

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie et Biologie
Cellulaire et Moléculaire

كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم الكيمياء الحيوية و البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie (PCPP)

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Anomalies du caryotype chez l'enfant : étude du Syndrome de Down dans le Constantinois

Présenté par : BENKAID KESBAH Khouloud Nesserine

Le 21/06/2025

ZAIMI Sarah

Jury d'évaluation :

Présidente : OUNIS.L MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1

Encadrante : DAHMANI.I MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1

Encadrante : HACHEMI.M MCB - Faculté de Médecine Université de Constantine 3

Examinateuse : DALICHAOUCHE.I MCA - Centre de Recherche National en Biotechnologie

Année universitaire :

2024 - 2025

Remerciements

Il est difficile de trouver les mots justes pour exprimer toute la gratitude que je ressens aujourd’hui. Ce travail est l’aboutissement d’un parcours jalonné de doutes, d’efforts, mais surtout de belles rencontres et de soutiens inestimables.

- **À Madame le Professeur AOUATI Saida, médecin chef du service d’Histologie Embryologie et Génétique Clinique du CHU de Constantine**

C’est avec un immense respect que nous vous remercions d’avoir accepté de faire partie de notre jury. Votre regard expert, vos remarques justes et vos observations pertinentes ont enrichi notre réflexion et donné à ce travail une profondeur scientifique essentielle. Votre bienveillance et votre rigueur ont été particulièrement appréciées.

- **À Madame le Professeur ROUABAH Leila, présidente de notre jury**

C’est un immense honneur pour nous d’avoir pu vous compter parmi nos enseignantes durant notre parcours universitaire, et d’avoir eu l’opportunité de bénéficier de votre expérience à l’occasion de votre dernière année d’enseignement. Vous avez marqué nos esprits non seulement par votre maîtrise des savoirs, mais aussi par votre passion, votre prestance, et votre souci constant de transmettre avec clarté et exigence.

Assister à vos cours a été pour nous une véritable chance, et c’est sous votre regard rigoureux que nous avons appris à nous exprimer, à structurer nos idées, et à présenter nos travaux avec professionnalisme et confiance. Votre exigence nous a poussées à nous dépasser, et vos encouragements ont nourri en nous la fierté d’être étudiantes en sciences biomédicales.

Merci d’avoir présidé notre jury, et merci surtout d’avoir été une enseignante inspirante. Vous avez laissé une empreinte durable dans notre mémoire académique et personnelle, et nous vous souhaitons une suite de parcours aussi lumineuse que votre engagement.

- **Au Docteur DAHMANI Ines, Maître de Conférences A à l’Université des Frères Mentouri – Constantine 1**

Il nous est difficile de trouver les mots justes pour exprimer toute notre reconnaissance envers vous. Dès les premiers instants de ce parcours, vous avez su croire en

nous, nous encourager, et nous guider avec une rigueur exigeante, teintée d'une bienveillance rare. Votre présence constante, votre confiance discrète mais profonde, et votre attention portée aux moindres détails de notre démarche ont été pour nous un pilier solide dans les moments de doute, d'effort et de remise en question.

Au-delà de votre compétence scientifique indiscutable, c'est votre sens de l'écoute, votre patience, votre respect de notre rythme et votre capacité à valoriser nos progrès qui nous ont profondément marquées. Vous avez su faire de ce travail non pas une simple obligation académique, mais une véritable opportunité de croissance, d'apprentissage et de dépassement de soi.

Merci de nous avoir tendu la main avec exigence et humanité. Ce mémoire porte votre empreinte à chaque page, et nous vous en serons durablement et sincèrement reconnaissantes.

• **À Madame le Docteur HACHEMI Maroua, Faculté de Médecine Université de Constantine 3**

Il y a des personnes qui ne se contentent pas d'accompagner un travail, mais qui accompagnent des cœurs. Vous avez été cette personne.

Dans ce parcours parfois lourd, vous étiez notre lumière. Vous ne nous avez jamais abandonnés, même quand nous étions nous-mêmes sur le point de lâcher prise. Vous avez tendu la main sans jamais rien attendre, offert votre temps, votre énergie, votre cœur.

Ce mémoire, ce n'est pas seulement un projet universitaire. C'est une histoire tissée avec des instants vrais, des regards qui soutiennent, des mots qui relèvent. Et dans chaque ligne, dans chaque phrase, il y a un peu de vous.

Merci... pour votre humanité, pour votre foi en nous, pour tout ce que vous avez donné. On ne l'oubliera jamais.

