, 1989; Korenberg, *et al.*, 1990; Delabar, *et al.*, 1993).

En 1989, Rahmani et al ont proposé que la duplication d'une région spécifique du chromosome 21 pourrait être responsable des principales caractéristiques du syndrome de Down, à partir d'une étude moléculaire menée sur deux patients avec duplication partielle du chromosome 21. Ils ont constaté que D21S55 a été dupliqué dans les deux cas. Sa taille estimée entre 400 et 3000 kilo base. Cette région, localisée sur la partie proximale de 21q22.3 (Rahmani, et al., 1989). En 1993, une nouvelle étude est publiée. Les analyses ont été effectuées sur 10 patients présentant une trisomie partielle, sur lesquels les auteurs ont évalué 33 paramètres cliniques. Ils ont ainsi rapporté qu'un tiers des phénotypes du SD est associé à la région DS1S55 (Figure 26) (Delabar, *et al.*, 1993).

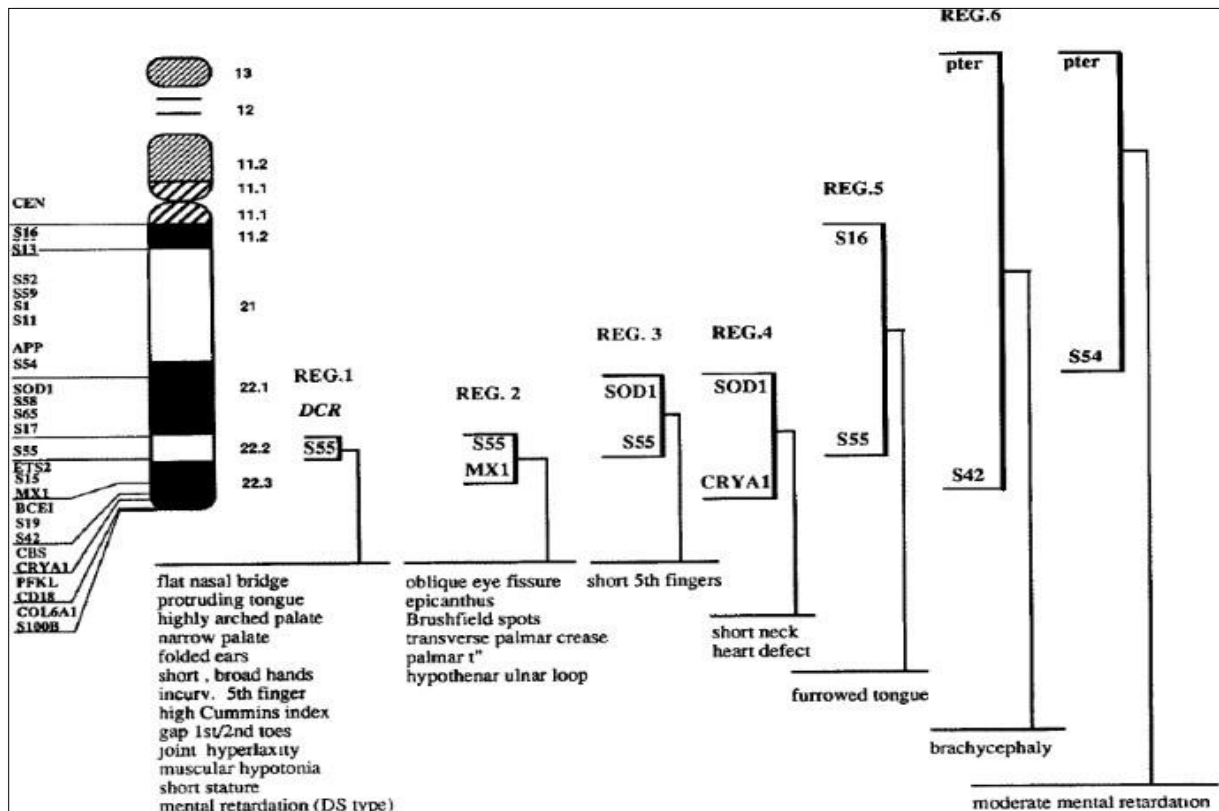


Figure 26 : Cartographie moléculaire de 24 caractéristiques du syndrome de Down sur le chromosome 21 : Pour chaque caractéristique, la région minimale du chromosome 21 (région 1–6) a été définie comme la région qui a été triplée chez chacun des patients exprimant cette caractéristique. La région pter-D21S54 correspond au segment du chromosome 21 trisomique chez le patient ML. L'ordre et la localisation régionale des sondes sur le chromosome 21 sont cohérents avec les données de cartographie génétique et physique récentes (Delabar, *et al.*, 1993)

- **L'hypothèse du syndrome des gènes contigus**

Le phénotype du SD est le résultat des modifications de doses et des interactions de plusieurs gènes répartis sur l'ensemble du HSA21. Les études incluant un plus grand nombre de cas de trisomie partielle et une cartographie génétique plus détaillée ont montré que différentes régions de Hsa21 contribuent à différents phénotypes. (Korenberg, *et al.*, 1994; Korbel, *et al.*, 2009)

En 1994, Korenberg et al ont cartographié 25 traits phénotypiques d'après l'étude de 16 patients atteints de trisomies partielles. Parmi ces patients, trois sont atteints d'une trisomie pour la région proximale du bras long et présentent notamment des anomalies de la face, une microcéphalie, une petite taille et une hypotonie. Ces résultats sont en contradiction avec la carte génétique élaborée en 1993 par Delabar et al. Ces auteurs suggèrent ainsi qu'un ou

plusieurs gènes présents dans une seule région devraient être en grande partie responsables d'un trait phénotypique donné, lorsque la pénétrance et l'expressivité du trait sont les mêmes chez les individus atteints de T21 complète et chez ceux possédant des duplications de la région. Au contraire, quand deux duplications chromosomiques non chevauchantes entraînent le même phénotype, ce trait doit être affecté par de multiples gènes. L'apparition de la plupart des traits phénotypiques est due à la duplication de plusieurs régions. Par exemple, la petite taille des patients est associée à des duplications de la région centromérique du HSA21 ou de la partie télomérique. Néanmoins, il existe bien des régions génétiques identifiables avec un rôle prédominant pour certains phénotypes : le phénotype "face plate" est principalement associé à une trisomie de la région de la DSCR mais d'autres gènes du HSA21 participent également à l'apparition de ce phénotype chez les individus trisomiques. Ils établissent ainsi une carte phénotypique qui montre que cette maladie est un syndrome de gènes contigus (Korenberg, *et al.*, 1994).

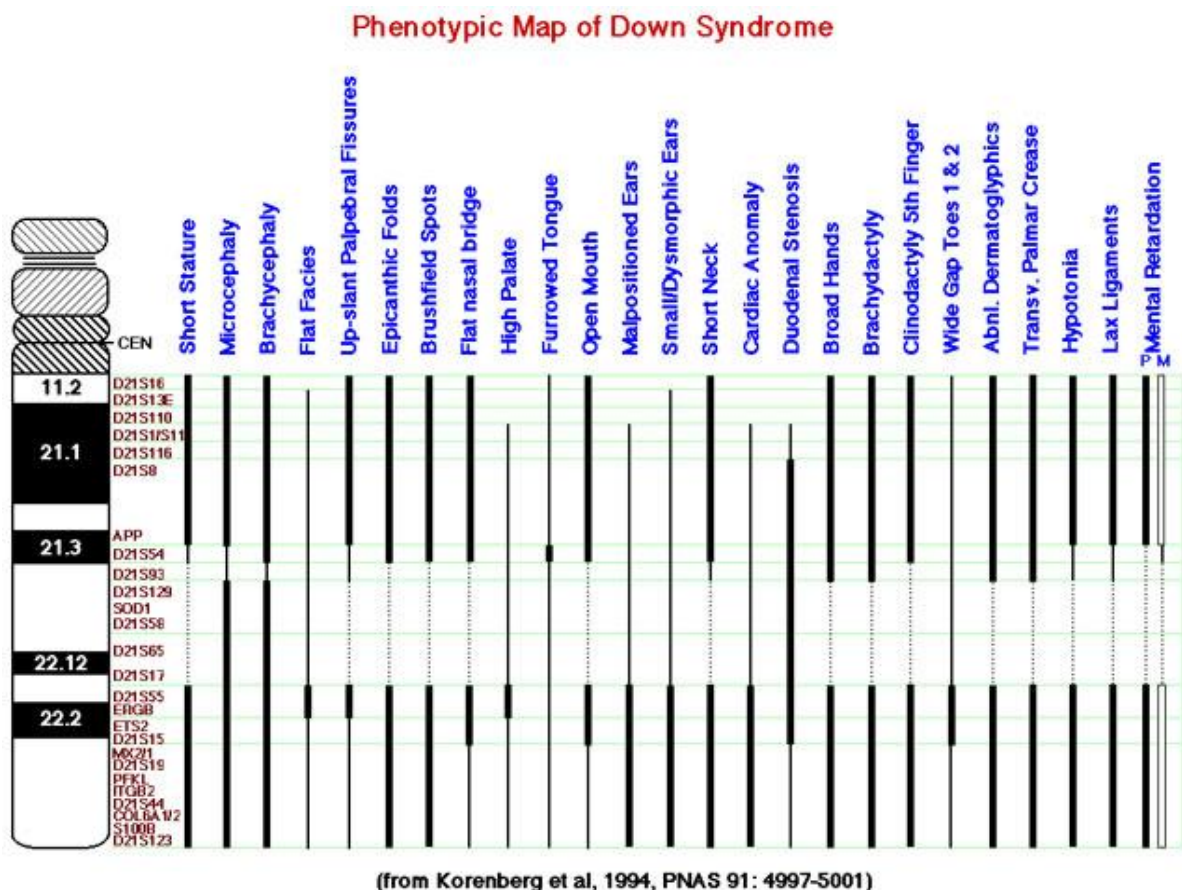


Figure 27 : La carte présente des régions du chromosome 21 humain associées aux différents symptômes composant le syndrome de Down (Korenberg et al. 1994).

En 2009 Korbelt al ont présentonsé une carte génétique à haute résolution des phénotypes DS basée sur une analyse de 30 sujets porteurs de trisomies segmentaires rares de diverses régions de HSA21. ils ont utilisé des technologies génomiques de pointe, ils ont cartographié les trisomies segmentaires à une résolution au niveau de l'exon et identifié des régions discrètes de 1,8 à 16,3 Mo susceptibles d'être impliquées dans le développement de 8 phénotypes DS, dont 4 sont des malformations congénitales, y compris aiguës leucémie mégacaryocytaire, trouble myéloprolifératif transitoire, maladie de Hirschsprung, sténose duodénale, anus imperforé, retard mental sévère, maladie DS-Alzheimer et cardiopathie congénitale spécifique au DS (DSCHD) (Korbelt, *et al.*, 2009)

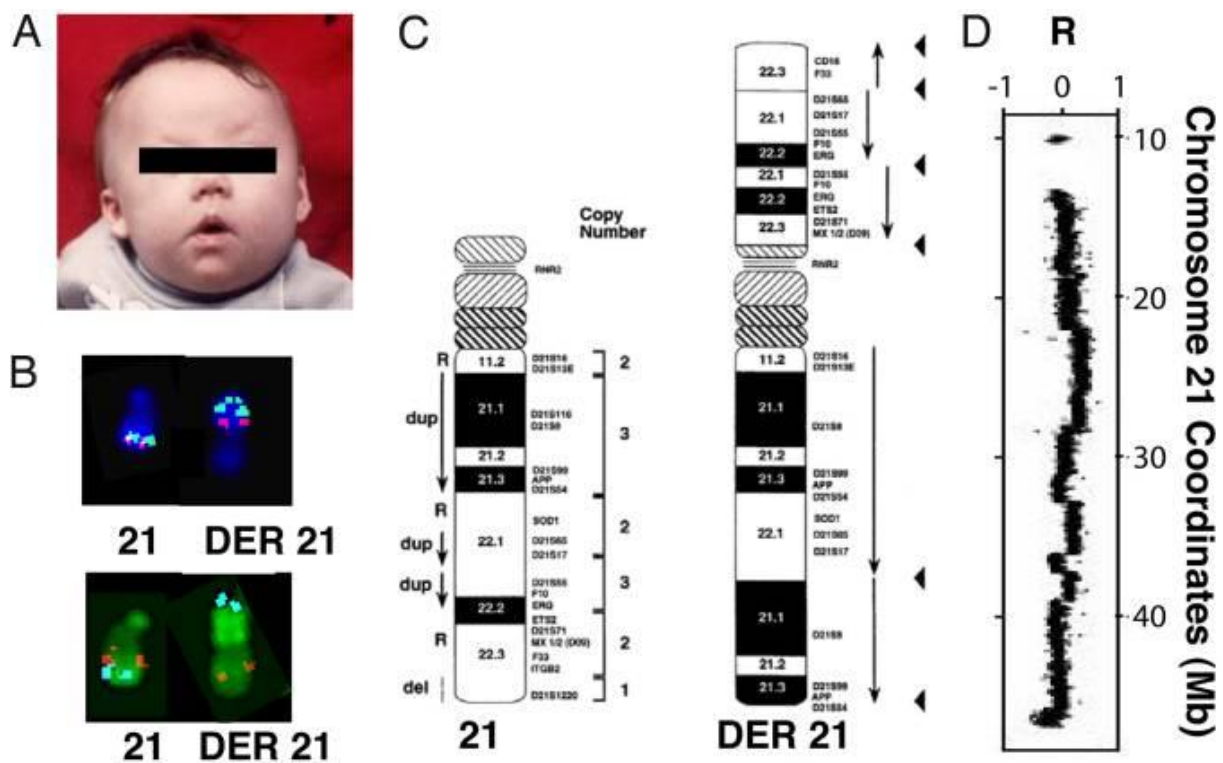


Figure 28 : Analyse haute résolution du sujet Dup21WB. (A) Photographie (âge, 4 mois). (B) L'analyse BAC-FISH indique une duplication de D21S55 (bleu) mais pas MX1 / 2 (fuchsia). 21, HSA21 normal; DER21, chromosome réarrangé. L'orientation des segments non dupliqués est indiquée en rouge (SOD1) et en bleu (CD18 / ITBG2). (C) Résumé de la duplication et de l'orientation des segments détectés en utilisant 19 FISH et 24 marqueurs moléculaires. (D) Analyse HR-CGH. Les rapports log2 mesurés pour Dup21WB par rapport au pool témoin le long de HSA21 sont affichés (Korbelt, *et al.*, 2009).

- **D'autres hypothèses**

Des hypothèses plus récentes ont été envisagées pour cerner l'origine des phénotypes associés au SD :

- L'effet de la sur-expression des gènes présents en trois exemplaires pourrait être direct ou indirect via la dérégulation globale de l'expression des gènes ;
- Certains phénotypes seraient liés à la T21 par des allèles spécifiques de gènes du HSA21 ou par l'interaction de ces produits de gènes avec des allèles spécifiques de gènes qui n'appartiennent pas au HSA21 ;
- Certains phénotypes seraient associés à des dérégulations de gènes du fait de la présence du matériel chromosomique supplémentaire et non pas de gènes particuliers (Antonarakis *et al.* 2001)
- Des régions chromosomiques non codantes conservées au cours de l'évolution pourraient être impliquées dans l'expression génétique de ce syndrome (Dermitzakis *et al.*, 2002).

Nouveaux recherche sur les gènes sensibles à la dose sous-jacents au DS ont été rendus possibles par la génération de plusieurs modèles murins de DS. Hsa21 partage la synténie conservée avec les régions orthologues sur trois chromosomes de souris: Mmu10, Mmu16 et Mmu17 . Les deux premiers modèles générés, les souris Ts65Dn et Ts1Cje, étaient des animaux avec des duplications de parties de Mmu16 qui sont orthologues à Hsa21. La souche Ts65Dn porte un chromosome supplémentaire qui a une région de Mmu16 transloquée sur un court segment de Mmu17, et est donc trisomique pour les gènes 104 sur Mmu16 qui sont orthologues aux gènes Hsa21 Les deux souches présentent certaines des caractéristiques de la DS, y compris des difficultés d'apprentissage, et ont donc été utilisées pour affiner la recherche de gènes sensibles au dosage. Plus récemment, la technologie Cre-loxP a été utilisée pour concevoir avec précision des duplications des régions orthologues Hsa21 (Lana-Elola, *et al.*, 2011).

Plus récemment, l'analyse de l'expression des gènes du chromosome 21, à partir de lymphoblastes a permis de classifier les gènes du HSA21 suivant leur niveau d'expression ; ainsi, 29% des gènes sont sensibles à un effet de dose ou sont amplifiés, 56% sont compensés et 15% présentent une expression variable d'un individu à l'autre. L'expression de la plupart des gènes serait donc compensée chez les patients SD. Les variations d'expressions des gènes, observées dans la T21, sont contrôlées par des mécanismes impliquant des régulateurs en cis et en trans, qui agissent directement sur le réseau de régulation de la transcription. Les

gènes surexprimés sont fortement susceptibles d'être impliqués dans les phénotypes du SD, alors que les gènes à expression variable pourraient expliquer les variations phénotypiques observées chez les patients (Aboudafir, 2018).

Enfin, Lyle et al. (2009) ont établi de nouvelles données contre l'hypothèse de la DSCR. Les auteurs ont étudié les aberrations chromosomiques de patients présentant des monosomies et des trisomies du HSA21 dans le but d'identifier des gènes (ou des petites régions) participant à l'établissement des phénotypes des patients. Toutes les M21 partielles de cette étude sont ainsi uniques et ne présentent aucun point de cassure commun. Concernant les T21, il s'avère que plus la région tripliquée est dense en gène, plus les phénotypes sont sévères. Les auteurs ont ainsi déterminé des régions de susceptibilité (RS) pour 25 des phénotypes observés dans la T21, et 27 RS pour les phénotypes de la M21. Ces RS seraient modifiées par d'autres loci du HSA21, ou encore par des régions ailleurs dans le génome (Aboudafir, 2018).

La T21 fait l'objet de programmes de dépistage anténatal basés sur l'âge maternel, les marqueurs sériques maternels (MSM), ou l'échographie. Le diagnostic prénatal repose sur l'étude du caryotype fœtal. Le dépistage et le diagnostic prénatal de la T21 sont deux étapes successives du processus de choix éclairé de la femme enceinte (Aboudafir, 2018).

I. Dépistage prénatal de la trisomie 21

Le dépistage prénatal désigne l'ensemble des techniques proposées aux femmes enceintes dans le but d'identifier celles ayant un risque augmenté de donner naissance à un enfant porteur d'une T21, selon la Haute Autorité de Santé (HAS). Le diagnostic prénatal, quant à lui, vise à déterminer in utero si l'embryon ou le fœtus est porteur ou non (Aboudafir, 2018).

II. Méthodes de dépistage anténatal actuelles

II.1. Imagerie fœtale

La principale méthode d'imagerie fœtale utilisée est l'échographie. Comme elle ne présente aucun risque pour le fœtus, elle peut être appliquée de façon systématique, sans suspicion préalable. Plus de 90 % des fœtus (Aboudafir, 2018)

II.2. Clarté nucale

L'échographie au premier trimestre de grossesse montre une accumulation de fluide derrière le cou, entre l'ectoderme et le mésoderme (figure 12). Ce signe est visible dès le premier trimestre chez environ 75 à 80 % des fœtus porteurs d'une T21. Il est non spécifique, car associé aussi aux trisomies 13, 18, au syndrome de Turner, aux anomalies des gonosomes, et à d'autres pathologies (Aboudafir, 2018).

II.3. Dosage des marqueurs sériques

Le syncytiotrophoblaste a de nombreuses fonctions telles que l'échange d'ions et de nutriments, la synthèse de stéroïdes et d'hormones peptidiques. Certaines de ces hormones sont modifiées si le fœtus porte une T21, permettant leur utilisation dans le cadre du dépistage de la T21. Globalement, les produits fœtaux diminuent {alpha-fœtoprotéine (AFP), estriol non conjugué (uE3)} tandis que les produits maternels augmentent {hormone chorionique gonadotrope (hCG), inhibine, activine}. L'inhibine A augmenté dans le sérum maternel mais diminue dans le fluide amniotique (Aboudafir, 2018).

II.4. Programmes de dépistage anténatal

Dès les années 1970, des programmes de dépistage systématique, dit de masse, ont été proposés aux femmes âgées de plus de 35 à 38 ans selon les pays. Ce seuil a été ainsi fixé car,

à cet âge, la probabilité de fausse couche liée à l'amniocentèse équivaut à celle de trouver chez un fœtus atteint de T21 (soit 1/250).

Depuis, divers programmes se sont développés, Ils sont basés sur une combinaison de 2 ou 3 marqueurs (« triple test »), au premier trimestre (entre 11 et 14 semaines) ou au deuxième trimestre (entre 14 et 18 semaines). Dans une étude belge récente, l'incidence observée de la T21 a été réduite de moitié environ en 10 ans, pour s'établir aux alentours de 1/1500 naissances, suite à la généralisation du dépistage sérique maternel (Aboudafir, 2018).