Avec une reconnaissance infinie et beaucoup d'émotion.

• **À toute l'équipe du service d'Histologie Embryologie et Génétique Clinique de du CHU de Constantine**

Nos remerciements les plus chaleureux à l'ensemble du personnel pour son accueil et la richesse de ses échanges. Votre accompagnement attentif, ont fait de notre

expérience au sein du laboratoire une aventure humaine et scientifique inoubliable.

Dédicaces

À ma mère, mon étoile disparue trop tôt, mais dont la lumière continue de m'éclairer chaque jour. Je dédie ce travail à ton amour infini, à ton courage discret, et à tout ce que tu m'as transmis sans le dire. Tu aurais été si fière aujourd'hui. Ce mémoire est une manière de te faire vivre encore un peu à travers moi, dans chaque mot, chaque effort, chaque victoire silencieuse.

À mon père, qui a assumé avec une force admirable le double rôle de père et de mère. Ton dévouement, ta patience, et ton amour inébranlable ont été le socle sur lequel je me suis construite. Ta présence, discrète mais essentielle, m'a portée dans les moments les plus difficiles. Je te dois bien plus que des mots, je te dois mon courage.

À mes chères sœurs, Yasmine, Saloua, Rayene et Aycel, qui ont su me tendre la main là où l'enfance manquait d'appui. Vous m'avez élevée avec amour, entourée comme une mère le ferait. Votre tendresse, vos sacrifices et votre foi en moi ont nourri ma force intérieure. Que cette réussite soit aussi la vôtre.

À mes défuntes grands-mères, et plus particulièrement à Aouati Laldja, dite Zahia, qui a toujours été à mes côtés avec un courage admirable et un dévouement sans faille. Son amour, sa force et sa bienveillance ont marqué ma vie et continuent de m'inspirer.

À ma tante Teboura, pour sa présence discrète mais constante, son amour simple et sincère, toujours là dans les moments qui comptent.

À sa sœur, ma tante Nadira, partie trop tôt, mais dont la tendresse et le souvenir continuent de vivre en nous. Vous avez été, toutes les deux, des piliers discrets mais essentiels de notre famille.

À Sarah, mon binôme de route. Merci pour ta constance, ton écoute et ton soutien dans chaque étape. Ce travail porte aussi ta trace, ton sérieux, ta générosité.

À mon amie Anya, Pour ton aide précieuse, ta présence rassurante et ton soutien indéfectible tout au long de la réalisation de ce mémoire.

À toutes ces âmes qui m'ont portée :

Je vous dédie ce mémoire avec une reconnaissance profonde et un amour sincère.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire, avec tout mon amour et ma profonde reconnaissance :

À ma chère maman, ma source de force, de tendresse et de courage. Merci pour ton amour inconditionnel, ton soutien indéfectible et ta présence réconfortante dans les moments les plus difficiles. Rien n'aurait été possible sans toi.

À mon très cher papa, pour ta sagesse, ta patience et ta présence rassurante. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir guidée tout au long de ce parcours.

À mes frères Mouad et Oussama, mes premiers complices, mes repères constants. Merci pour votre soutien et votre amour, vous avez toujours été là à mes côtés.

À mon grand-père bien-aimé, parti récemment, mais toujours vivant dans mon cœur. Je sais que tu me regardes de là-haut, et je suis certaine que tu es fier de moi.

À mon binôme, Nesserine, merci d'avoir été une partenaire précieuse, pour ta présence fidèle et ton engagement. Ce travail est aussi en partie le tien.

À mes amies proches, Wissal, Malak, Soundous et Djihene, merci pour votre présence, votre sollicitude, et pour avoir embellie ces années d'étude.

Enfin, je remercie du fond du cœur toutes les personnes qui m'ont accompagnée, soutenue et encouragée, de près ou de loin, tout au long de cette belle aventure.