II.5. Test de dépistage prénatal non invasif (DPNI)

Le DPNI a été mis en place en vue de diminuer le taux de gestes invasifs et le risque inhérent. L'une des principales contraintes du DPNI est la faible quantité d'ADN fœtal circulant (cfDNA) dans le sang maternel, à savoir entre 3 et 6 % de l'ADN circulant selon l'âge gestationnel, soit environ 50 copies/mL dans le plasma maternel (Aboudafir, 2018).

III. Diagnostic prénatal de la trisomie 21

Le diagnostic prénatal doit légalement être précédé d'une consultation en conseil génétique. En cas de diagnostic invasif, il faut accéder à un tissu fœtal. Cet accès se fait par amniocentèse, choriocentèse ou cordocentèse, techniques présentant des risques pour le fœtus (Aboudafir, 2018)

III.1. Caryotype fœtal

La réalisation du caryotype fœtal permet de déterminer l'ensemble des chromosomes et de leurs aberrations d'une taille minimale de 2×10^6 bases. La bande chromosomique 21q22 établit un diagnostic certain (pathognomonique), et caractérise la forme sévère de la maladie. Le délai de réalisation du caryotype est compris entre 10 et 21 jours (Aboudafir, 2018).

III.2. Hybridation fluorescente in situ (FISH) dans les noyaux en interphase

En cas de diagnostic tardif ou de forte suspicion échographique, il est possible de recourir à une méthode rapide de marquage des noyaux en interphase par FISH, avec des sondes d'ADN spécifiques du chromosome 21. Cette méthode rapide (moins de 24 heures) permet de dénombrer les chromosomes 21, mais ne permet pas d'étudier l'ensemble du caryotype ni de séparer les trisomies libres de celles par translocation (Aboudafir, 2018).

III.3. PCR quantitative fluorescente (QF-PCR)

La technique de la PCR quantitative fluorescente est basée sur l'amplification de régions chromosomiques très polymorphes. Ces régions regroupent les marqueurs

microsatellites et les répétitions en tandem (STR). Cette méthode est automatisable et plus facile à réaliser que la technique FISH interphasique (Aboudafir, 2018).

IV. Conseil génétique

Le conseil génétique est un processus de communication qui a pour but de résoudre les problèmes associés à la présence ou au risque d'apparition d'une maladie génétique héréditaire dans une famille. Son rôle expliqué des données médicales compliquées, est d'aider les patients à comprendre ces informations ainsi d'aider à pondre le choix qui leur convient le mieux.

Le conseil génétique joue un rôle grandissant dans différents domaines de la médecine, il est indispensable dans le contexte du prénatal. Il doit fournir aux individus une information médicale précise et un soutien psychologique. Le conseil génétique est un trait important dans le cas de diagnostic de la trisomie 21, car les parents sont confrontés à prendre une décision difficile, soit garder l'enfant ou l'avortement (Pas en Algérie car l'avortement est interdit par la loi), et là le conseil génétique entre en jeu pour aider les parents dans leur décision et fournir un soutien psychologique. Le médecin traitant peut donner des avis car le dernier choix revient aux parents de le prendre (Aboudafir, 2018).

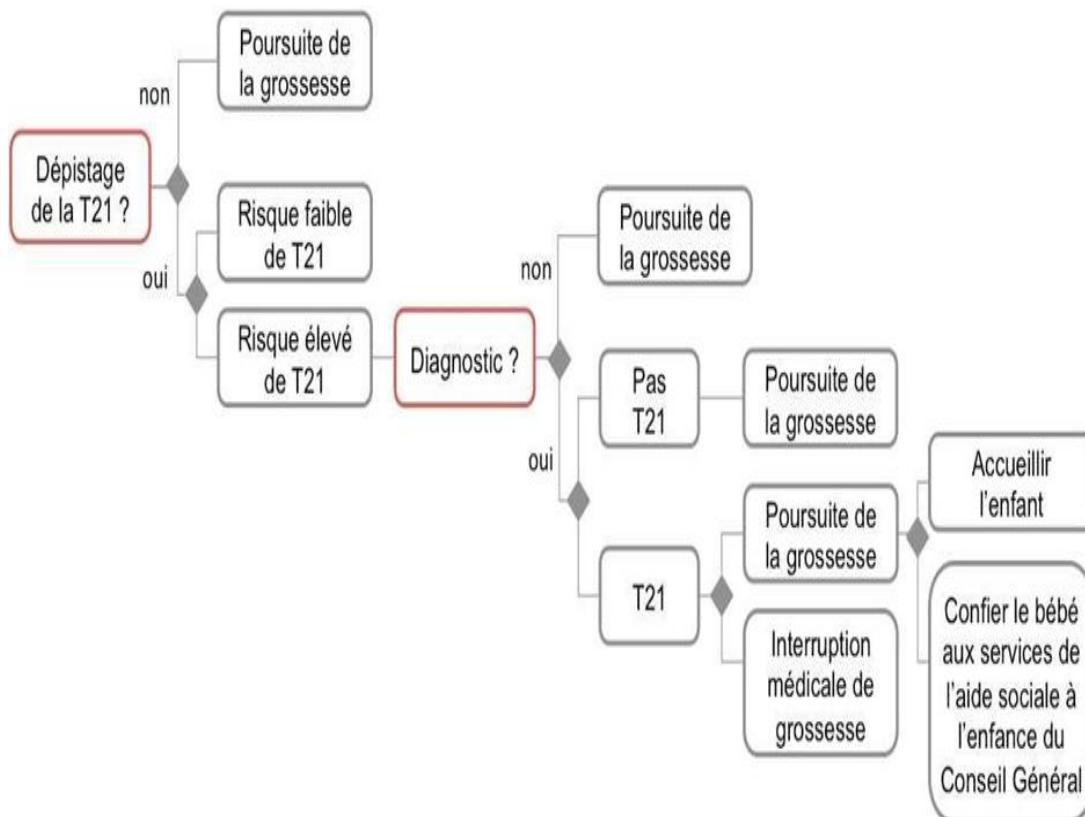


Figure 29 : Choix éclairé de la femme enceinte d'après le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) (Aboudafir, 2018)

PARTIE 2 :

MÉTHODOLOGIE



I. Objectifs du travail

L'objectif primordial de cette recherche est d'étudier le syndrome de Dawn dans la région de l'Est Algérien et de cibler la population de risque associé à ce syndrome afin de fournir des données sur la cytogénétique et l'épidémiologie du syndrome de Down dans l'Est d'Algérie. D'autres objectifs s'ajoutent à cette recherche :

- Déterminer le rapport de masculinité des enfants répertoriés pour cette étude.
- Estimer les proportions de différents types cytogénétiques de trisomie 21.

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

II. Présentation

Il s'agit d'une étude prospective sur les dossiers médicaux des sujets atteints de syndrome de Down (trisomies 21) consultés par les médecins du service de cytogénétique de l'hôpital Ibn Rochd d'Annaba durant la période allant de janvier 2019 jusqu'à mars 2020. La deuxième partie a été consacrée à l'étude des caryotypes.

Cette étude s'est étalée sur une durée de 4 mois et nous a permis d'explorer les dossiers et de collecter des informations des patients.

100 sujets atteints de la trisomie 21, des deux sexes, de plusieurs wilayas du Nord-est de l'Algérie ont été inclus dans la présente étude.

III. Critères de sélection

III.1. Critères d'inclusion

Il s'agit de tous les cas porteurs de la trisomie 21 présents dans ces structures dont les parents sont consentants, et qui présentent un tableau clinique propre à ce syndrome (retard mental, syndrome dysmorphique, présence des malformations congénitales, etc...).

III.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude, tous les sujets dont nous n'avons pas avoir des données indispensables à notre étude comme l'âge maternel, la consanguinité, les antécédents familiaux.

IV. Méthodologie

IV.1. Exploration des dossiers

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux mis à notre disposition. Nous avons visé de rechercher les principaux facteurs de risque du SD dans notre population :

- Consanguinité,
- Antécédents familiaux,
- Antécédents du couple (fratrie)
- Age maternel.

L'anonymat et la confidentialité des patients ont été respectés lors du recueil des données et du déroulement de l'étude.

IV.2. Caryotype standard sur sang total

IV.2.1. Recueil et traitement de l'échantillon

Un volume de 2 à 5 ml de sang veineux est prélevé stérilement sur héparine et maintenu à température ambiante.

IV.2. Mise en culture

Le principe de cette étape est de cultiver les lymphocytes du sang périphérique dans un milieu de culture stérile en présence de phytohémaglutine (PHA) pour induire la prolifération mitotique. Ce milieu de culture (milieu synthétique) enrichi en sels minéraux, glucose et acides aminés, est préparé stérilement dans un tube tout en ajoutant 05 ml de RPMI (Milieu de culture synthétique), 2 ml de SVF (Sérum de Veau fœtal), 02 à 03 gouttes d'antibiotiques (Streptomycine et Pénicilline), 02 à 04 gouttes de PHA (Phytohémaglutine). Une fois ce milieu de culture est préparé, 50 µl du sang total vont être ajoutés. Les tubes sont ensuite rebouchés (2 par patient) et placés dans l'étuve à pression CO₂ à 37°C pendant 72 heures.

IV.3. Arrêt de la culture cellulaire ou blocage des mitoses

Après 72 heures de culture, les lymphocytes activés sont bloqués au stade de métaphase afin de pouvoir observer les chromosomes par l'ajout de 03 gouttes de colchicine (10mg/l). 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 colchicine puisse agir. Les chromosomes dans cette étape vont rester bloqués au niveau de la plaque équatoriale.

IV.4. Choc hypotonique

Après 2 heures de réincubation dans l'étuve à 37°C, on centrifuge les tubes 10 min à 1000 tr/min et on élimine le surnageant, puis on ajoute une solution de KCl (0.056 M) déjà préparé à partir d'un mélange de 0,56 g (KCl) + 100 ml eau distillée

(la solution de KCl est une solution hypotonique qui entraîne un gonflement des cellules par effet osmotique en éparpillant les chromosomes). 5 ml du milieu hypotonique sont rajoutés, bien remettre en suspension le culot dans ce volume dans le vortex puis on incube les préparations dans l'étuve à 37°C pendant 30 min. Si cette étape est sautée, les chromosomes restent les uns sur les autres.

IV.5. Fixation des préparations métaphasiques

Cette étape consiste à fixer les suspensions cellulaires afin de préserver les structures internes des cellules, et de pouvoir appliquer les techniques de coloration par la suite (Hayes *et al.*, 1998). Un fixateur est préparé à partir de trois volumes d'éthanol additionnés d'un volume d'acide acétique (annexe 3).

Après incubation de 30 min à 37°C de l'étape précédente, s'ensuit une série de fixations. Les tubes sont d'abord centrifugés pendant 10 min à 1000 tr/min, le surnageant est ensuite éliminé. Le culot est prudemment remis en suspension (cellules fragiles à ce stade) au vortex. 1 ml de fixateur sont rajoutés tout en agitant, puis on complète le tube jusqu'à 4 ml et on homogénéise par retournement (ce premier lavage ne sert qu'à éliminer le reste de KCl). Une autre centrifugation est réalisée pendant 10 min à 1000 tr/min, le surnageant est encore éliminé, puis le tube à nouveau rempli par le fixateur. Cette dernière étape est répétée jusqu'à l'éclaircissement du culot et l'élimination de tous les débris cellulaires. Dans ce cas, le surnageant est retiré avec une pipette pasteur en laissant comme même un volume de 01 à 02 ml (volume proportionnel avec la quantité du culot cellulaire). Ce paramètre aura son importance par la suite pour la détermination de la densité des lames en noyaux. Les cellules fixées sont ainsi prêtes à l'étalement ou à une conservation à -4°C.

IV.6. Etalement chromosomique

Cette étape a pour but d'obtenir des métaphases avec des chromosomes bien séparés et non réfringents. Pour sa réussite, on procède d'abord à une préparation des lames, qui doivent être parfaitement propres et non hydrophobes. Les lames sont placées dans un porte lames dans un congélateur à -20°C pendant 40 min. Pour étaler ces préparations fixées, on remet en suspension le culot contenant les lymphocytes fixés dans 0.1 à 1 ml de fixateur, puis à l'aide d'une pipette pasteur on aspire un peu de la solution en suspension. On fait sortir une lame du congélateur à -20 °C et on tient la pipette pasteur horizontalement au-dessus de la lame avec une distance d'à peu près 10 cm, et on laisse tomber 2 à 3 gouttes de la culture d'une façon à couvrir l'ensemble de la lame. On étale 3 lames par tube et on les laisse sécher à température ambiante. L'étalement chromosomique est sensible à plusieurs variables:

température, humidité, technique de séchage et qualité du choc hypotonique. Les lames étalées peuvent être soit directement colorées au Giemsa, ou congelées.

IV.7. Coloration directe au Giemsa

Afin de colorer les lames, on prépare d'abord 50 ml de colorant par bac et on le filtre avant son utilisation. On recouvre les lames avec la solution de coloration pendant 10 min et on les rince à l'eau courante. Les lames sont laissées pour sécher à l'air libre. Le Giemsa est un mélange de molécules principalement du groupe de Thiazines, chargées positivement, qui interagissent avec les groupements phosphate de l'ADN. La liaison thiazine-ADN provoque une diminution de la longueur d'onde d'absorbance du colorant qui passe du bleu pâle au bleu foncé (Hayes *et al.*, 1998).

IV.8. Observation microscopique

Les lames colorées sont observées au microscope optique et 15 à 20 mitoses sont analysées par patient. Si on tombe dans un cas de mosaïsme, on continue jusqu'à 100 mitoses. Nous avons choisi la meilleure plaque et avons pris des photos à partir du téléphone puis nous les avons imprimées. Enfin, nous avons classés les chromosomes manuellement en fonction de leur taille et leur index centromérique.

IV.9. Analyse statistique

Pour les illustrations graphiques, elles ont été réalisées par le logiciel Microsoft Office Excel 2007. Une analyse descriptive des données quantitatives et qualitatives a été effectuée et les résultats sont présentés sous forme des tableaux, histogrammes, secteurs et courbes. Les résultats sont exprimés en pourcentage (%) pour les variables qualitatives et en moyenne pour les variables quantitatives.

La comparaison des effectifs a été faite deux à deux par le test du χ^2 de Pearson ou Yates qui est parmi les tests les plus utilisés pour confirmer la validité d'une hypothèse. Son usage est très répandu notamment en génétique. Ce type de test permet, partant d'une hypothèse et d'un risque supposé au départ, de rejeter l'hypothèse, si la distance entre deux ensembles d'informations est jugée excessive. Il est particulièrement utilisé comme test d'adéquation d'une loi de probabilité à un échantillon d'observations supposées indépendantes.

Sa formule est la suivante

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

I. Population cible

Rappelons que notre étude a porté sur 100 patients dans la population Nord-est de l'Algérie (Figure 31).

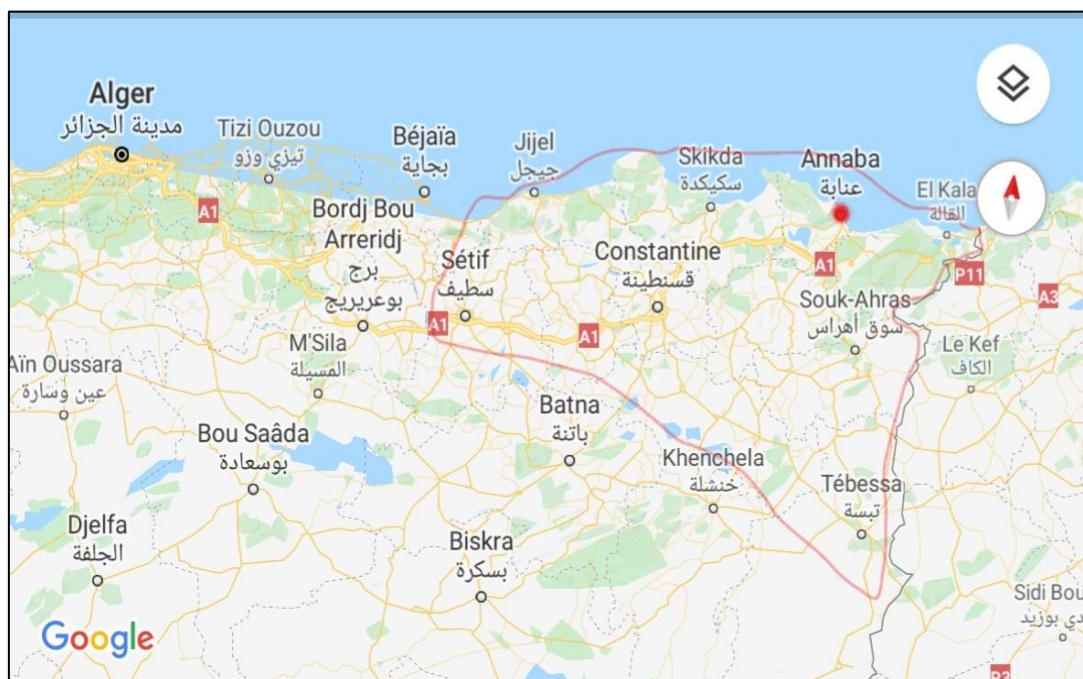


Figure 30: Wilayas d'origines des patients atteints de SD

II. Répartition de la population étudiée selon les régions

La plupart des cas proviennent d'Annaba, Skikda, Guelma, El Tarf et Souk Ahras. Inversement, Il y a moins des cas proviennent de Sétif, Jijel, Mila, Tébessa et Constantine. Cela s'explique par la proximité des wilayas d'où proviennent le plus de cas au service. En plus, Constantine et Sétif sont dotées de services de cytogénétique : laboratoire d'histologie du CHU Sétif) et service biochimie du CHU de Constantine. Les résultats sont présentés dans la figure 31.

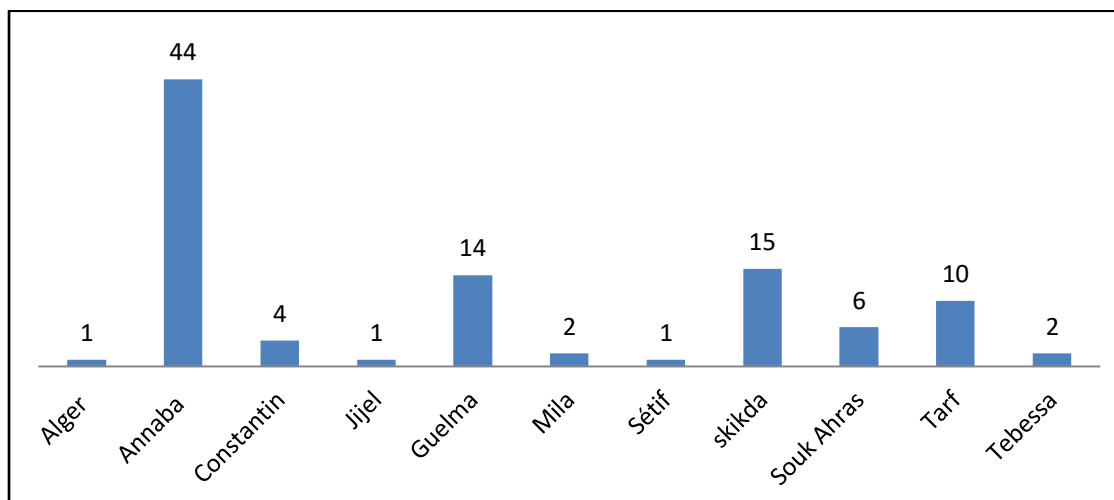


Figure 31 : Répartition de la population étudiée selon la wilaya d'origine

III. Répartition de la population étudiée selon le sexe

Les résultats obtenus dans cette étude montrent que le rapport masculin sur féminin est proche de 1,5 donc il y a une prédominance masculine dans la population étudiée : trois garçons pour deux filles (figure 8, tableau 32).