Table des matières

LISTE DES ABBREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

RESUMÉ

INTRODUCTION.....04

chapitre I : Synthèse bibliographique

I. Notion sur la cytogénétique	04
I.1. Notion sur la cytogénétique médicale	04
II. Notion sur la chromatine	05
II.1. Définition de la chromatine	05
II.2. Les types de chromatine	06
II.2.1. L'euchromatine	06
II.2.2. L'hétérochromatine	06
II.3. Les différents niveaux d'organisation de la chromatine	07
II.3.1. La fibre de chromatine de 11 nm	07
II.3.2. La fibre de chromatine de 30 nm	07
II.3.3. La fibre de chromatine de 300 nm	08
II.3.4. Le chromosome métaphasique	08
III. Notion sur le chromosome humain	08
III.1. Définition	08
III.2. Nombre	09
III.3. Structure	09
III.4. Classification des chromosomes	12
III.4.1. Chromosomes métacentriques	12
III.4.2. Chromosomes sub-métacentriques	12
III.4.3. Chromosomes acrocentriques	13
IV. Anomalies chromosomiques	14
IV.1. Anomalies chromosomiques numériques	15
IV.1.1. La trisomie	15

IV.1.2. Monosomie	17
IV.1.3. Polyploidie	17
IV.2. Anomalies chromosomiques structurelles	17
IV.2.1. Délétion	17
IV.2.2. Duplication	18
IV.2.3. Inversion	18
IV.2.4. Translocation	18
IV.2.5. Autres anomalies chromosomiques structurelles	18
 V. Le syndrome de Down : trisomie 21	19
V.1. Notions historiques	19
V.2. Définition	20
V.3. Mécanisme génétique	20
V.3.1. Trisomie 21 libre : la non-disjonction méiotique	21
V.3.2. Les trisomies 21 par translocation	22
V.3.2.1. La translocation robertsonienne	22
V.3.2.2. La translocation réciproque	23
V.3.3. La non-disjonction post-zygotique	24
V.4. Facteurs de risque du syndrome de Down	25
V.5. Signes cliniques et pathologies liées à la trisomie 21	26
V.5.1. Signes cliniques typiques	26
V.5.2. Pathologies associées	28
V.5.3. Méthodes de diagnostic du syndrome de Down	29
V.6. Prise en charge et orientation des patients	31

Chapitre II : Matériels et méthodes

I. Description de la population étudiée	35
II. La technique du caryotype	35
II.1. Prélèvement sanguin	35
II.2. Mise en culture	36
II.2.1. Préparation du milieu de culture	36
II.2.2. Traitement à la colchicine	37
II.2.3. Choc hypotonique	38
II.2.4. Fixation	40

II.2.5. Étalement	42
II.2.6. Coloration	43
II.2.7. Observation	43
II.2.8. Analyse et réalisation du caryotype	43
II.2.9. Identification et classement des chromosomes	43
I. Anomalies numériques	44
II. Anomalies structurelles	44
III. Anomalies de forme ou de disposition	45
IV. Étude statistique	45

Chapitre III : Résultats et discussion

I. Répartition selon la région	48
II. Répartition selon le genre	48
III. Répartition selon la tranche d'âge et le genre	49
IV. Répartition selon les résultats cytogénétiques	50
V. Répartition selon les résultats et le genre	50
VI. Répartition selon les signes cliniques typiques	51
VII. Répartition selon les signes paracliniques	52
VIII. Répartition selon le bilan cardiaque	52
IX. Répartition selon les antécédents maternels	53
X. Répartition selon les tranches d'âge de la mère	53
XI. Répartition selon les antécédents paternels	54
XII. Répartition selon le rang de naissance	55
XIII. Répartition selon la consanguinité	55
XIV. Répartition selon les cas similaires	56
XV. Répartition selon la voie d'accouchement	56
VII. Discussion générale	58
Conclusion et perspectives.....	66
Références bibliographiques	68
IX. Annexes	82