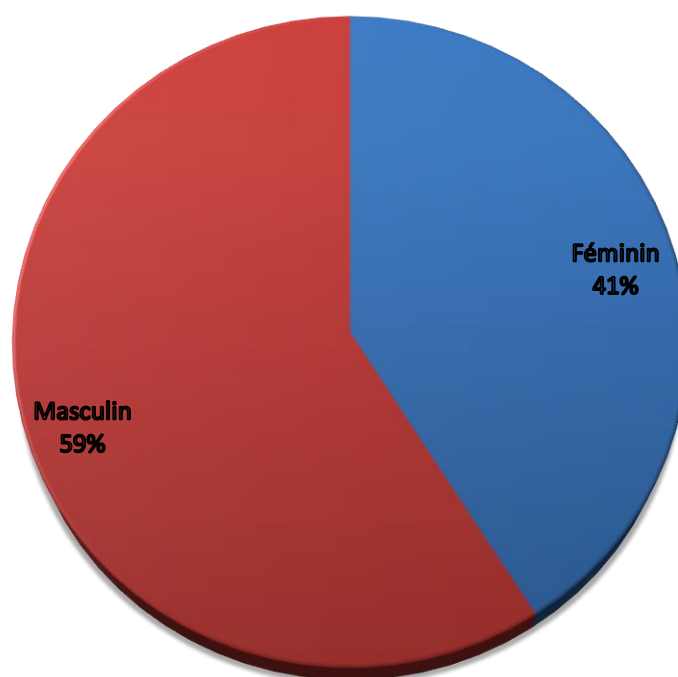


Figure 32 : Répartition de la population étudiée selon le sexe

Tableau 8 : nombres et pourcentage de filles et de garçons atteints de trisomie 21 dans la population étudiée

	Féminin	Masculin
Nombre des sujets	41	59
Pourcentage	41%	59%
Rapporte G/F	R= 1,44 ≈ 1,5	

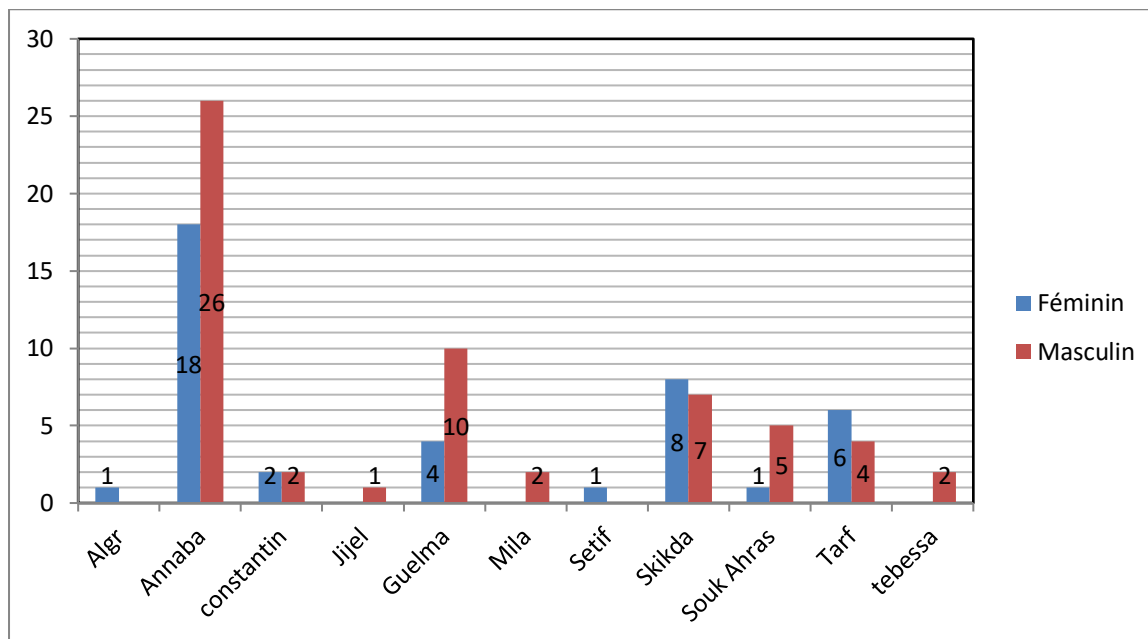


Figure 33 : Répartition de la population étudiée selon le sexe dans chaque wilaya

IV. Répartition de la population étudiée selon les facteurs de risque

IV.1. Effet de l'âge maternel

L'âge maternel à la naissance d'un enfant trisomique 21 est compris dans notre étude entre 20 à 55 ans avec une moyenne de 38,74 ans. 1 % des cas naissent des mères dont leur tranche d'âge est comprise entre 20-25 ans ; 8% entre 26-30 ans ; 19% entre 31-35 ; 31% entre 36-40 et 41 % +40 ans. La tranche d'âge plus de 40 ans présente la fréquence la plus élevée (figure33).

Aussi, 61% des cas de T21 leurs mères sont âgées de plus au 38ans . (Figure 34)

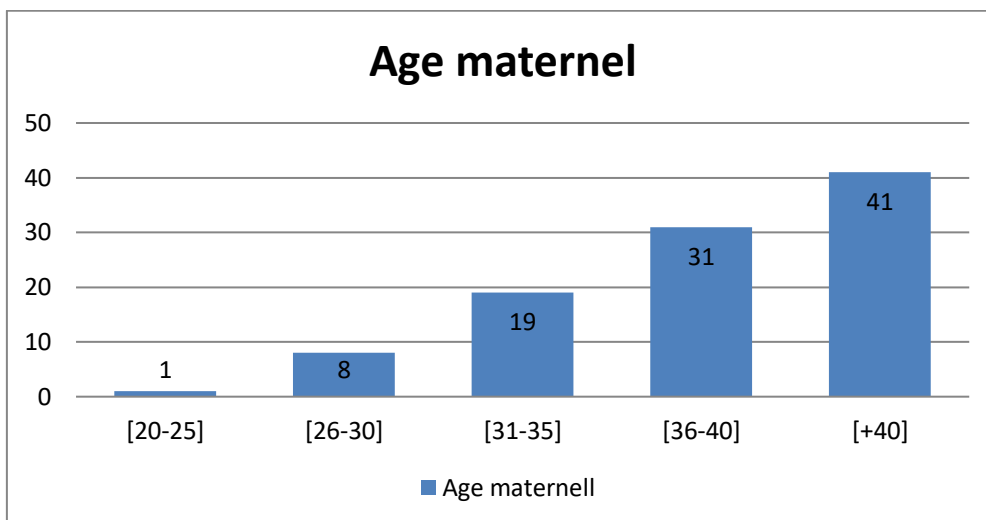


Figure 34 : Répartition de la population étudiée selon l'âge maternel

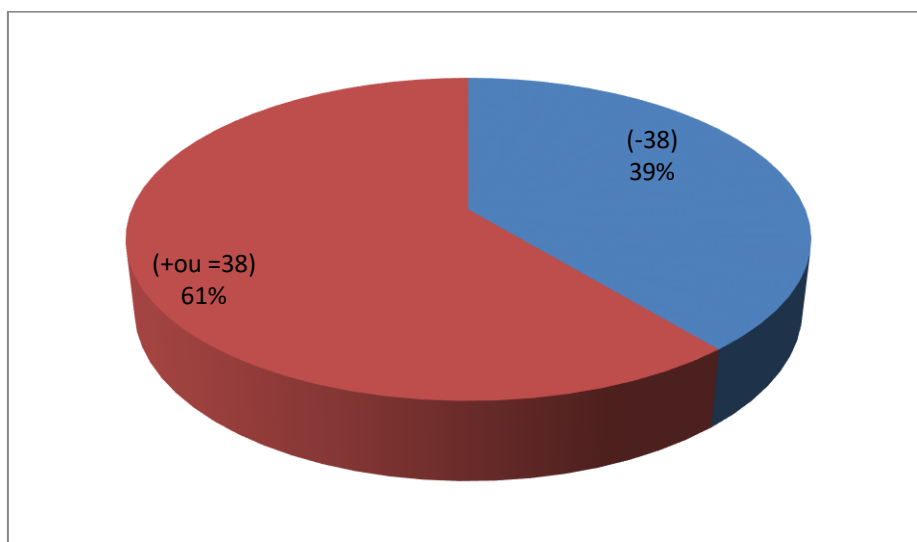


Figure 35 : Répartition de la population étudiée selon l'âge maternel

IV.2. Prédispositions génétiques à la Trisomie 21 dans la population

D'après nos résultats, la population étudiée présente une prédisposition génétique qui se manifeste par :

- Antécédents familiaux
- Consanguinité

Parmi les 100 cas intégrés dans cette étude, nous avons observé que 14% de présentent des antécédents de T21 familiaux et que près de 11% des unions sont consanguines dont 10% issus de mariage consanguin du premier degré (des cousins germains) (Figure 36).

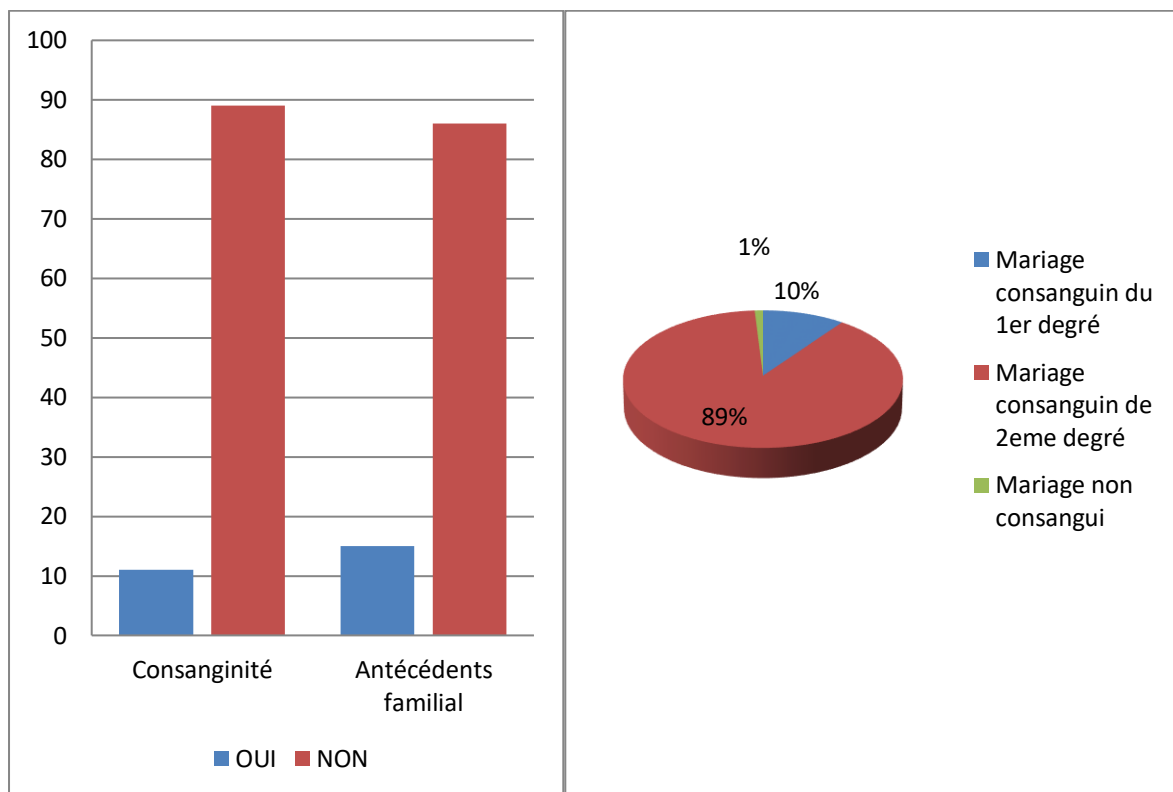


Figure 36 : Prédiposition génétique dans la population étudiée

IV.3. Effet de la consanguinité

Dans cette partie, nous avons considérés uniquement des sujets trisomiques 21 qui ont des parents consanguins avec l'exclusion des sujets avec antécédent familial dans le but d'étudier les effets de consanguinité sur le risque de naissance d'un enfant trisomique. 10 cas ont été répertoriés. Les résultats indiquent que 36% des cas naissent de mères dont l'âge est de moins de 38 ans et 63% des sujets naissent des mères dont l'âge est 38 ans et plus (tableau 9). La répartition de l'âge maternel dans la population consanguine et la population générale, est presque identique (il n'y-a pas une différence significative entre les deux populations). Nous pouvons donc supposer que la consanguinité n'a pas un effet sur la naissance d'un enfant trisomique 21 dans notre échantillon. Pour confirmer notre hypothèse, nous avons procédé au calcul du χ^2

Tableau 9 : comparaison de l'âge maternel entre la population consanguine et la population générale.

	Age maternel – 38ans (P%)	Age maternel + ou = 38ans (P%)	Age moyenne (ans)
population consanguin (P1)	36	63	39,09
Pourcentage de population générale (P2)	39	61	38,74

$$X^2 = \sum_{i=1}^{i=k} \frac{(P1i + P2i)^2}{P2i} = \frac{(36 - 39)^2}{39} + \frac{(63 - 61)^2}{61} = 0,379$$

Pour un degrés de liberté ($k-1=1$) et un seuil de tolérance de 5%, la valeur $X^2_{k-1\alpha}$ du tableau est **3.84**. La valeur du X^2 est inférieure aux valeurs $X^2_{k-1\alpha}$ ($X^2_{k-1\alpha} > X^2$), l'hypothèse est ainsi conforme : dans la population étudiée, la consanguinité n'a pas d'effet sur le risque de naissance d'un enfant trisomique 21.

IV.4. Effet d'antécédent familial

Dans cette partie, nous avons gardé les sujets trisomiques 21 avec antécédent familial avec l'exclusion des sujets trisomiques 21 dont les parents sont consanguins. 14 sujets sont ainsi inclus. Les résultats indiquent que 57% des cas naissent de mères dont l'âge est de moins de 38 ans et 43% de sujets naissent de mères dont l'âge est 38 ans et plus. Il y a une différence significative dans la répartition de l'âge maternel dans les deux populations (**augmentation de pourcentage des sujets nés des mères dont l'âge est moins de 38 ans dans la population où l'antécédent familial est bien installé**). Nous pouvons ainsi supposer que l'antécédent familial augmente le risque de la naissance d'un enfant trisomique 21 et pour confirmer notre hypothèse, nous avons procédé au calcul du X^2 .

Tableau 10 : comparaison de l'âge maternel entre les mères avec un antécédent familial et les mères sans antécédents.

	Age maternel – ou =38ans (P%)	Age maternel + ou =38ans (P%)	Age moyenne (ans)
Pourcentage de population antécédent familiale (P1)	50	50	35,86
Pourcentage de population générale (P2)	39	61	38,74

$$X^2 = \sum_{i=1}^{i=k} \frac{(P1i + P2i)^2}{P2i} = \frac{(57 - 50)^2}{39} + \frac{(50 - 61)^2}{61} = 5,086$$

Pour un degré de liberté ($k-1=1$) et un seuil de tolérance de 5%, la valeur $X^2_{k-1\alpha}$ est **13.62**

La valeur X^2 est supérieure aux valeurs $X^2_{k-1\alpha}$ ($X^2_{k-1\alpha} < X^2$). L'hypothèse est rejetée. Ainsi, dans notre population, l'antécédent familial a un effet sur le risque de naissance d'un enfant trisomique 21.

- Calcule de l'effet de l'antécédent familial sur le risque de naissance d'un enfant trisomique 21 (E)

Dans la population étudiée, il y a une augmentation du pourcentage des sujets nés de mères dont l'âge est moins de 38 ans à 39% dans la population générale au 50% dans la population où l'enfant trisomique a un antécédent familial

$$E = \frac{50}{39} = 1,28$$

L'antécédent familial augmente le risque de la naissance d'un enfant trisomique 21 par 1,28

V. Le caryotype

A partir des résultats des caryotypes, 5% des trisomies 21 retrouvées sont mosaïques, 92% sont homogènes et 3% présentent des trisomies 21 par Translocation (Figure 36).

On note aussi un cas mosaïque entre deux anomalies chromosomiques l'une est une anomalie de structure $t(13; 21)$ avec un pourcentage de 6% et l'autre est une anomalie de nombre c'est la présence d'un chromosome 21 surnuméraire avec un pourcentage de 94%

Tableau 11 : distributions des caryotypes chez les enfants Trisomique

Types cytogénétiques du syndrome de Down	Caryotypes	Nombres des cas
Trisomie 21 libre et homogène	47,XX,+21 ou 47,XY,+21	92
Trisomie 21 en mosaïque	47,XX,+21/ 46,XX ou 47,XY,+21/46,XY	5
Trisomie 21 par translocation		
translocation 21;21	47,XY,+21	1
translocation 14;21	46,XY,t(14q-21q)	1
translocation 13;21 en mosaïque avec T21 libre	46,XY,t(13q-21q)[93%]/47,XY,+21 6%	1
Totale		100

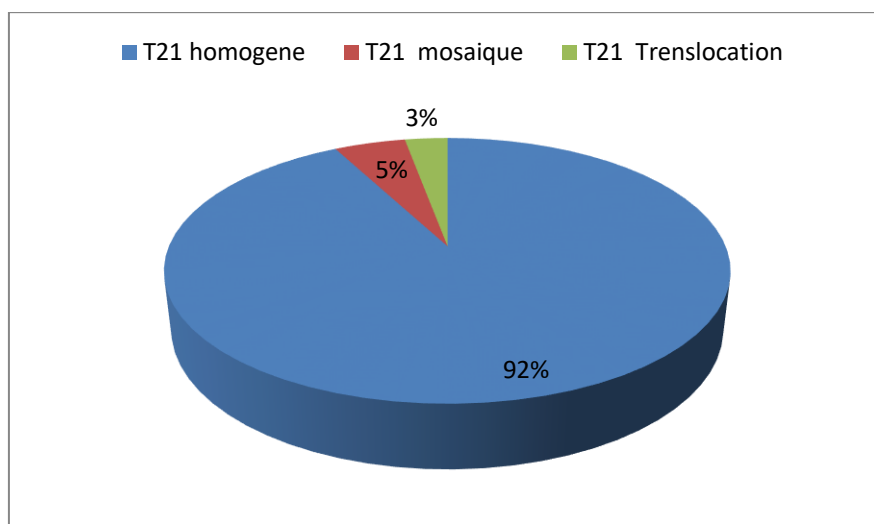


Figure 37 : fréquences des caryotypes chez les enfants Trisomique

VI. Dépistage et diagnostic de la trisomie 21

19 femmes à un enfant trisomique examiné un médecin pendant la grossesse et elles ont fait l'échographie pendant plusieurs période de la grossesse ont été questionné à propos du moment où elles apprirent que leurs enfants peut-être (l'étude été fait en dehors de notre stage dans hôpital)

Les résultats montre que : 12 (63%) femmes ont savoir dans la première année de naissance, 5 (26%) dans la deuxième année et 2 (11%) après la deuxième année.

En plus 7 femmes seule qui leurre enfants trisomiques confirmé par un caryotype les autres (63%) pressante les signe clinique de la trisomie 21 mais non confirmé par un caryotype.

Une exception

Trois femmes ont été informées avant la naissance par le médecin que leur enfant pu être trisomique cependant, cela n'a été confirmé qu'après la naissance

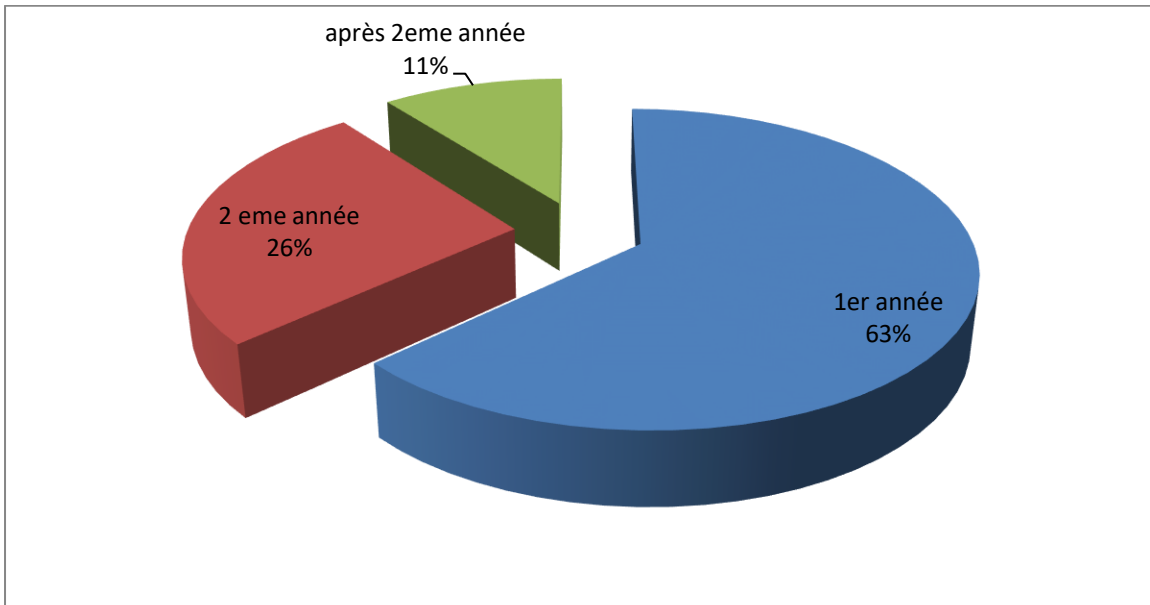


Figure 38 : la distribution des moments que les femmes ont connu que leurs enfants est trisomique

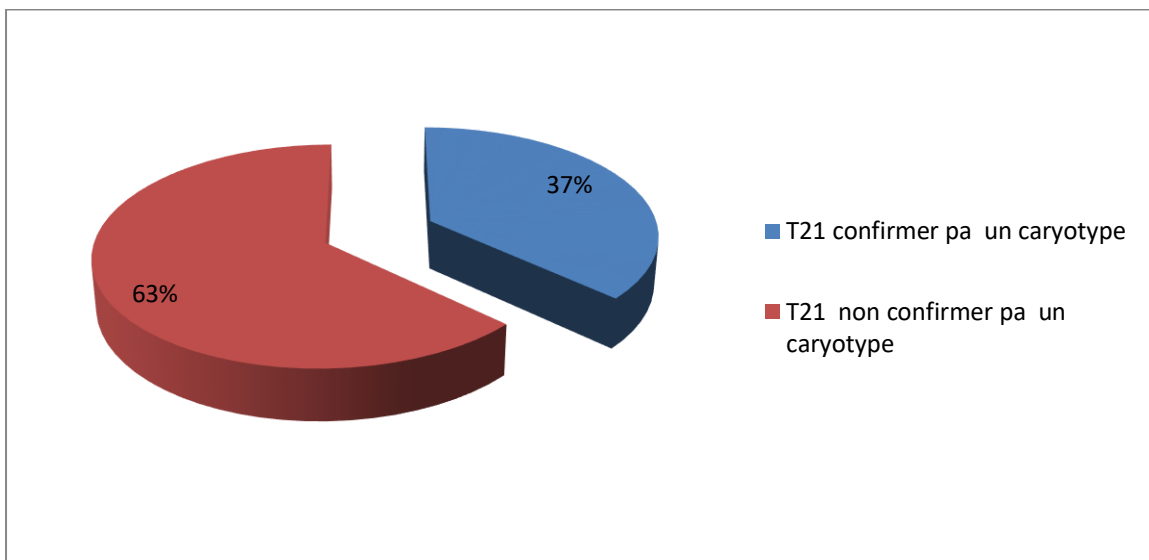


Figure 39 : pourcentage des enfants T21 confirmé ou non par un caryotype

Les résultats issus de ce travail concernant les facteurs de risque liés à la survenue de la trisomie 21, dont les données ont été exploitées à partir des dossiers de 100 enfants, au sein du service de cytogénétique de l'hôpital Ibn Rochd CHU Annaba.

Nos résultats concernant la répartition des enfants trisomiques (n=100) selon le sexe montrent une prédominance masculine et sont similaires à ceux rapportés par différentes recherches effectuées sur la trisomie 21 décrites dans la littérature. En effet, nous retrouvons constamment dans l'échantillonnage de ces recherches une prédominance masculine trisomiques 21 ($R \approx 1.5$). Le tableau 12 représente la comparaison de nos résultats avec deux travaux de la littérature.

Tableau 12 : comparaisent le sexe ratio de notre étude et autre étude

	Notre étude	(SGHIR , 2016)	Cherkaoui <i>et al.</i> (2010)
Nombre des patients	100	138	852
pourcentage de fille %	41	42.75	43
Pourcentage de garçon %	59	57.25	57
Sexe ratio (G:F)	1,44	1,34	1,33

En Algérie, une étude semblable est menée à Maghnia dans un centre psychopédagogique pour enfants inadaptés mentaux. Elle a concerné 22 enfants trisomiques 21 des deux sexes, dont 14 garçons et 8 filles. Il s'agit donc d'un échantillon relativement faible par rapport à le nôtre (BELMOKHTAR, 2015). Pour d'autres auteurs, il n'existe pas de différence significative entre le taux d'enfants malformés de sexe masculin et ceux de sexe féminin.

En ce qui concerne l'effet de l'âge maternel, le risque de naissance d'un enfant trisomique 21 est augmenté avec l'âge maternel avec un âge critique de 38 ans. 61% des cas naissent de mères avec un âge plus ou moins proximal de l'âge maternel à la naissance d'un enfant trisomique 21 (38 ans) et la tranche d'âge de plus de 40 ans présente la fréquence la plus élevée (41%) par rapport aux autres tranches d'âge.

A titre de comparaison, nos résultats restent proches de ceux rapportés par différentes recherches concernant les enfants trisomiques (tableau 13)

Tableau 13 : comparaisons entre l'âge moyen de notre étude et D'autres études en Afrique

	Notre étude (100)	Maroc (138)	Bénin (109)
Age maternel moyen	38,74 ans	36 ans	32,3 ans

Selon BELMOKHTAR (2015) la distribution des cas selon l'âge maternel est comme suit : 60% dont l'âge est supérieur à 35 ans et 40% dont l'âge est inférieur à 35 ans.

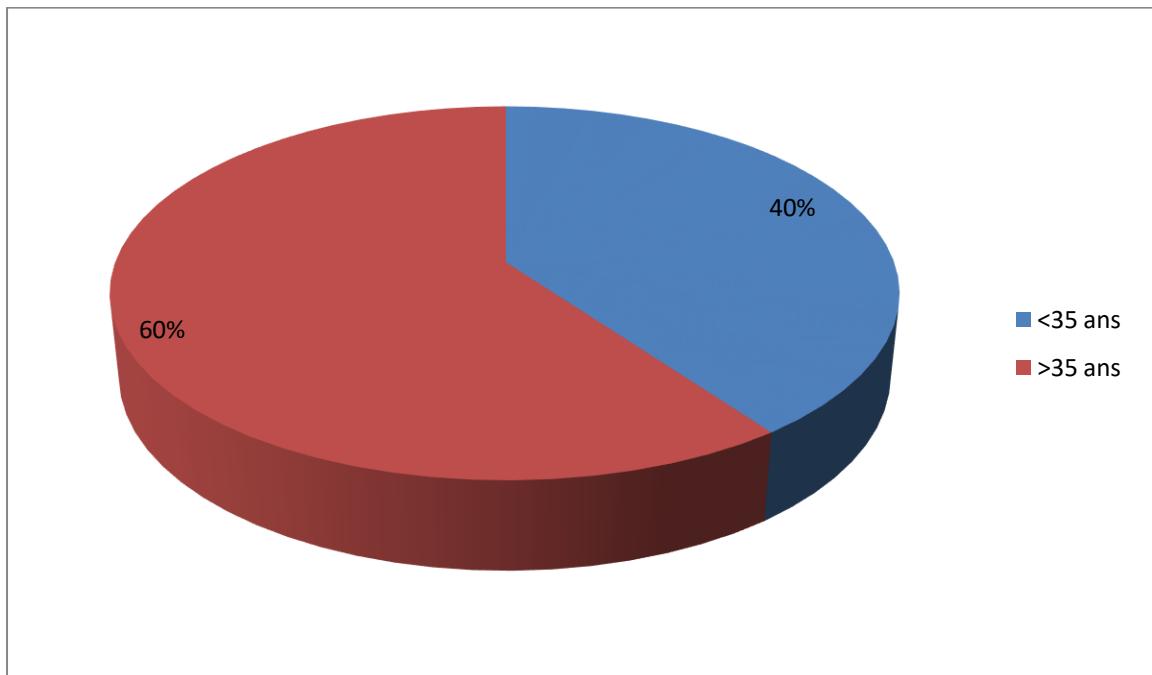


Figure 40 ; Distribution de l'âge maternel d'enfants trisomiques 21 (BELMOKHTAR, 2015).

Dans notre série la consanguinité a été retrouvée chez 11 patients trisomiques 21 10% issus mariage consanguin du premier degré l'étude montre qu'il n'a pas un effet de la consanguinité dans notre population sur le risque de naissance d'un enfant trisomique.

Nos résultats soutiennent le résultat de (Landry, 1997) concernant l'effet de la consanguinité malgré la faiblesse d'échantillon. et ils réfutent la croyance populaire que le mariage consanguin est la raison de l'augmentation de prévalence de trisomie 21 dans le l'Est arabe.

l'existence d'antécédents familiaux du syndrome de Down peut indiquer la ségrégation d'une translocation touchant le chromosome 21 dans la famille mais dans notre étude sur 14 cas à un antécédent familial trisomique une seule cas qui présente une translocation touche le chromosome 21 et le chromosome 14 et les autres 13 cas sont des trisomie 21 libre et homogène c'est le contraire de ce qui a été mentionné dans la littérature (Kohut, et al., 2013)

Le rapporte entre l'âge moyen des mères des enfants à un antécédent familial T21 et l'âge moyen des mères de la population générale ne donne pas des résultats sur l'effet de l'antécédent familial par contre la répartition d'âge maternel dans les deux populations, permis de nous à observer la différence et confirmer de l'effet d'antécédent familial sur le risque de la naissance d'un enfant trisomique 21 sans considération la cause du syndrome soit T21 par translocation ou T21 libre et homogène en plus nous avons estimé que l'antécédent familial augmente le risque de naissance un enfant trisomique 21 par 1,28

En raison de la faiblesse de notre échantillon (14 cas) nous ne pouvons pas prouver ou réfuter la validité de notre résultats mais permettent nous de voir une autre dimension de l'effet d'antécédent familial et qu'il ne reste pas toujours lié à la présence de translocation dans la famille par conséquent, nous avons besoin de plus d'études et de plus d'échantillons pour prouver notre hypothèse ou non

Nos résultats concernant le caryotype des enfants T21 montrent que 5% des trisomies 21 est mosaïque et 92% sont homogènes 3% des trisomies 21 par Translocation. dans notre population étudié ils sont similaire à celui rapporté par différentes recherches effectuées sur la trisomie 21 décrites dans la littérature.

Un cas mosaïque entre deux anomalies chromosomiques été noté dans cette étude une anomalie de structure t(13 ; 21) avec pourcentage de 6% et une anomalie de nombre c'est la présence d'un chromosome 21 surnuméraire avec pourcentage de 94%

A titre de comparaison, nos résultats restent proches de, de celui rapporté par l'étude menée au Turc, concernant les enfants trisomiques (Demirhan, et al., 2015)

Tableau 14 : Fréquences et distributions des caryotypes chez les enfants pour suspicion de syndrome de Down (Demirhan, et al., 2015)

Types cytogénétiques du syndrome de Down	Caryotypes	Nombre de cas	Fréquence des anomalies (%)
trisomie 21 libre et homogène	47,XX,+21 ou 47,XY,+21	1020	93,5
Trisomie 21 en mosaïque	46,XX/47,XX,+21 or 46,XY/47,XY,+21	28	2.6
Aberrations chromosomiques en plus à la trisomie 21	46,XY,+21,t(14q,7p)	1	
	47,XY,+21,t(5p;6q)	1	
	47,XY,+21,t(12;16)(q24;q24)	1	
	47,XY,+21, t(11,21)(q23;31.1)	1	
	46,XX,+21,t(13q;14q)	1	
	46,XX,+21,t(18q;21q)	1	
	47,XY,+21/47,XY,t(13q;19p),+13	1	
	47,XX,+21,inv(2)(p11;q21)	1	
	47,XY,+21,inv(9)(p12;q21)	1	

	47,XX,+21,inv(9)(p11;q13)	1	
	47,XX,+21,fra(6q)	3	
	47,XY,+21 (25%), CA (15%)	2	
	47XY,+21,CA (% 10)	1	
	47,XX,+21, aneuploidy (20%)	1	
Totale des aberrations chromosomiques en plus à la trisomie 21		17	1.5
Translocations Robertsonian			
translocation 13;21	46,XY,t(13q-21q)	2	
translocation 14;21	46,XY,t(14q-21q)	7	
translocation 15;21	46,XY,t(15q-21q)	2	
translocation 21;21	46,XY,t(21q-21q)	14	
translocation 21;21 en mosaïque	47,XY,+21/46,XY,t(21q,21q)	1	
Totale de Translocations		26	2.4
Totale de trisomie 21		1091	

Tableau 15 : Comparaison les résultats du caryotype de notre étude et l'étude de Demirhan, *et al.*

Types cytogénétiques du syndrome de Down	Notre étude (100 cas)	Demirhan, <i>et al</i> (1091 cas)
trisomie 21 libre et homogène	92%	96,4%
Trisomie 21 en mosaïque	5%	1,5%
Trisomie 21 par translocation	3%	2,4%

Concernant le dépistage prénatal de trisomie 21 les résultats apparaissent que

84% des femmes à un enfant T21 n'ont connu pas que leurs enfants est trisomique sauf après la naissance malgré qu'elles ont examiné un médecin pendant la grossesse et elles ont fait l'échographie pendant plusieurs périodes de la grossesse

16% des femmes à un enfant T21 ont été informées avant la naissance par le médecin que leur enfant peut être porteur de T21 mais non confirmé, ils ont basé dans leurs estimations sur les résultats de l'échographie dans lequel l'échographie au premier trimestre de grossesse montre une clarté nucale chez environ 75 à 80 % des fœtus porteurs d'une T21 mais ça reste juste une probabilité pour les médecins parce que la clarté nucale associée avec d'autres anomalies chromosomiques comme les trisomies 13, 18 et le syndrome de Turner (il n'est pas spécifique par la T21) à partir de ces résultats nous avons tombé dans plusieurs possibilités. Parmi eux :

La faiblesse des médecins concernant le dépistage prénatal de trisomie 21 pour nous c'est la possibilité la plus faible et nous avons exclu cette possibilité parce qu'il est facile de détecter

aux l'échographie (la clarté nucale malgré il est non spécifique par la T21 mais il est visible au premier trimestre de grossesse donc ont pu estimer que l'enfant put être porteur d' une anomalie chromosomique 75% pour la T21)

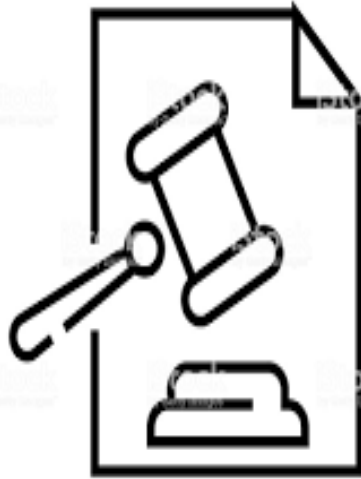
Les médecins peut préfèrent n' informent délibérément pas les mères de possibilités que leurs enfants pu être porteur de la trisomie 21 parce qu'à leur avis ce ne sont que des possibilités ce n'est peut-être pas vrai et Pour cela ils attendent la naissance de l'enfant pour confirmer que l'enfant est trisomique ou non, et ils dépendances da ce cas aux signes clinique seul ou avec le caryotype et dans ce cas, put être en raison de l'incompétence des médecins aux conseil génétique et la rejette ou l'acceptation de cette possibilité nécessite de demander aux médecins travaillant dans ce domaine leur avis sur le sujet

La dernière possibilité que nous craignons est que les mères ont donné de fausses informations et nous avons construit cette possibilité en nous basant sur ce que nous avons vu aux service de cytogénétique de CHU Annaba que Certains parents ne sont pas convaincus à l'état de leurs enfants et ils essayant de se convaincre sont que leurs enfants sont normaux et en recherchant des causes irrationnelles à l'état de leurs enfants .

En générale Il n'y a pas de méthodologie ni plants en Algérie concernant le dépistage et diagnostique périnatale de trisomie 21 ou pour d'autre anomalie congénitale et en concile génétique

Une étude séminaire été faite en Tlemcen concernant la réalisation ou non d'un dépistage ou d'un diagnostic prénatal au cours de grossesses, montre que 50% d'entre elles ont fait au moins une échographie durant la grossesse. Quatre mères seulement ont réalisé un test par marqueurs sériques, et les autres n'avaient pas un suivi médical de leurs grossesses, Pour le diagnostic prénatal aucune des mères étudiées n'a effectué un test similaire et la plupart d'elles n'ont aucune information concernant ce test, ni son but ou la possibilité de son pratique en Algérie (Belmokhtar, 2014).

CONCLUSION



Conclusion

Soixante et un ans après la découverte de l'origine de la trisomie 21, les personnes atteintes de ce trouble continuent de subir les conséquences d'une copie supplémentaire du chromosome 21, engendrant un bien être compromis, des troubles cardiaques et d'autres problèmes de santé, y compris le dysfonctionnement cognitifs. Les progrès récents montrent qu'il sera peut-être bientôt possible de déchiffrer les bases génétiques et moléculaires sous-jacentes de leur handicap.

Rappelons que notre travail a été réalisé sur 100 enfants trisomiques 21 originaires du Nord-est de l'Algérie et a révélé :

- Une prédominance masculine par un Sex-ratio de 1,44 et une moyenne de l'âge maternel de 38,74 ans. L'âge maternel reste le facteur le plus répandu et qui est proportionnel à la survenue de la trisomie 21.
- La consanguinité n'a pas d'effet sur le risque d'avoir un enfant trisomique
- L'antécédent familial peut augmenter le risque d'être trisomique 21, par 0,28 quel que soit le type d'anomalie (T21 libre ou T21 par translocation)
- Le diagnostic cytogénétique par l'étude de caryotype a permis de montrer que la totalité des cas trisomiques étudiés présente une trisomie 21 libre et homogène (92%). Un cas de trisomie 21 mosaïque entre anomalie numérique et de structure a été détecté dans notre échantillon [47, XY,+21 94%/46, XY, t(21q,21q)6%].

Malgré, la mise en place de programmes nationaux de santé de la mère et de l'enfant en Algérie, il reste encore des insuffisances dans la prise en charge des enfants trisomiques 21.

L'autre problème majeur concerne le conseil génétique en Algérie. En effet, le pays ne dispose pas de plans définis par l'État et les autorités compétentes sur la pratique du conseil génétique surtout en ce qui concerne le diagnostic prénatal pour lequel il n'existe aucun juridique qui encadre la pratique de ces diagnostics. Ainsi, la plupart des cas trisomiques sont encore diagnostiqués après la naissance, ce qui reste tardif et sans confirmation génétique. Contrairement à d'autres pays, l'accès au suivi médical de la grossesse commence à être mis en place et reste insuffisant dans notre pays.

A la lumière de ce travail, nous proposons en perspectives :

- L'adoption d'une politique nationale de dépistage des aneuploïdies, à un diagnostic anténatal sur la base des marqueurs échographiques, sériques, cytogénétiques voire moléculaires

Conclusion

- L'adoption du conseil génétique sur le terrain qui doit être soutenu par les lois en parallèle à une formation des personnels médicaux spécialisés dans le conseil génétique
- L'application de la reconstitution de l'histoire familiale qui est une des activités de base de la génétique clinique.
- L'amélioration des conditions de travail par l'utilisation de la cytogénétique moléculaire représentée (techniques FISH et CGH) en complément à la cytogénétique classique, ainsi que l'utilisation de la biologie moléculaire, spécialement la RT-PCR.

Année universitaire : 2019 – 20120	Présenté par : -KEIDIA Abdelhalim -ZERMANE Younes
Syndrome de Down : Enquête épidémiologique et cytogénétique dans le Nord-Est Algérien	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique	
<p>Le syndrome de Down (SD) ou la trisomie 21, est une malformation congénitale la plus fréquente au monde et la première cause de retard mental chez les enfants, résultant d'une mal ségrégation chromosomique et présentée par une trisomie 21 libre et homogène, mosaïque ou par translocation. En Algérie, il n'existe pas de données épidémiologiques consistantes concernant ce syndrome en dehors des données hospitalières. Notre étude a porté sur 100 sujets atteints du syndrome de Down consultant au service de cytogénétique de l'hôpital Ibn Roch (CHU Annaba) durant la période de janvier 2019 à mars 2020. Elle vise à étudier certains facteurs liés à la survenue de la trisomie 21 et de fournir des données sur la cytogénétique et l'épidémiologie du syndrome de Down au Nord-est d' Algérie.</p> <p>Selon nos résultats, le sexe masculin est prédominant, plus la mère est âgée, plus le risque de l'apparition du syndrome est augmenté, la consanguinité n'a pas un effet sur la survenue du syndrome et l'antécédent familial augmente le risque par 1,28. L'enquête cytogénétique indique que la majorité des cas sont de type libre et homogène (92%).</p> <p>En ce qui concerne le dépistage et le diagnostic des enfants atteints du syndrome de Down en Algérie, il n'existe aucun cadre juridique encadrant la pratique du dépistage et le diagnostic prénatal.</p>	
Mots-clefs : Syndrome de down, Trisomie 21, Anomalie chromosomique, Cytogénétique, enquête, Nord-Est Algérie.	
Laboratoires de recherche : Laboratoires de cytogénétique de l'hôpital Ibn RochD CHU Annaba	
Président du jury : REZGOUNE Mohamed Larbi MCA. UFMC1 Rapporteur : BECHKRI Sakina MCB. UFMC1 Examineur : CHELLAT Djalila MCA. UFMC1	

متلازمة داون: الاستقصاء الوبائي والوراثي الخلوي في شمال شرق الجزائر

ملخص

متلازمة داون أو التثلث الصبغي 21 ، هو تشوه خلقي ، الأكثر شيوعًا في العالم ، والسبب الرئيسي للتخلف العقلي لدى الأطفال. ينتج عن عدم انفصال في كروموسومات المتماثلة و تتمثل في التثلث صبغي الحر والمتجانس او التثلث صبغي الفسيفسائي او التثلث صبغي عن طريق الانتقال. في الجزائر، لا توجد بيانات وبائية تتعلق بهذه المتلازمة باستثناء بيانات المستشفيات.

ركزت دراستنا على استشارة 100 شخص مصاب بمتلازمة داون في قسم الوراثة الخلوية في المستشفى الجامعي ابن رشد ولاية عنابة خلال الفترة من يناير 2019 إلى مارس 2020. وتهدف إلى دراسة بعض العوامل المرتبطة بحدوث متلازمة داون. وتقديم بيانات عن الوراثة الخلوية و وبائيات متلازمة داون في شمال شرق الجزائر.