Liste des abréviations

ADN: Acide désoxyribonucléique

AESH : accompagnant d'élèves en situation de handicap

A-T : Adénine-thymine

AVSD : Atrioventricular Septal Defect

CAMSP : Centres d'action médico-sociale précoce

CIV : Communication interventriculaire

CMPP : Centres médico-psycho-pédagogiques

DPNI : Dépistage prénatal non invasif

DSCR: Down Syndrome Critical Region

ESAT : Établissements et Services d'Aide par le Travail

FISH : Hybridation in situ fluorescente

H2A: Histone H2A

H2B: Histone H2B

H3: Histone H3

H4: Histone H4

IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1

IME : Établissement Médico-Éducatif

LAL: Leucémie lymphoblastique aiguë

LAM : Leucémie aiguë myéloïde

NaCl : Chlorure de sodium / Sodium chloride

PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein A

PCR : Réaction de polymérisation en chaîne

PHA : Phytohémagglutinine

PPS : Projet Personnalisé de Scolarisation

RPMI 1640 : Roswell Park Memorial Institute Medium 1640

SESSAD : Services d'éducation spéciale et de soins à domicile

SVF : Sérum de veau fœtal

ULIS : Unités localisées pour l'inclusion scolaire

β-hCG : Beta subunit of human chorionic gonadotropin

Liste des Figures

Figure 01 : Représentation schématique de la composition de chromatine.....	06
Figure 02 : Visualisation cytogénétique de l'hétérochromatine constitutive sur les chromosomes humains 1, 9, 16 et Y.....	07
Figure 03 : Organisation hiérarchique de la chromatine : illustration schématique des niveaux structuraux.....	08
Figure 04 : Illustration schématique du caryotype humain.....	09
Figure 05 : Structure du chromosome schématisée d'un chromosome et d'une chromatide.....	10
Figure 06 : Observation par microscope optique avec les méthodes du caryotype standard.....	11
Figure 07 : Observation microscopique d'un chromosome métacentrique avec identification des bras p et q.....	12
Figure 08 : Observation microscopique d'un chromosome sub-métacentrique avec identification des bras p et q.....	13
Figure 09 : Observation microscopique d'un chromosome acrocentrique avec identification des bras p et q.....	13
Figure 10 : Illustration schématique des divers types de chromosomes chez l'homme.....	14
Figure 11 : Caryotype humain féminin avec trisomie XX.....	14
Figure 12 : Schéma des principales anomalies chromosomiques structurelles (duplication, délétion, inversion, translocation) – formes possibles de réarrangements chromosomiques dont certains sont impliqués dans les formes non libres de la trisomie 21.....	19
Figure 13 : Évolution de la terminologie du syndrome de Down.....	20
Figure 14 : (A) Méiose normale. (B, C, D) Différents mécanismes de formation des aneuploïdies lors de la méiose.....	22
Figure 15 : Schéma explicatif des étapes de la translocation robertsonienne.....	23
Figure 16 : Schéma descriptif du mécanisme de survenue la translocation réciproque.....	24
Figure 17 : Schéma représentatif des étapes de survenue du mosaïcisme après la	

Fécondation.....	25
Figure 18 : Vue de face et de profil montrant : visage rond, pommettes plates, nez court, plis épicanthiques, fentes palpébrales ascendantes et anomalies auriculaires légères.....	27
Figure 19 : Dysmorphies morphologiques d'un enfant porteur de la trisomie 21.....	27
Figure 20 : Dépistage prénatal non invasif des trisomies 13, 18 et 21 à partir de l'ADN foetal circulant dans le sang maternel.....	30
Figure 21 : Prélèvement de villosités choriales méthode transabdominale.....	31
Figure 22 : Rééducation portant sur la tonification, la statique, la proprioception, l'équilibre et la coordination	33
Figure 23 : Préparation et mise en culture des cellules sanguines en vue de l'établissement du caryotype.....	37
Figure 24 : Traitement des cultures cellulaires a la colchicine pour l'arrestation en métaphase.....	38
Figure 25 : Gonflement cellulaire par incubation à 37 °C préparation à l'étalement chromosomique.....	39
Figure 26 : Résultat du traitement hypotonique cellules prêtes à l'étalement chromosomique.....	39
Figure 27 : Centrifugation et récupération du culot cellulaire après traitement hypotonique.....	40
Figure 28 : Rôle du fixateur méthanol/acide acétique – stabilisation des structures chromosomiques.....	41
Figure 29 : Fixation cellulaire en trois étapes – immersion progressive dans le fixateur.....	41
Figure 30 : Répétition du protocole de fixation – stabilité morphologique assurée des chromosomes.....	42
Figure 31 : Répartition des enfants atteints de trisomie selon la région géographique.....	48
Figure 32 : Répartition des enfants trisomiques selon le genre.....	49
Figure 33 : Répartition des types cytogénétiques de la trisomie 21.....	50
Figure 34 : Répartition des cas de trisomie 21 selon la présence de signes cliniques typiques.....	51
Figure 35 : Répartition des cas de trisomie 21 selon la présence de signe paracliniques.....	52

Figure 36 : Répartition des cas de trisomie 21 selon la présence d'anomalies cardiaques.....	52
Figure 37 : Répartition des patientes selon leurs antécédents médicaux (chez les mères d'enfants porteurs de trisomie 21).....	53
Figure 38 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge maternel au moment de la naissance.....	53
Figure 39 : Répartition des antécédents médicaux chez les pères.....	54
Figure 40 : Répartition des enfants trisomiques selon le rang de naissance.....	55
Figure 41 : Répartition des cas de trisomie 21 selon la présence ou l'absence de consanguinité parentale.....	55
Figure 42 : Répartition des cas de trisomie 21 selon la présence de cas similaires dans la famille.....	56
Figure 43 : Répartition des cas de trisomie 21 selon la voie d'accouchement.....	56