وفقًا لنتائجنا ، فإن الجنس الذكوري هو السائد ، فكلما كبرت الأم ، زاد خطر ظهور المتلازمة ، ولم يكن للقرابة تأثير على حدوث المتلازمة ويزيد تاريخ العائلة من الخطر من خلال 1.28 يشير التحقيق الوراثة الخلوي إلى أن غالبية الحالات حرة ومتجانسة (92%).

فيما يتعلق بفحص وتشخيص الأطفال ذوي متلازمة داون في الجزائر ، لا يوجد إطار قانوني يحكم ممارسة الفحص والتشخيص قبل الولادة.

الكلمات المفتاحية: متلازمة داون ، تثلث الصبغي 21 ، شذوذ كروموسومي، علم الوراثة الخلوية ، استقصاء ، شمال شرق الجزائر.

Down syndrome: epidemiological and cytogenetic investigation in the North-East of Algeria

Abstract

Down syndrome (DS) or trisomy 21 is the most common congenital malformation in the world and the leading cause of mental retardation in children, resulting from poor chromosomal segregation and presented by a free and homogeneous trisomy 21, mosaic or by translocation. In Algeria, there is no consistent epidemiological data concerning this syndrome apart from hospital data.

Our study focused on 100 subjects with Down syndrome consulting at the cytogenetic department of Ibn Roch Hospital (CHU Annaba) during the period from January 2019 to March 2020. It aims to study certain factors linked to the occurrence of Down's syndrome. 21 and to provide data on the cytogenetic and epidemiology of Down syndrome in North-East Algeria.

According to our results, the male sex is predominant, the older the mother, the more the risk of the appearance of the syndrome is increased, consanguinity does not have an effect on the occurrence of the syndrome and the family history increases the risk by 1.28. The cytogenetic investigation indicates that the majority of cases are free and homogeneous (92%).

Regarding the screening and diagnosis of children with Down syndrome in Algeria, there is no legal framework governing the practice of screening and prenatal diagnosis.

Keywords: Down syndrome, Trisomy 21, Chromosomal anomaly, Cytogenetic, survey, North-East Algeria.

Bibliographie

Carter, C.O, et al. 1960. CHROMOSOME TRANSLOCATION AS A CAUSE OF FAMILIAL MONGOLISM. *THE LANCET*. 1960, Vol. 276, pp. 678-680.

Chisholm , K M. 2018. Down syndrome. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. 2018, Vol. 4, 22, pp. 182-184 .

Esquirol, É. 1967. Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal. *books.google*. [En ligne] 1967. [Citation : 12 Aout 2020.] https://books.google.fr/books?id=5XB1axAMiAUC&hl=fr&source=gbs_navlinks_s.

Huret, J P et Sinet. , PM. 2006. TRISOMIY 21. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. [En ligne] 2006. [Citation : 19 08 2020.] <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/PolyTri21Fr.html>.

jauzein . 2017. Plateforme - ACCES. *Etiologie du syndrome de Down*. [En ligne] 2017. [Citation : 18 Aout 2020.] http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/sante/epidemiologie/depistage_trisomie21/Points/origine_t21.

Ojeda, María Elena et Rodrigo , Moreno. 2005. Alta prevalencia de síndrome de Down en el Hospital Regional Rancagua, Chile. Período 1997-2003. *Rev Méd*. 133, 2005, pp. 935-942.

Rouison, Céline. 2011. *Dépistage combiné de la trisomie 21 au premiertrimestre de la grossesse : Evaluation des résultats de lapremière année de mise en place de la nouvelle démarche*. NANCY : UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, 2011. hal-01732844.

Aboudafir, Emilia . 2018. *Trisomie 21: perspectives actuelles de recherche de traitements*. s.l. : UNIVERSITE DE LORRAINE , 2018. Sciences pharmaceutiques. hal-01932163.

Adeyokunnu, A A. 1982. The incidence of Down's syndrome in Nigeria. *Journal of Medical Genetics*. 1982, 19, pp. 277-279.

Alao, M J, et al. 2010. 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. *Ashdin Publishing*. 2010, Vol. 7, pp. 1-6.

Al-Biltagi, M. 2015. Down syndrome from Epidemiologic Point of View. *EC Paediatrics*. 2015, Vol. 2, 1, pp. 82-91.

Bibliographie

André Mégarbane, MD, PhD, Aimè Ravel, MD, Clotilde Mircher, MD, Franck Sturtz, MD, PhD, Yann Grattau, MD, Marie-Odile Rethore, MD, Jean-Maurice Delabar, PhD, and William C. Mobley, MD, PhD. 2009. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: The past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genetics IN Medicine* . 2009, Vol. 11, 9, pp. 611-616.

Anon. 2020. DOWN SYNDROME CHROMOSOME REGION, INCLUDED; DCR, INCLUDED. *Online Mendelian Inheritance in Man*. [En ligne] 2020. [Citation : 21 07 2020.] <https://www.omim.org/entry/190685.#190685>.

Anthony , Griffiths JF, David Suzuki T et Chrystelle S. 1997. *Introduction à l'analyse génétique*. paris : De Boeck université, 1997. 2-7445-0002-X.

Azonbakin, S, et al. 2018. Les dysgonosomies au Laboratoire de Cytogénétique et de Biologie Moléculaire de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou de 1999 à 2016. *J Afr Pediatr Genet Med*. 2018, 4, pp. 43-47 .

Belmokhtar, Fayza. 2014. *ÉTUDE DE L'ORIGINE DE LA NONDISJONCTION CHEZ LES FAMILLES DE TRISOMIQUES 21*. Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaïd, 2014. Thèse de MAGISTER.

Ben Hamouda, H, et al. 2010. Diagnostic postnatal et pronostic de 2 cas de triploïdie. *Archives de Pédiatrie*. 2010, Vol. 17, 2, pp. 1078-1082. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2010.03.009>.

Benzacken, B et Dupont, C. 2014. Cytogénétique prénatale. *EMC Obstétrique/Gynécologie*. 2014, Vol. 9, 1, pp. 1-17.

Boué, A. 1992. L'instabilité chromosomique des premières mitoses blastomériques. *medecine/sciences*. 1992, Vol. 8, 9, pp. 929-937 .

Chelli, D, et al. 2008. Diagnostic anténatal de la trisomie 21: expérience du service A du centre de maternité de Tunis. 2008, Vol. 4, 18, pp. 199-203.

Chelli, D, et al. 2008. Diagnostique anténatal de la trisomie 21 : expérience du service A du centre de maternité de Tunis. *Cahiers Santé*. 2008, Vol. 18, 4, pp. 199-203.

Choiset , A, et al. 1999. *Dépistage de la trisomie 21 à l'aide des marqueurs sériques maternel et diagnostic cytogénétique*. Paris : Cahier de formation Bioforma, 1999. 2-913633-23-4.

Christine , Marie et Gavalda, Combes. 2017. Polyploïdie et adaptation des plantes Étude de l'expression des gènes homéologues chez le caféier (*Coffea arabica*). *HAL*. [En ligne] 2017. <http://hal-eph.archives-ouvertes.fr.hal-01461992>.

Dailey, T, et al. 1996. Association between nondisjunction and maternal age in meiosis-II human oocytes. *Am J Hum Genet*. 1996, pp. 176–184.

Bibliographie

- Dalloneau, E. 2010.** *Identification de gènes à effet de dose impliqués dans la pathophysiologie des aneuploïdies associées au chromosome 21.* s.l. : Université d'Orléans, 2010. Thèse doctorat.
- De Braekeleer, M et Dao, T N. 1991.** Cytogenetic studies in male infertility. *Hum Reprod.* 1991, Vol. 2, 6, pp. 245-250.
- De Robertis, E.D.P et De Robertis, E.M.F. 1983.** *Biologie et moléculaire.* [trad.] Lemonde André et delisle Clément. 7. Québec (Canada) : les presses de l'université du Québec, 1983. 2-224-00895-3.
- Delabar, JM, et al. 1993.** Molecular Mapping of Twenty-Four Features of Down Syndrome on Chromosome 21. *European Journal of Human Genetics.* 1993, pp. 114–124. disponible en: [<https://www.nature.com/articles/000472398>].
- Demirhan, O, et al. 2015.** Cytogenetic Profiles of 1213 Children with Down Syndrome in South Region of Turkey. *J Mol Genet Med.* 2015, Vol. 9, 157.
- Denis, Danièle. 2017.** *OPHTALMOLOGIE PÉDIATRIQUE.* France : Elsevier Masson, 2017. 9782294754456.
- Dimassi, S, Till, M et Sanlaville, D. 2016.** Anomalies chromosomiques. *EMC - Pédiatrie I.* 2016, Vol. 11, 2.
- Dubois, Chloé. 2013.** *La trisomie 21 : de la prise en charge de la maladie, vers un traitement de la déficience intellectuelle.* s.l. : UNIVERSITE DE LIMOGES, 2013. THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE .
- Dupont, Jean-Michel. sd.** Empreinte parentale Aspects théoriques et cliniques. *embryologie.medecine.parisdescartes.* [En ligne] Université de Paris, sd. [Citation : 7 10 2020.]
https://embryologie.medecine.parisdescartes.fr/empreinte/Chapitre_4/Chap04_03_2.htm.
- Dupont, Jean-Michel. 2008.** Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. *Ultrastructure du chromosome.* [En ligne] 2008. [Citation : 19 05 2020.]
<http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/StrucChromID30063FS.html>.
- Dutrillaux, B. 1976.** Effets génétiques présumés de l'irradiation à faible dose chez l'homme. *Radioprotection, Dunod.* 1976, Vol. 11, 2, pp. 127-136.
- Dzurova, D et Pikhart, H. 2005.** Down syndrome, paternal age and education: comparison of California and the Czech Republic. *Public Health.* 69, 2005, Vol. 5, pp. 01-10.
- Engel, E. 2004.** Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. *Some lessons from uniparental disomy (UDP) in the framework of contemporary cytogenetics and molecular biology.* [En ligne] 2004. [Citation : 19 05 2020.]
<http://atlasgeneticsoncology.org/Deep/UniparentDisomyID20046.html>.

Bibliographie

- Griffiths, Anthony JF, Miller, Jeffrey H et David , T. 2000.** *An Introduction to Genetic Analysis*. [éd.] W. H. Freeman. 7. New York : Macmillan, 2000. 10: 0-7167-3520-2.
- Hassold, T et Hunt, P. 2001.** To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nature Reviews Genetics volume*. 2001, 2, pp. 280–291.
- Huret , JL, Leonard C et Savage JRK. 2000.** Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. [En ligne] Chromosomes, Chromosome Anomalies, 2000. [Citation : 28 03 2020.] <http://AtlasGeneticsOncology.org/Educ/PolyMecaEng.html>.
- Kohut, R et Rouleau, J. 2013.** *CONGENITAL ANOMALIES IN CANADA 2013 : DOWN SYNDROME* . Ottawa : s.n., 2013. p. , Rapport de surveillance sur la santé périnatale . 978-1-100-22259-2 .
- Korbel, J O, et al. 2009.** The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009, Vol. 106, 29, pp. 12031–12036.
- Korenberg, J R, et al. 1994.** Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994, Vol. 91, 11, pp. 4997–5001.
- Korenberg, J R, et al. 1990.** Molecular definition of a region of chromosome 21 that causes features of the Down syndrome phenotype. *Am J Hum Genet*. 1990, Vol. 47, 2, pp. 236–246.
- Lana-Elola, E, et al. 2011.** Down syndrome: searching for the genetic culprits. *Dis Model Mech*. 2011, Vol. 4, 5, pp. 586–595.
- Landry, T. 1997.** *étude de consanguinité et d'apparentement au Saguenay Lac St-Jean*. Université du Québec à Chicoutimi . Sainte-Foy : s.n., 1997. Thèse de l'UQAC. 1412311977.
- LANDRY, THÉRÈSE . 1997.** *TRISOMIE 21 :ÉTUDE DE CONSANGUINITÉ ET D'APPARENTEMENT AU SAGUENAY LAC ST-JEAN*. Québec : s.n., 1997. MAÎTRISE EN MÉDECINE EXPÉRIMENTALE.
- Latreche, Fethi. 2008.** *Trisomie 21:- Dépistage sérique, Mise au point de la culture cellulaire*. Université de Mentouri Constantine. Constantine : s.n., 2008. Mémoire pour l'obtention du diplôme de Magistère en Génétique des pathologies humaines.
- Lejeune, j. 1963.** Les caryotypes de la trisomie 21. *PathologieBiologie*. 1963, Vol. 11, 21-22, pp. 1153-1158.
- Lejeune, j, Turpin, R et Gautier, M-M. 1959.** Le mongolisme premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Annales de Génétique*. 1959, Vol. 1, 2, pp. 41-49.
- Lejeune, Jérôme . sd.** *Types et contretypes en génétique humaine*. Paris : Gauthier-Villars, sd. pp. 295-306.
- Luo, L. 2016.** *Principles of neurobiology*. New York : Garland Science, 2016. ISBN:978888-0-3153--ISBN:978-0-8153-4494-0.

Bibliographie

- Lynn, B Jorde, Johnc, C Carey et Michael, J Banshad. 2004.** *Génétique médicale*. Paris : Elsevier, 2004. 2-84299-575-9.
- Malan, V et Romana, S. 2015.** Diagnostic des anomalies chromosomiques en pathologie constitutionnelle. *EMC Traité de Médecine Akos*. 2015, Vol. 10, 1, pp. 1-8.
- Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada. 2002.** *Les anomalies congénitales au Canada*. Ottawa : s.n., 2002. Rapport sur la santé périnatale. 0-662-87729-2.
- Modell, B., Darr, A. 2002.** Genetic counselling and customary consanguineous marriage. *Nat Rev Genet*. 2002, 3, pp. 225–229.
- Mohammed, H; Al-Qahtani, Pdh;. 2008.** Chromosomal Abnormalities in Saudi Children of Jeddah City. *JKAU: Med. Sci*. 2008, Vol. 15, 3, pp. 3-25.
- Molteno, C, et al. 1997.** Twenty-year birth prevalence of Down syndrome in Cape Town, South Africa. 1997, Vol. 4, 11, pp. 428-435.
- Moncla , Anne. 2011.** *Aspects cliniques des anomalies des autosomes hors trisomie 21*. Département de Génétique médicale, Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale (CNEPGM) . Marseille : s.n., 2011. Support de Cours .
- Nassiri, Aicha. 2014.** *Cytogénétique classique et moléculaireAprppose de568 observation* . Fés; maroc : Université Mohamed Ben Abdellah, 2014. These du Doctorat en medecie.
- Olson, L E, et al. 2007.** Trisomy for the Down syndrome ‘critical region’ is necessary but not sufficient for brain phenotypes of trisomic mice. *Human Molecular Genetics*. 2007, Vol. 16, pp. 774–782. disponible en[<https://doi.org/10.1093/hmg/ddm022>].
- Perbet, C.** La trisomie 21. *caducee.net*. [En ligne] [Citation : 12 Août 2020.] <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/genetique/trisomie-21.php>.
- Perrin, Aurore. 2013.** *Analyse de l'équipement chromosomique et de la fragmentation de l'ADN dans les spermatozoïdes d'hommes infertiles*. Génétique humain. s.l. : Université de Bretagne occidentale - Brest,, 2013. Thèse de doctorat. tel-00819172.
- Rahmani, Z, et al. 1989.** Critical role of the D21S55 region on chromosome 21 in the pathogenesis of Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989, Vol. 86, 15, pp. 5958-5962.
- Roubertoux , PL et Kerdelhué , B. 2006.** Trisomy 21: from chromosomes to mental retardation. *Behav Genet*. 2006, Vol. 36, 3, pp. 346-354.
- Samri, Imane, et al. 2013.** Marqueurs chromosomiques: à propos d'un cas. *The Pan African Medical Journal*. 2013, pp. 1-7.

Bibliographie

Sanlaville , Damien et Turleau , Catherine. 2011.Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques. *Campus Génétique médicale*. [En ligne] sd. [Citation : 19 05 2020.] http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique_19/site/html/1_8.html.

Scheuerlein, henschke et kockerling. 2017. Wilhelm von waldey-Hartz-A Great Forefather:His contributions to Antomy with particular Attention to "his"Fascia. *PMC*. 74, 2017, Vol. 4, 5723023.

SGHIR , Hafida. 2016. *Aspects cliniques et cytogénétiques de la trisomie 21*. MARRAKECH : UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, 2016. THESE DU DOCTORAT EN MÉDECINE . Thèse N°136.

Sherman, S L, et al. 2005. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. *KARGER*. 2005, 111, pp. 273-280.

Sperling, K, Neitzel , H et Scherb, H. 2012. Evidence for an increase in trisomy 21 (Down syndrome) in Europe after the Chernobyl reactor accident. *Genetic epidemiology*. 2012, Vol. 36, pp. 48-55. <https://doi.org/10.1002/gepi.20662>.

Tjio, JOE HIN et Levan, Albert. 1956. THE CHROMOSOME NUMBER OF MAN. *Hereditas*. 1956, Vol. 42, 1-2, pp. 1-6.

Turleau, C et Vekemans, M. 2010. Trisomie 21 : 50 ans entre médecine et science. *MEDECINE/SCIENCES*. 2010, Vol. 26, 3, pp. 267-272.

Van Robays, J. 2016. John Langdon Down (1828 – 1896). *Facts Views Vis Obgyn*. 2016, Vol. 8, 2, pp. 131–136.

Vekemans, M. 2003. Âge maternel et autres facteurs de risque de la trisomie 21. *Annales de Biologie Clinique*. 2003, Vol. 61, 4, p. 497.

Warburton, D. 1991. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet*. 1991, Vol. 49, 5, pp. 995-1013.

Warren, A C, et al. 1987. Evidence for reduced recombination on the nondisjoined chromosomes 21 in Down syndrome. *Science*. 1987, Vol. 237, 4815, pp. 652-654.

Bibliographie

ANNEXE



Annexe 1 : glossaire

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

Anomalies auriculo-ventriculaires : anomalies cardiaques congénitales défini par l'existence du un grand trou entre les deux oreillettes et les deux ventricules à cause de développement anormal des replis endocardiques qui contrôlent la séparation des parties du cœur près des valvules mitrale et tricuspide

Anomalies du coussin endocardique : caractérisé par une déficience du septum auriculo - ventriculaire du cœur. Elle est causée par une fusion anormale ou insuffisante des supérieurs et inférieurs des coussins endocardiques avec la partie médiane du septum auriculaire et la partie musculaire du septum ventriculaire.

Anomalies septales auriculaires : une malformation cardiaque congénitale fréquente. Elle correspond à la persistance d'une déhiscence dans le septum interauriculaire (cloison qui sépare les deux oreillettes), normalement hermétique après la naissance

Anomalies septales ventriculaire

Anus imperforé : malformations congénitales concernant le rectum qui, varient de lésions assez mineures à des anomalies complexes.

Atrésie sténose duodénale : est une embryopathie qui porte sur l'intestin crânial et qui entraîne une absence complète de la lumière duodénale

Atrésie de l'œsophage : est une malformation de l'œsophage présente dès la naissance. Représenté par un interromputation de l'œsophage, se termine par un cul-de-sac, les aliments ou la salive ne peuvent donc pas être amenés dans l'estomac

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

Brachycéphales : (littéralement « qui a le crâne court » du grec ancien *brakhus*, court et *kephalê*, tête) est un aspect morphologique des crânes plus larges que profonds

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

Annexe

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

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

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

Consanguinité : résultat d'un mariage entre deux individus apparentés, c'est-à-dire partageant un ou plusieurs ancêtres communs

Contraceptifs oraux : moyen contraceptif hormonal féminin, se présente sous la forme de comprimés à prise quotidienne communément appelés « pilules contraceptives », ou plus simplement « pilule ».

Craniofacial : concernant, ou impliquant à la fois le crâne et le visage

Déficiences intellectuelles : est définie par un déficit de l'intelligence et des limitations du fonctionnement adaptatif apparaissant avant l'âge adulte

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

Epidémiologie : une discipline scientifique qui étudie les ennuis de santé dans les populations humaines, leur fréquence, leur distribution dans le temps et dans l'espace, ainsi que les facteurs influant sur la santé et les maladies

Etiologie : est l'étude des causes et des facteurs d'une maladie

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

Fissures palpébrales ascendantes : est définie comme étant "la distance du coin le plus interne de l'œil au coin le plus externe (ouverture des paupières). ... Certains naissent avec des fentes palpébrales étroites, parce que leurs yeux sont plus petits

Gamète : un gamète est un spermatozoïde ou un ovule.

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

Génome : ensemble des informations génétiques constituant le patrimoine

Annexe

génétique de l'espèce. Inclut la totalité des séquences nucléotidiques codantes et non codantes, géniques et inter géniques, uniques ou répétées.

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

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

Hypertélorisme orbital : une augmentation de la distance entre les deux yeux

Hyperthyroïdie : désigne un trouble qui se caractérise par une production excessive d'hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3).

Hypoplasie du cinquième doigt : retard de développement et d'une absence d'ongle au cinquième doigt

Hypothèses : est une proposition ou une explication que l'on se contente d'énoncer sans prendre position sur son caractère véridique, c'est-à-dire sans l'affirmer ou la nier. Il s'agit donc d'une simple supposition.

Hypothyroïdie : correspond à une situation pathologique dans laquelle on assiste à une diminution des sécrétions des hormones thyroïdiennes, le plus souvent à cause d'un dysfonctionnement de la glande thyroïde

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

L'instabilité atlanto-axiale : l'instabilité entre la première vertèbre (**appelée Atlas**) et la deuxième vertèbre (**appelée Axis**) de la région du cou. Cette instabilité est due à une mauvaise stabilisation de l'articulation entre ces deux vertèbres

Laxité ligamentaire

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

Macroglossie : est une affection rare qui entraîne une augmentation anormale du volume de la langue. Cette déformation peut se présenter sous deux formes distinctes : la macroglossie congénitale et la macroglossie acquise

Maladie de Hirschsprung : anomalie congénitale de l'innervation de l'intestin distal, habituellement limitée au rectum et au côlon, aboutissant à une occlusion fonctionnelle partielle ou totale. Les symptômes sont une constipation sévère et une distension abdominale

Annexe

Marqueurs sériques : Produit chimique présent dans le sang dont la concentration est en rapport avec certaines situations physiologiques ou pathologiques

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

Métacarpes : l'ensemble des os de la paume de la main.

Microcéphalie : décrit une anomalie de la taille de la tête, qui est plus petite que la normale

Microdontie : anomalie de volume souvent génétique, qui se caractérise par une diminution de la taille d'une dent. Elle désigne également l'arrêt de développement d'une ou de plusieurs dents

Non-disjonction : l'échec de séparation des chromosomes homologues ou des chromatides sœurs pendant la division cellulaire.

Occiput : n.m (mot lat.; de *caput, tête*) .Partie inférieure et postérieure de tête.

Perte auditive conductrice, mixte : relève à la fois de problèmes de transmission et de perception, ce qui signifie que l'oreille externe/moyenne et l'oreille interne ou le nerf auditif sont affectés

Perte auditive conductrice, neurosensorielle : un problème au niveau de l'oreille interne ou du nerf auditif qu'il transporte les signaux de son entre l'oreille interne et le cerveau

Phalanges : Chacun des petits os qui constituent le squelette des doigts et des orteils et qui sont au nombre de deux dans le pouce et le gros orteil, de trois dans les quatre autres doigts et orteils``

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

Pli transverse palmaire

Plis épicanthal internes : repli cutané semi-lunaire vertical siégeant à l'angle interne de l'œil humain

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

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

Annexe

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

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

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

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

Sténose pylorique : est une maladie du nourrisson. Elle touche le muscle du pylore, situé dans la partie basse de l'estomac : le muscle augmente de volume (**alors appelé l'olive pylorique**), créant un obstacle pour la vidange gastrique

Syndrome : Un syndrome est un ensemble de signes cliniques et de symptômes qu'un patient est susceptible de présenter lors de certaines maladies, ou bien dans des circonstances cliniques d'écart à la norme pas nécessairement pathologiques

Talipes equinovarus : latin; **Talipes** = *talus* (cheville) + *pes* (pied), **Equino** = talon est surélevé (comme celui d'un cheval) et **varus** indique qu'il est tourné vers l'intérieur. Avec ce type de pied bot, le pied est fortement tourné et la personne semble marcher sur la cheville.

Tétralogie de Fallot : comporte 4 caractéristiques: une large communication interventriculaire, une obstruction à l'éjection du ventricule droit une sténose de la valvule pulmonaire, une hypertrophie ventriculaire droite, une aorte à cheval sur les deux ventricules (au-dessus de la communication interventriculaire)

Annexe 2 : techniques du caryotype sur sang total

1.1 Matériel

- Incubateur pour culture cellulaire (étuve) avec une pression CO₂ modulable
- Hotte à flux laminaire vertical
- Centrifugeuse à grande vitesse
- Bain marie thermostaté à 100°C
- Réfrigérateur à 4°C
- Un congélateur à -20°C
- Microscope optique
- Un agitateur
- Balance électrique
- Vortex



Figure 41 :Milieu de culture RPMI-1640

1.2 Instruments

- Tubes à vis en verre
- Pipettes
- Pipettes Pasteur
- Bacs en verre
- Porte lames
- Cuve de coloration
- Bécher
- Lames

1.3 Réactifs

- Milieu de culture RPMI-1640 (80 ml) (c'est un milieu liquide, avec le bicarbonate de sodium, sans la L-glutamine. Il est stérile-filtré et l'endotoxine est testé, la culture cellulaire est ainsi testée).
- Sérum de veau foetal (SVF) (20 ml)
- Streptomycine (antifongique) (100 µl)
- Pénicilline (antibiotique) (100 µl)
- L-Glutamine à 200 mM (400 µl)
- Héparine de lithium (16 µl)
- Phytohémaglutine (PHA-C) à 5ng/ml (50 µl)
- colchicine à 10 mg/l (100 µl)
- Kcl (Chlorure de potassium) à 0.056M (30 ml)
- Ethanol (CH₃CH₂OH) à 100%
- Acide acétique (CH₃-COOH) à 99-100%
- Solution de Giemsa (50 ml)
- Huile à immersion
- Eau distillée

1.4 Préparation des solutions

Milieu de culture RPMI-1640

- Pour préparer une solution de 100 ml de Kcl à 0.056 M, il faut :

mélange de 0,56 g (KCl) + 100 ml eau distillée

- Pour préparer une solution de fixation ou solution de Carnoy I, il faut : 3 volumes d'éthanol (CH₃CH₂OH) à 100% et 1 volume d'acide acétique (CH₃-COOH) à 99-100%

- Pour préparer 50 ml de solution de Giemsa, il faut :

2.5 ml de la solution de Giemsa Merk (Ref :1.09204.0500)

2.5 ml de la solution tampon phosphate à pH 6.7 45 ml d'eau distillée

1.5 Précautions à prendre

- Les échantillons, les cultures, les milieux et les réactifs doivent être manipulés stérilement.
- Le port des gants est obligatoire pendant les manipulations.
- Ethanol : Inflammable et toxique. Eviter l'inhalation des vapeurs. Travailler sous la hotte



Figure 42 : Matériel utilisé en culture cellulaire



Figure 43 : photo représentative des cultures cellulaires après 72 jours d'incubation

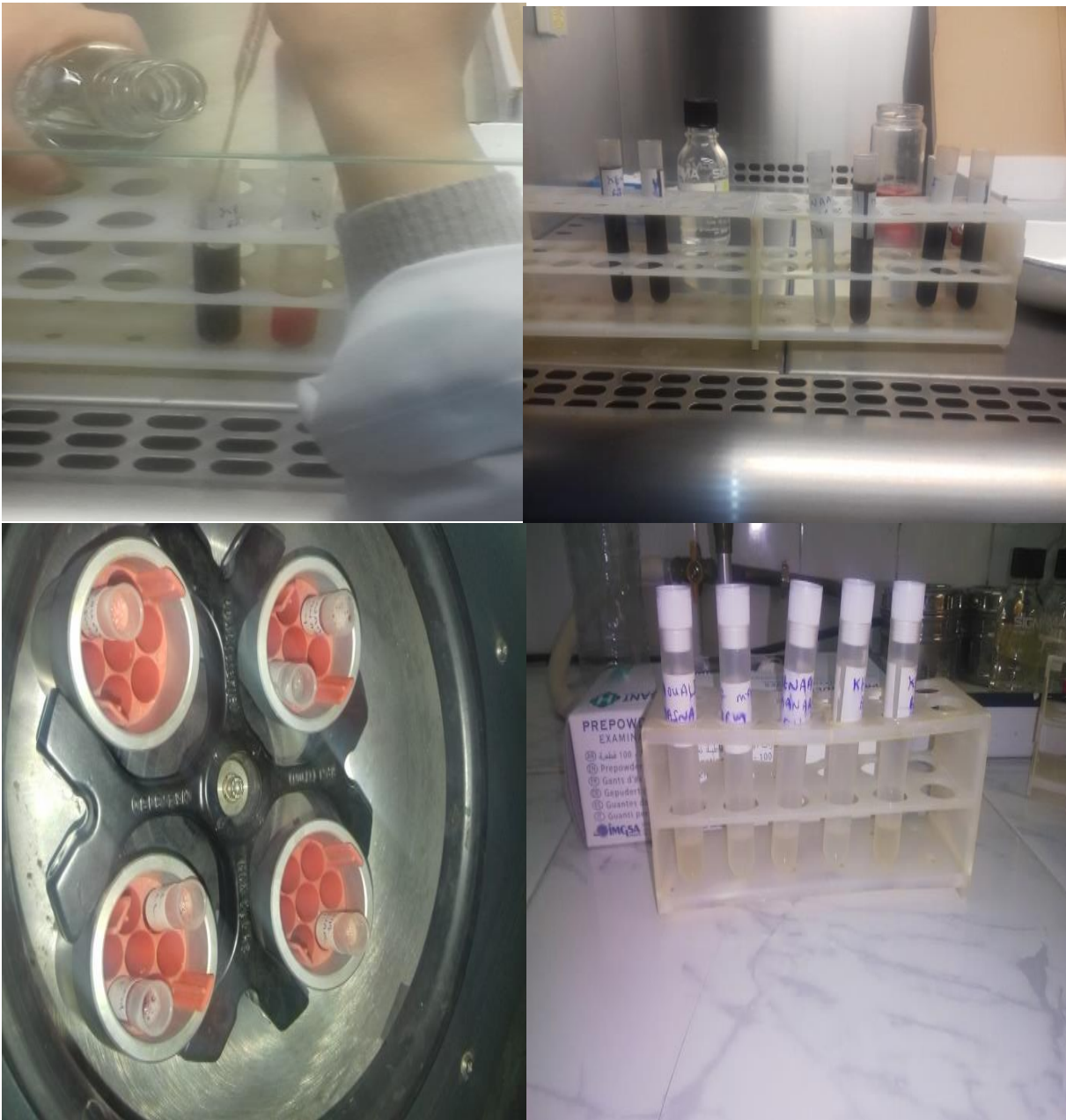


Figure 44 : photo représentatif les étapes de fixation

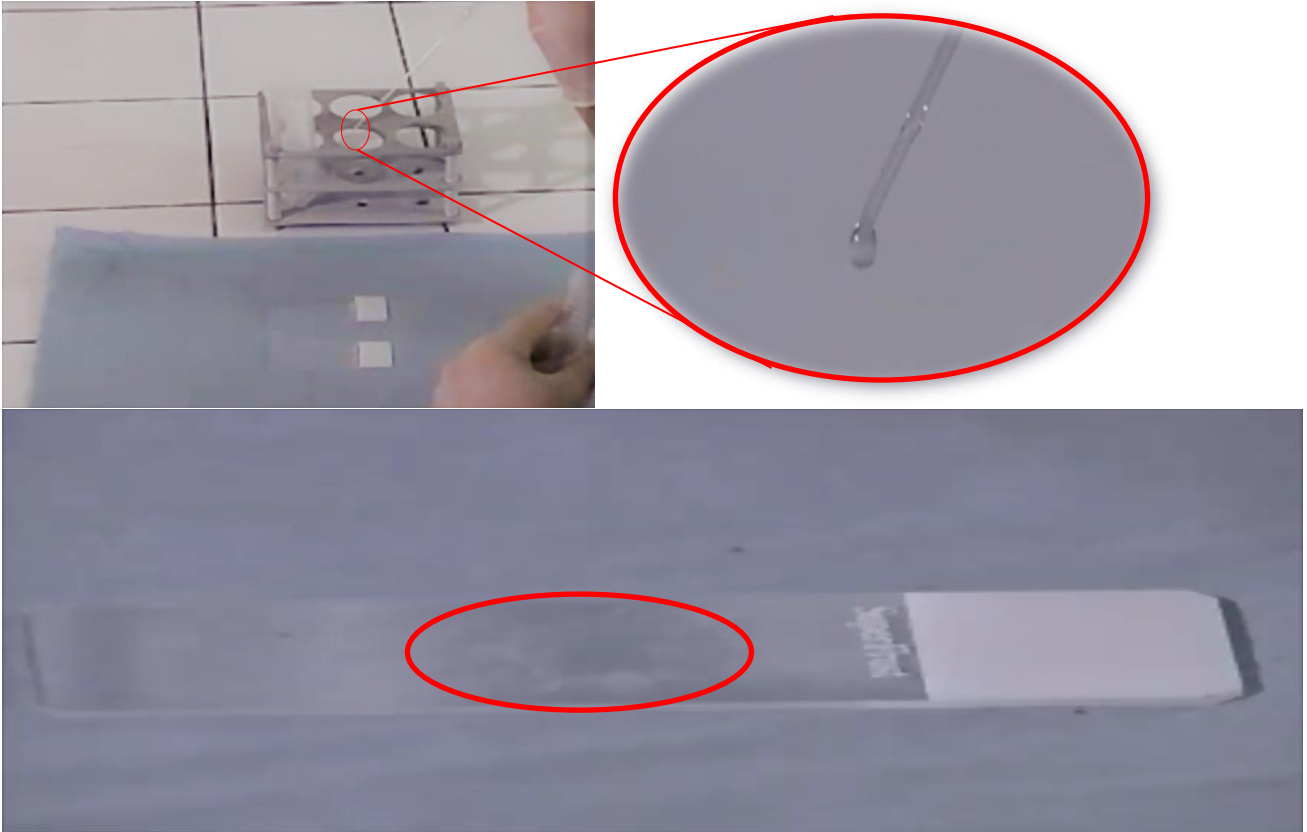


Figure 45 photo représentatif l'étape d'éthalement

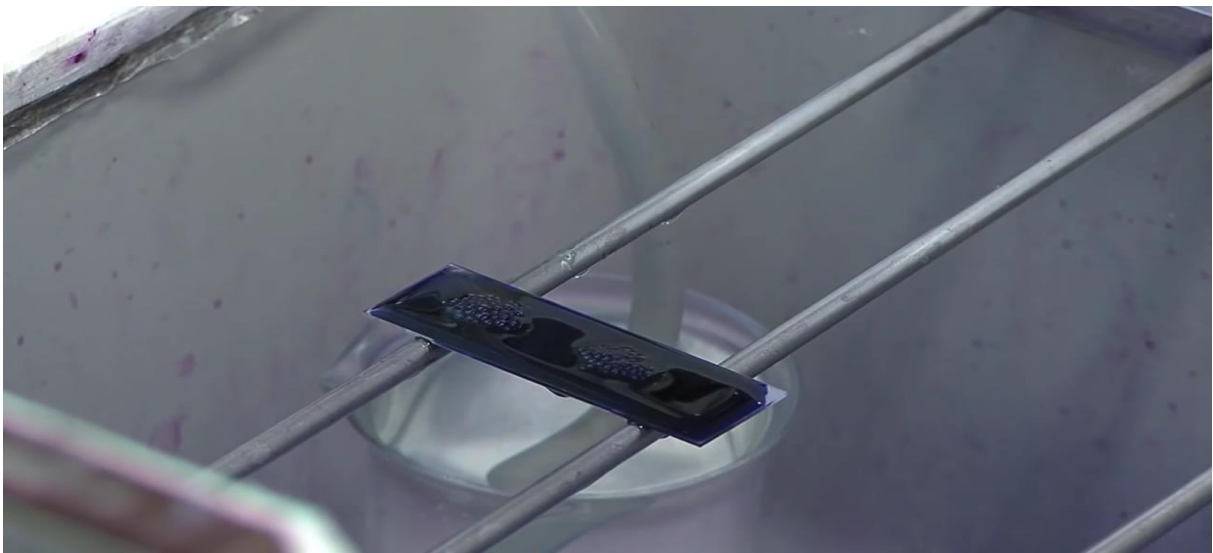


Figure 46 : photp représentatif l'étape de coloration les chromosomrs par le Giemsa

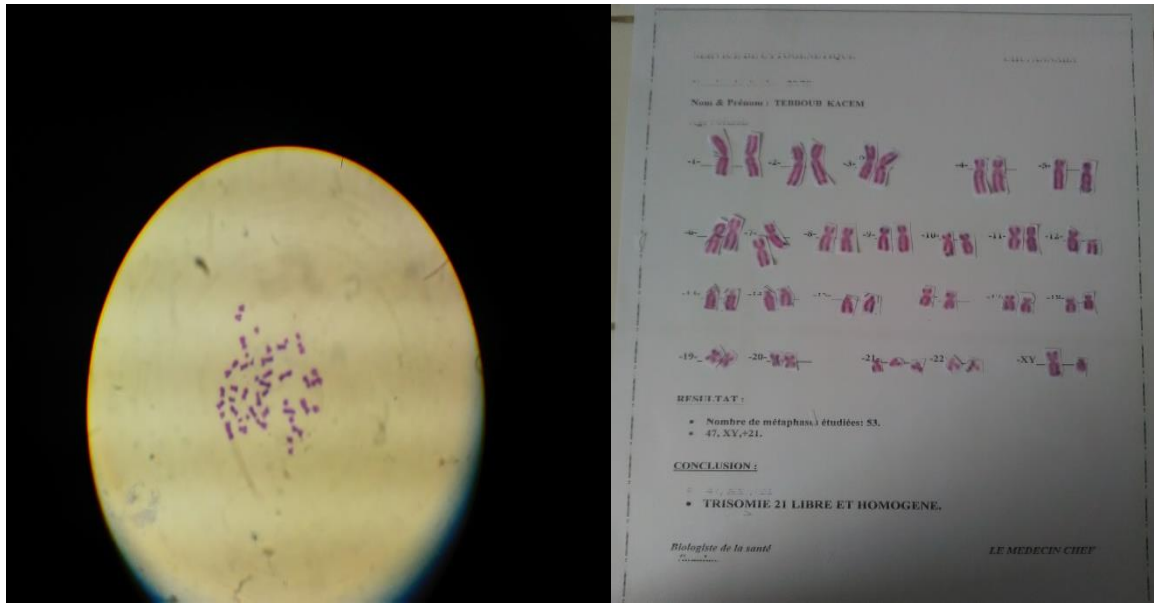


Figure 47 : photo représentatif à Gauche une observation microscopique d'une mitose à droit un caryotype humain

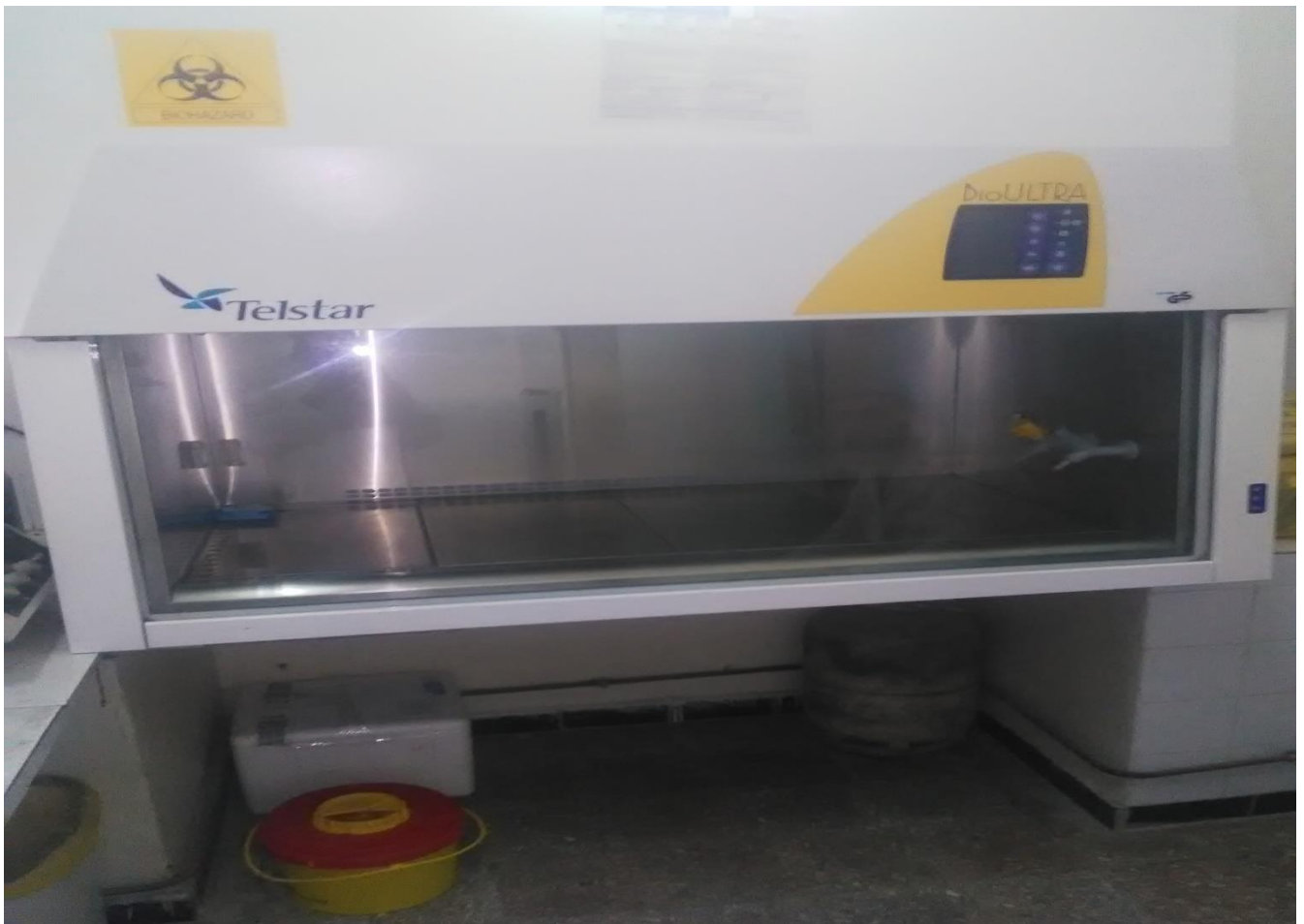


Figure 48 : la hotte de laboratoire de service de cytogénétique CHU Annaba

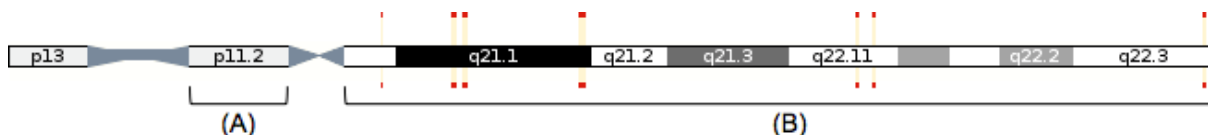
Annexe3 : risque de trisomie 21 par année d'âge maternel