Liste des Tableaux

Tableau 01 : Présentation des principales trisomies humaines : caractéristiques cliniques et aspects caryotypiques.....	16
Tableau 02 : présentation des principales anomalies du nombre de chromosomes chez l'Humain.....	44
Tableau 03 : présentation des principales anomalies chromosomiques structurales et leur conséquences.....	45
Tableau 04 : Tableau croisé qui présente une répartition des enfants selon leur genre (féminin ou masculin) et leur tranche d'âge.....	49
Tableau 05 : Répartition des types cytogénétiques de la trisomie 21 selon le genre.....	51

Résumé

L'anomalie chromosomique la plus fréquente parmi les aneuploïdies viables humaines est la trisomie 21, également connue sous le nom de syndrome de Down. Cette pathologie génétique, à fort impact développemental, demeure un enjeu majeur de santé publique, tant par sa prévalence que par la complexité de sa prise en charge médico-sociale.

Notre étude s'inscrit dans une démarche cytogénétique descriptive et analytique visant à caractériser les anomalies du caryotype chez 48 enfants atteints de trisomie 21, recrutés au niveau du service de d'Histologie Embryologie et Génétique clinique du CHU de Constantine. L'analyse systématique des caryotypes a mis en évidence une prédominance nette de la forme libre de la trisomie 21 (95,83 %), suivie de la forme mosaïque (4,17 %), sans détection de cas de translocation.

L'évaluation croisée des données cliniques, familiales et sociodémographiques a mis en évidence une corrélation significative entre l'âge maternel avancé et l'occurrence de la trisomie. Le facteur de consanguinité parentale ainsi que la présence d'antécédents familiaux ont également été relevés comme éléments à considérer dans le contexte de cette étude.

Sur le plan phénotypique, notre cohorte présentait des signes dysmorphiques constants, des cardiopathies congénitales fréquentes et des anomalies paracliniques évocatrices, confirmant la nécessité de ce type de diagnostic, d'une politique de conseil génétique proactive et d'un accompagnement pluridisciplinaire pour ces malades.

Par sa méthodologie rigoureuse et sa portée clinique, ce travail contribue à enrichir la base de connaissances nationale sur les anomalies chromosomiques pédiatriques et ouvre la voie à des stratégies de prise en charge adaptées au contexte algérien.

Mots-clés : Trisomie 21, anomalies du caryotype, cytogénétique, âge maternel, consanguinité.

Abstract

The most common chromosomal abnormality among viable human aneuploidies is trisomy 21, also known as Down syndrome. This genetic disorder, which has a significant impact on development, remains a major public health issue, both in terms of its prevalence and the complexity of its medical and social management.

Our study is part of a descriptive and analytical cytogenetic approach aimed at characterizing karyotype abnormalities in 48 children with trisomy 21, recruited from the Department of Histology, Embryology, and Clinical Genetics at the Constantine University Hospital.

Systematic analysis of karyotypes revealed a clear predominance of the free form of trisomy 21 (95.83%), followed by the mosaic form (4.17%), with no cases of translocation detected. Cross-evaluation of clinical, family, and sociodemographic data revealed a significant correlation between advanced maternal age and the occurrence of trisomy. Parental consanguinity and family history were also identified as factors to be considered in the context of this study.

Phenotypically, our cohort showed consistent dysmorphic features, frequent congenital heart disease, and suggestive paraclinical abnormalities, confirming the need for this type of diagnosis, a proactive genetic counseling policy, and multidisciplinary support for these patients.

Through its rigorous methodology and clinical scope, this work contributes to enriching the national knowledge base on pediatric chromosomal abnormalities and paves the way for management strategies adapted to the Algerian context.

Keywords: Trisomy 21, karyotype anomalies, cytogenetics, maternal age, consanguinity.

ملخص

تُعدّ التّلّث الصّبغي 21، المعروفة باسم متلازمة داون، أكثر الشّذوذات العدديّة في الكروموسومات شيوعاً بين الحالات القابلة للحياة عند الإنسان. ويُعتبر هذا الاضطراب الوراثي من بين أبرز التحديات الصحيّة نظراً لتأثيره الكبير على النمو والتطور، ولتعقيدات التكفل الطبي والاجتماعي المرتبطة به.