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

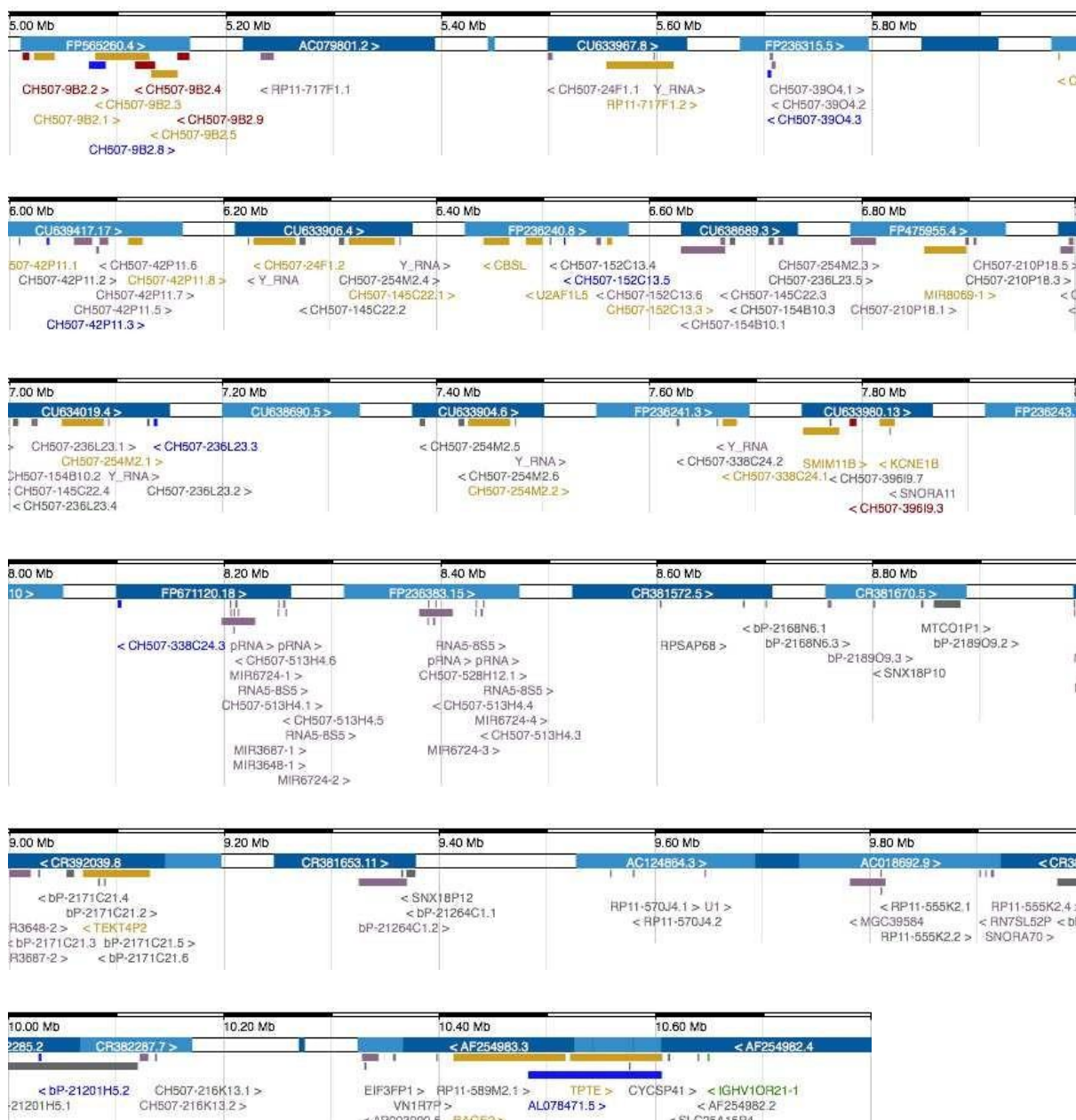
Âge maternel	Risque à la naissance	Risque au 2ème trimestre
15	1/1587	1/1301
16	1/1562	1/1280
17	1/1562	1/1280
18	1/1562	1/1280
19	1/1538	1/1261
20	1/1538	1/1261
21	1/1515	1/1242
22	1/1492	1/1223
23	1/1449	1/1188
24	1/1408	1/1154
25	1/1351	1/1107
26	1/1282	1/1051
27	1/1204	1/987
28	1/1123	1/920
29	1/1020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

Annexe 4 : Vue globale et détaillée du chromosome 21 : contigs et gènes [Ensemble] (Aboudafir, 2018)

- gène codant une protéine (Ensemble)
- gène ARN
- gène codant une protéine (Ensemble & Havana)
- gène IG V
- transcrit édité
- pseudogène

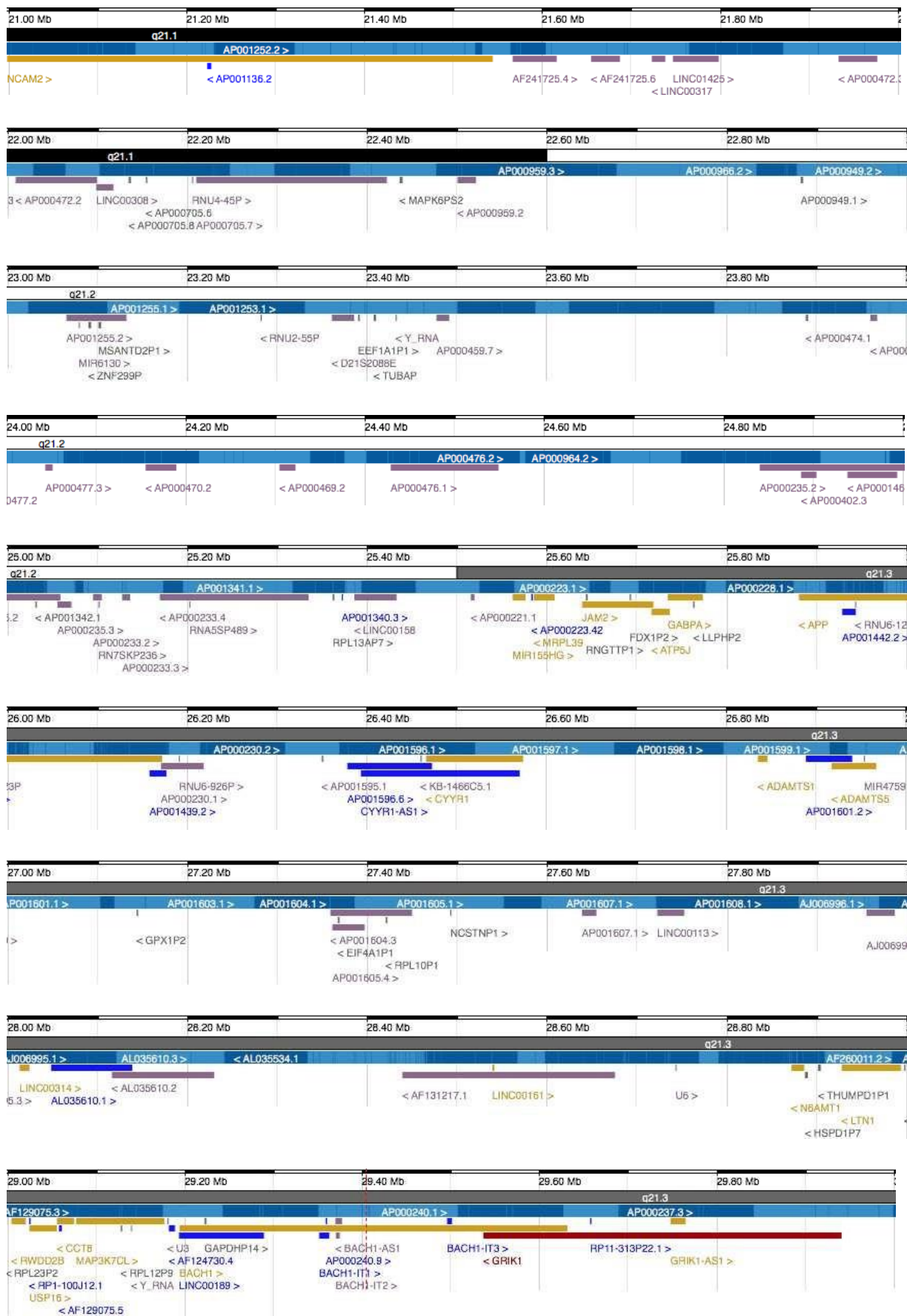


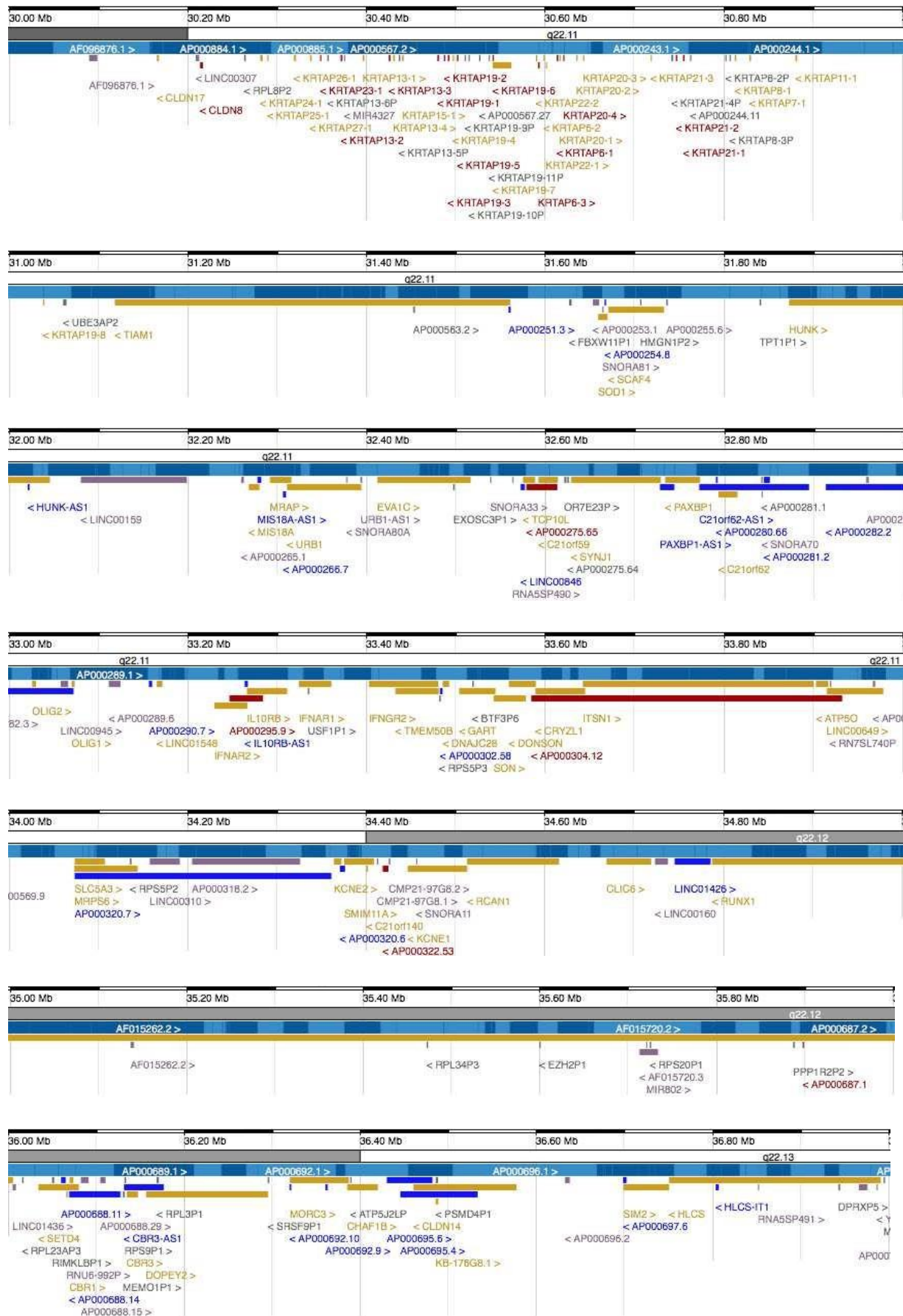
:A

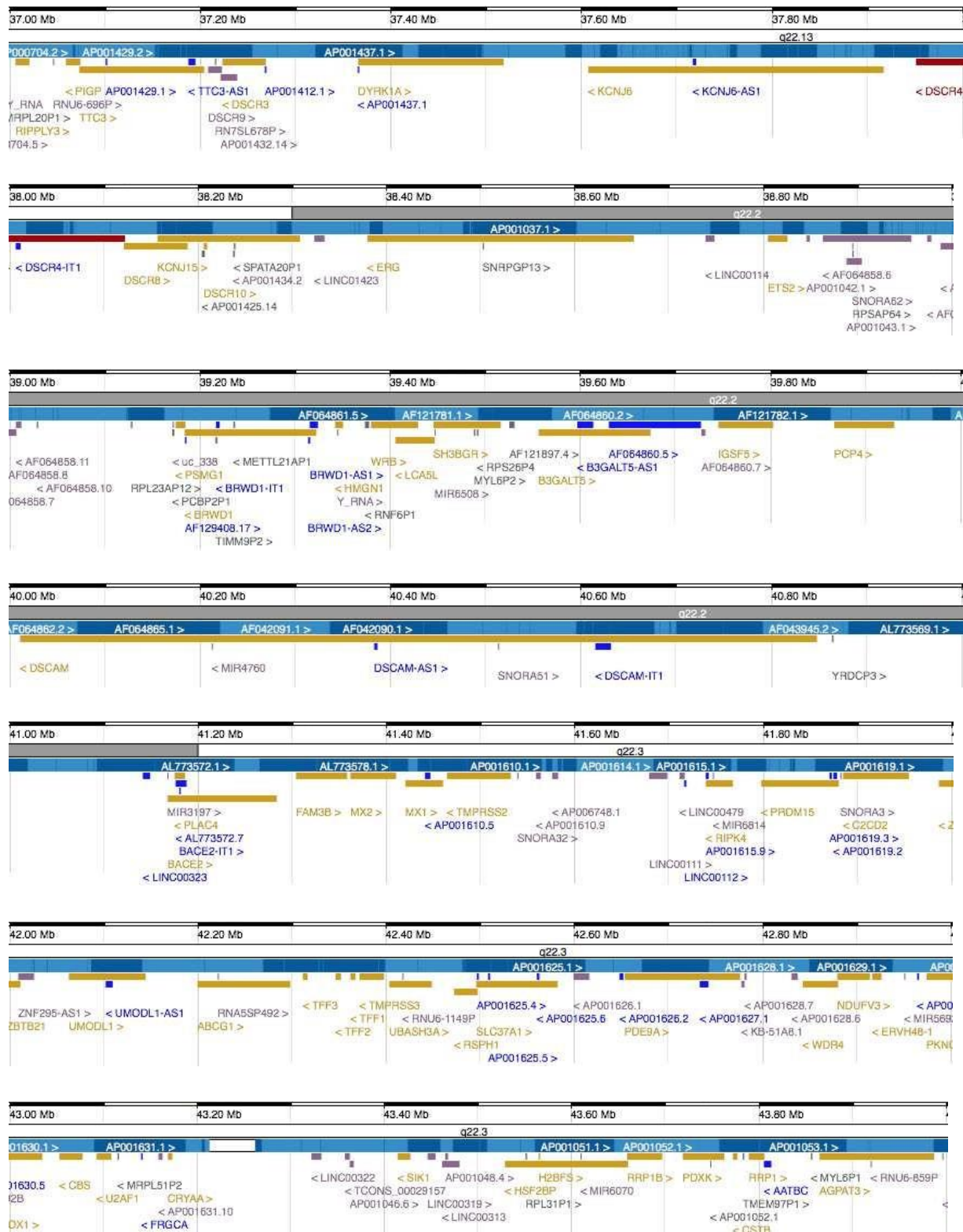


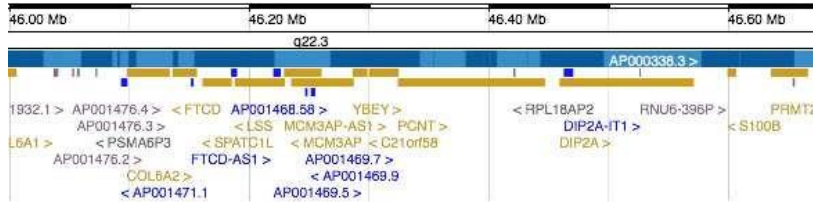
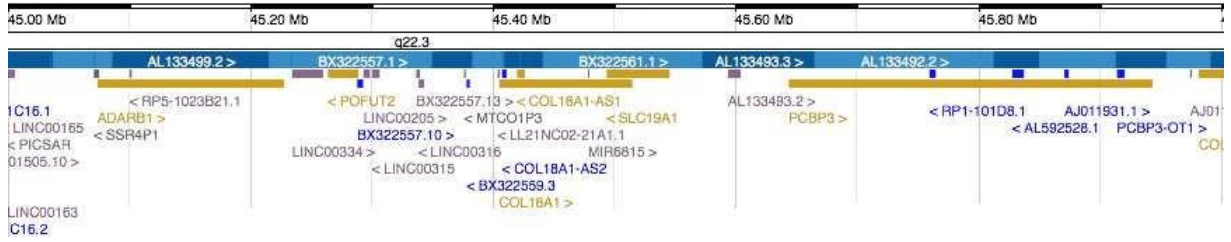
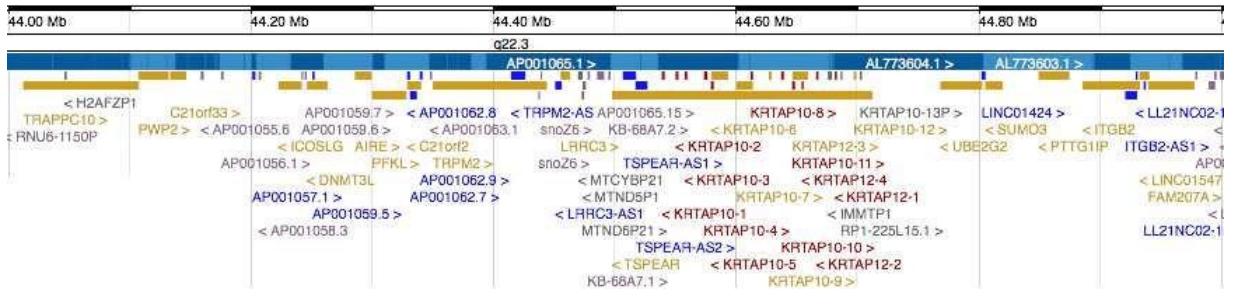
(A) :









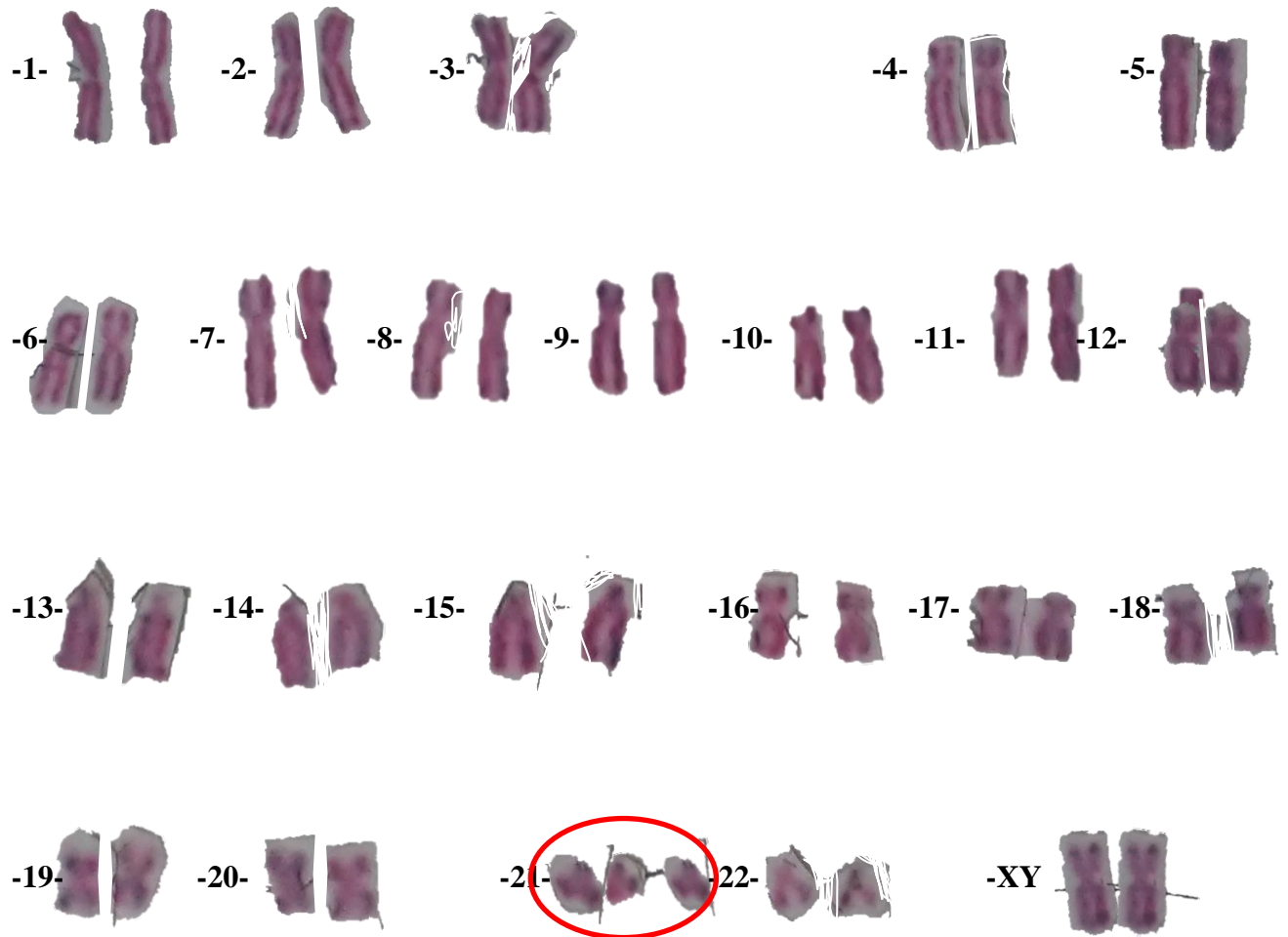


**Annexe 05 : Exemple des Caryotypes obtenue en service de
cytogénétique CHU Annaba (mars 2020)**

01	Caryotype d'un trisomie 21 sexe féminin
02	Caryotype d'un trisomie 21 sexe masculin
03	Caryotype d'un trisomie 21 par translocation (21 ;21)
04	Caryotype d'un trisomie 21 par translocation (14 ;21)
05	Caryotype d'un trisomie 21 par translocation (13 ;21) en mosaïque

Nom & Prénom : ██████████

Age :



RESULTAT :

- Nombre de métaphases étudiées : 57 .
- 47,XX,+21

CONCLUSION :

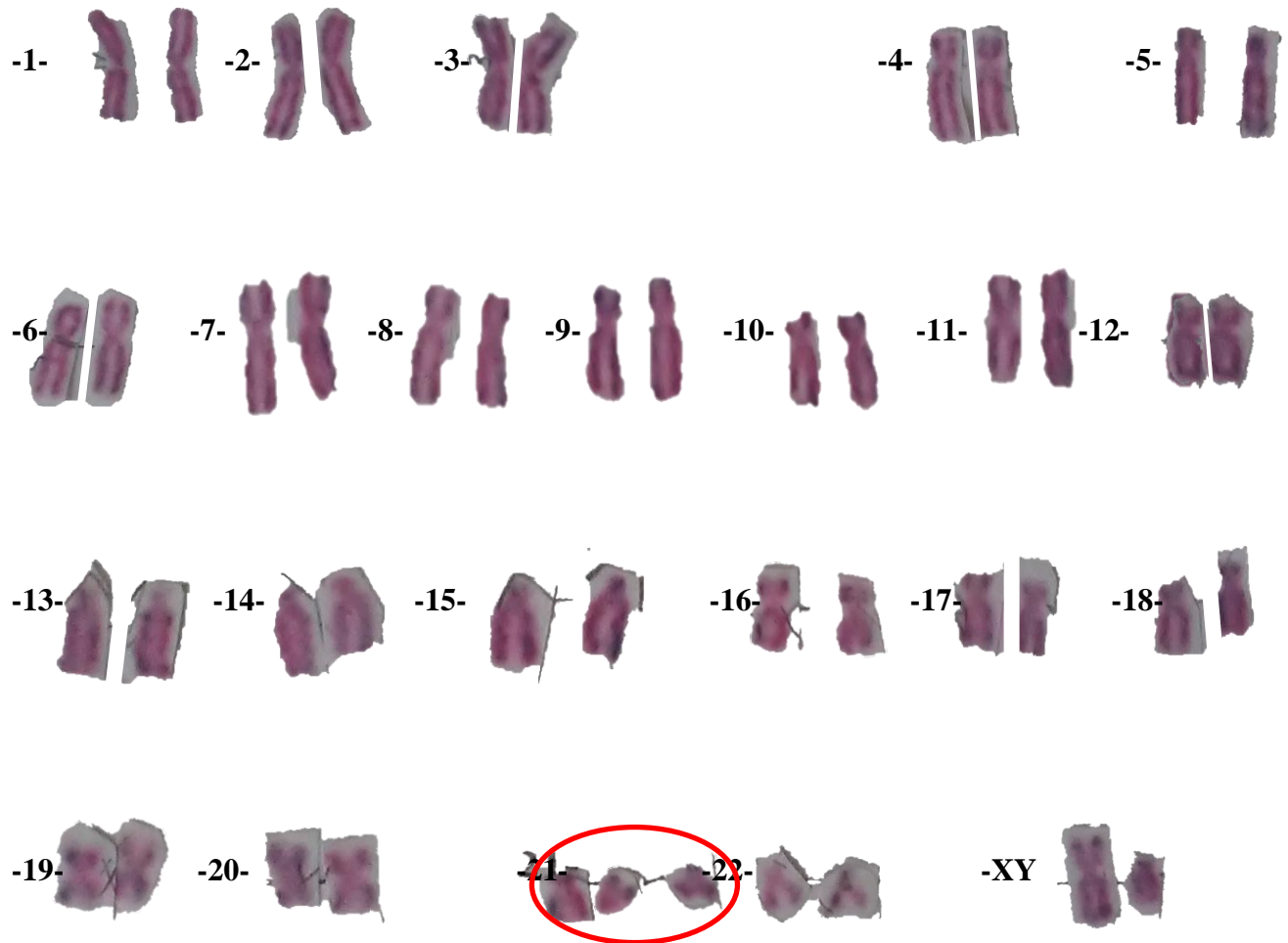
- TRISOMIE 21 LIBRE ET HOMOGENE

Biologiste de la santé

LE MEDECIN CHEF

Nom & Prénom : ██████████

Age :



RESULTAT :

- Nombre de métaphases étudiées : 53 .
- 47,XY,+21

CONCLUSION :

- **TRISOMIE 21 LIBRE ET HOMOGENE**

Biologiste de la santé

LE MEDECIN CHEF

Nom & Prénom : ██████████

Age :



RESULTAT :

- Nombre de métaphases étudiées : 50
- 46, XY, t(21q ;21q)

CONCLUSION :

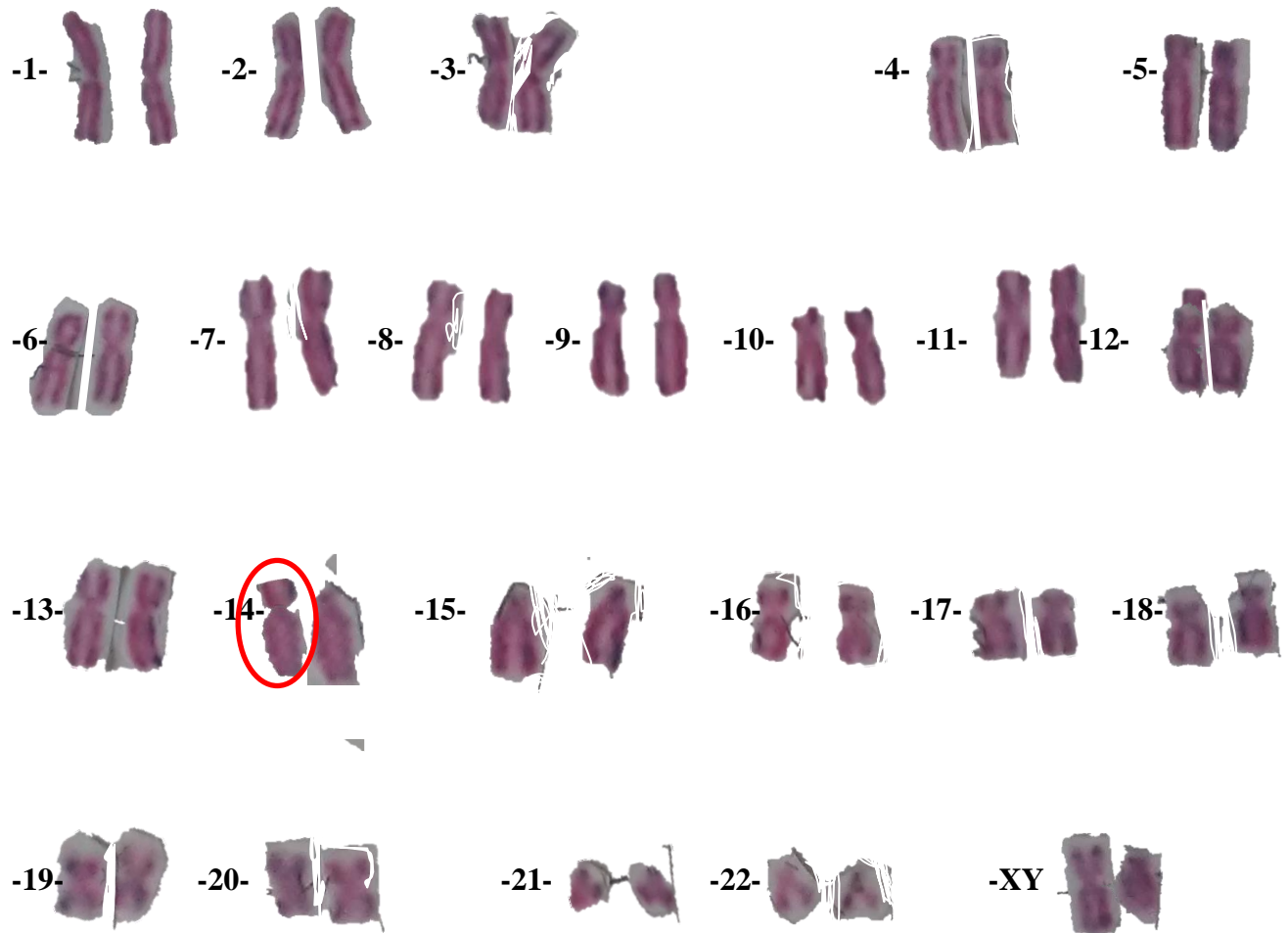
- **TRISOMIE 21 PARE TRANSLOCATION (21 ; 21)**

Biologiste de la santé

LE MEDECIN CHEF

Nom & Prénom : [REDACTED]

Age :



RESULTAT :

- Nombre de métaphases étudiées : 52
- 46, XY, t(14q ;21q)

CONCLUSION :

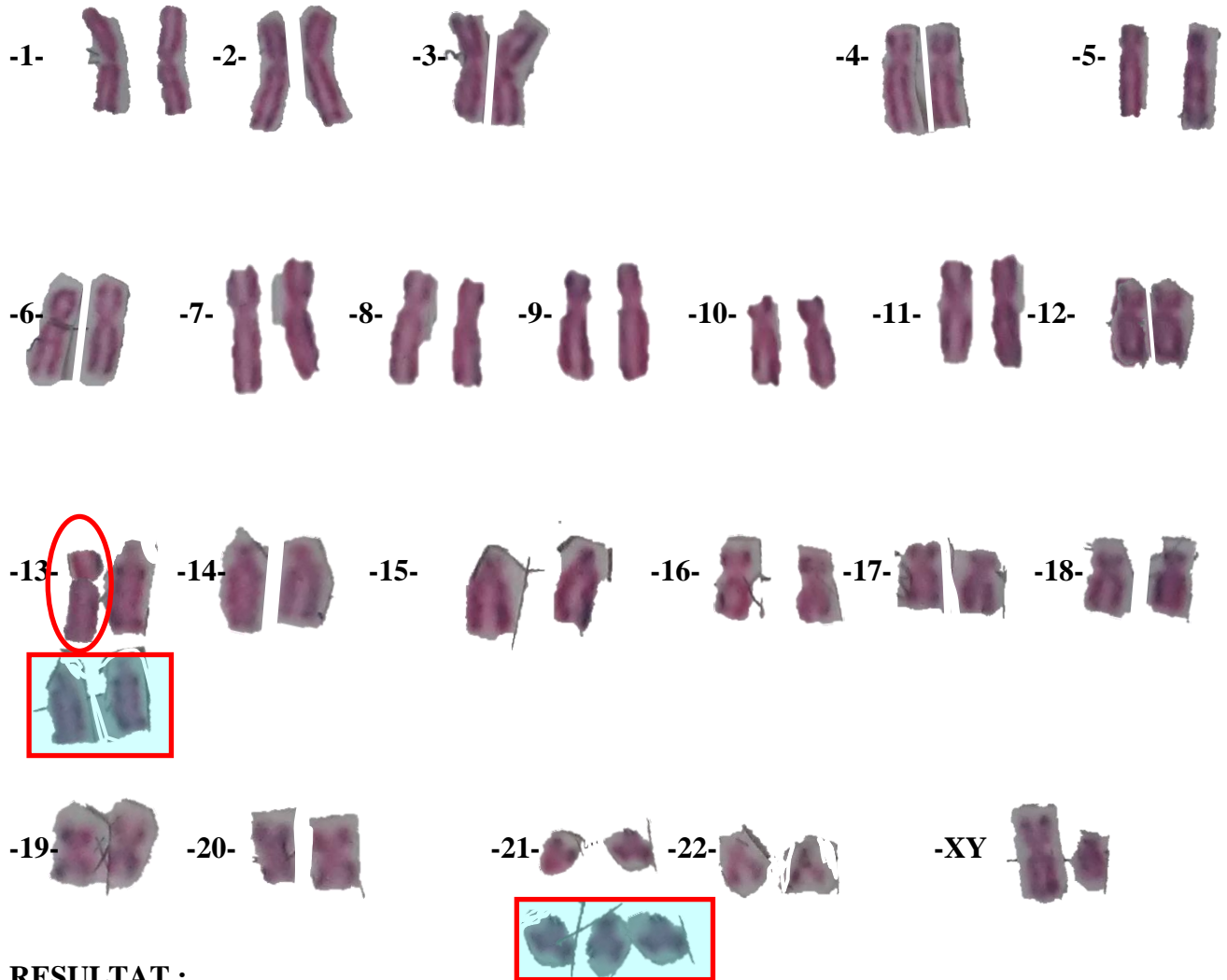
- **TRISOMIE 21 PARE TRANSLOCATION (14 ; 21)**

Biologiste de la santé

LE MEDECIN CHEF

Nom & Prénom : ██████████

Age :



RESULTAT :

- Nombre de métaphases étudiées : 100
- 46,XY,t(13 ;21) 6% /47,XY+21 94%

CONCLUSION :

- **TRISOMIE 21 EN MOSAIQUE LIBRE 94% / TRONSLOCATION (13 ;21) 6%**

Biologiste de la santé

LE MEDECIN CHEF

متلازمة داون: الاستقصاء الوبائي والوراثي الخلوي في شمال شرق الجزائر

ملخص

متلازمة داون أو التثلث الصبغي 21 ، هو تشوه خلقي ، الأكثر شيوعًا في العالم ، والسبب الرئيسي للتخلف العقلي لدى الأطفال. ينتج عن عدم انفصال في كروموسومات المتماثلة و تتمثل في التثلث صبغي الحر والمتجانس اوالتثلث صبغي الفسيفسائي او التثلث صبغي عن طريق الانتقال. في الجزائر، لا توجد بيانات وبائية تتعلق بهذه المتلازمة باستثناء بيانات المستشفيات.

ركزت دراستنا على استشارة 100 شخص مصاب بمتلازمة داون في قسم الوراثة الخلوية في المستشفى الجامعي ابن رشد ولاية عنابة خلال الفترة من يناير 2019 إلى مارس 2020. وتهدف إلى دراسة بعض العوامل المرتبطة بحدوث متلازمة داون. وتقديم بيانات عن الوراثة الخلوية و وبائيات متلازمة داون في شمال شرق الجزائر.

وفقًا لنتائجنا ، فإن الجنس الذكوري هو السائد ، فكلما كبرت الأم ، زاد خطر ظهور المتلازمة ، ولم يكن للقرابة تأثير على حدوث المتلازمة ويزيد تاريخ العائلة من الخطر من خلال 1.28 يشير التحقيق الوراثة الخلوي إلى أن غالبية الحالات حرة ومتجانسة (92%).

فيما يتعلق بفحص وتشخيص الأطفال ذوي متلازمة داون في الجزائر ، لا يوجد إطار قانوني يحكم ممارسة الفحص والتشخيص قبل الولادة.

الكلمات المفتاحية : متلازمة داون ، تثلث الصبغي 21 ، شذوذ كروموسومي، علم الوراثة الخلوية ، استقصاء ، شمال شرق الجزائر.

Down syndrome: epidemiological and cytogenetic investigation in the North-East of Algeria

Abstract

Down syndrome (DS) or trisomy 21 is the most common congenital malformation in the world and the leading cause of mental retardation in children, resulting from poor chromosomal segregation and presented by a free and homogeneous trisomy 21, mosaic or by translocation. In Algeria, there is no consistent epidemiological data concerning this syndrome apart from hospital data.

Our study focused on 100 subjects with Down syndrome consulting at the cytogenetic department of Ibn Roch Hospital (CHU Annaba) during the period from January 2019 to March 2020. It aims to study certain factors linked to the occurrence of Down's syndrome. 21 and to provide data on the cytogenetic and epidemiology of Down syndrome in North-East Algeria.

According to our results, the male sex is predominant, the older the mother, the more the risk of the appearance of the syndrome is increased, consanguinity does not have an effect on the occurrence of the syndrome and the family history increases the risk by 1.28. The cytogenetic investigation indicates that the majority of cases are free and homogeneous (92%).

Regarding the screening and diagnosis of children with Down syndrome in Algeria, there is no legal framework governing the practice of screening and prenatal diagnosis.

Keywords: Down syndrome, Trisomy 21, Chromosomal anomaly, Cytogenetic, survey, North-East Algeria.

Année universitaire : 2019 – 20120

Présenté par :
-KEIDIA Abdelhalim
-ZERMANE Younes

Syndrome de Down : Enquête épidémiologique et cytogénétique dans le Nord-Est Algérien

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Le syndrome de Down (SD) ou la trisomie 21, est une malformation congénitale la plus fréquente au monde et la première cause de retard mental chez les enfants, résultant d'une mal ségrégation chromosomique et présentée par une trisomie 21 libre et homogène, mosaïque ou par translocation. En Algérie, il n'existe pas de données épidémiologiques consistantes concernant ce syndrome en dehors des données hospitalières.

Notre étude a porté sur 100 sujets atteints du syndrome de Down consultant au service de cytogénétique de l'hôpital Ibn Roch (CHU Annaba) durant la période de janvier 2019 à mars 2020. Elle vise à étudier certains facteurs liés à la survenue de la trisomie 21 et de fournir des données sur la cytogénétique et l'épidémiologie du syndrome de Down au Nord-est d'Algérie.

Selon nos résultats, le sexe masculin est prédominant, plus la mère est âgée, plus le risque de l'apparition du syndrome est augmenté, la consanguinité n'a pas un effet sur la survenue du syndrome et l'antécédent familial augmente le risque par 1,28. L'enquête cytogénétique indique que la majorité des cas sont de type libre et homogène (92%).

En ce qui concerne le dépistage et le diagnostic des enfants atteints du syndrome de Down en Algérie, il n'existe aucun cadre juridique encadrant la pratique du dépistage et le diagnostic prénatal.

Mots-clefs : Syndrome de down, Trisomie 21, Anomalie chromosomique, Cytogénétique, enquête, Nord-Est Algérie.

Laboratoires de recherche : Laboratoires de cytogénétique de l'hôpital Ibn RochD CHU Annaba

Président du jury : REZGOUNE Mohamed Larbi MCA. UFMCI

Rapporteur : BECHKRI Sakina MCB. UFMCI

Examineur : CHELLAT Djalila MCA. UFMCI