تدرج هذه الدراسة ضمن إطار تحليل وصفي وتحليلي في علم الوراثة الخلويّة، وتهدّف إلى توصيف الشّذوذات في الصيغة الصّبغيّة لدى ثمانية وأربعين (48) طفلاً مصاباً بمتلازمة داون، تم تشخيصهم على مستوى مصلحة الوراثة السريرية بالمستشفى الجامعي ابن باديس في قسنطينة. أظهرت نتائج التحليل الكروموسومي المنهجي وجود تفوق واضح للنّمط الحر للتلّث الصّبغي بنسبة 95.83%， يليه النّمط الفسيفسائي بنسبة 4.17%， دون تسجيل أي حالة انتقال صبغي.

وقد بيّنت النتائج المستخلصّة من تحليل البيانات السريرية والعائلية والديموغرافية وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين التّقدم في عمر الأم وزراعة خطر الإصابة بالتّلّث الصّبغي. كما أظهرت البيانات دوراً محتملاً لكل من زواج الأقارب ووجود سوابق عائلية وراثية في تعزيز احتمال الإصابة، مما يعكس خصوصيّة الإطار الاجتماعي والسكاني في المنطقة.

من النّاحيّة الظاهريّة، أظهرت العينة المدرّوسة ملامح شكلية مميزة ثابتة، وتشوهات خلقية قلبيّة متكررة، بالإضافة إلى اضطرابات باراكلينيكيّة متعددة، مما يؤكّد ضرورة تعزيز برامج التشخيص الوراثي المبكر، وتوفير رعاية طيبة متعددة التّخصّصات، واعتماد سياسة وطنية فعالة للإرشاد الوراثي الوقائي.

بفضل منهجهيّة المحكمة وأبعاده التطبيقية، يُسّهم هذا العمل في إثراء قاعدة المعرفة الوطنيّة حول الشّذوذات الكروموسوميّة لدى الأطفال، كما يمهدّ لوضع استراتيجيات وقائيّة وتوعويّة تتماشي مع الواقع الصحي والاجتماعي في الجزائر.

الكلمات المفتاحية: التّلّث الصّبغي 21، الشّذوذات الكروموسوميّة، الصيغة الصّبغيّة، علم الوراثة الخلويّة، عمر الأم، زواج الأقارب.

INTRODUCTION



Introduction :

Les êtres humains possèdent 23 paires de chromosomes, dont 22 paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels (XX chez la femme, XY chez l'homme). Toute altération du nombre ou de la structure de ces chromosomes peut provoquer un déséquilibre du matériel génétique, à l'origine de diverses pathologies. Environ 0,6 % des naissances vivantes sont concernées par ce type d'anomalie, souvent responsable de malformations congénitales, de traits dysmorphiques ou de troubles du développement. L'impact de ces anomalies sur la reproduction humaine est considérable : elles sont impliquées dans près d'un quart des fausses couches tardives et mortinassances, ainsi que dans 50 à 60 % des pertes gestationnelles précoces (Theisen & Shaffer, 2010).

Parmi ces désordres chromosomiques, la trisomie 21, ou syndrome de Down, constitue la forme la plus fréquente associée à une déficience intellectuelle. Décrite pour la première fois en 1959, cette affection se caractérise par une atteinte cognitive d'intensité variable, accompagnée fréquemment d'anomalies morphologiques et fonctionnelles. Les signes cliniques les plus communs incluent des malformations notamment cardiaques, des dysfonctionnements endocriniens comme l'hypothyroïdie, des troubles hématologiques tels que certaines leucémies, ainsi qu'une vulnérabilité accrue aux infections et un risque majoré de maladie d'Alzheimer à début précoce (Bull et al., 2022; Weijerman & de Winter, 2010). Affectant environ une naissance sur 800 à l'échelle mondiale, elle représente l'une des anomalies chromosomiques les plus courantes (Bull, 2020).

La trisomie 21 peut résulter de trois mécanismes distincts (Newberger, 2000). La forme dite "libre", qui regroupe environ 95 % des cas, résulte de la présence d'une copie supplémentaire complète du chromosome 21, généralement consécutive à une non-disjonction méiotique d'origine maternelle (Kovaleva & Mutton, 2005). Le mosaïcisme, plus rare, provient d'une erreur survenue après la fécondation, menant à un mélange de cellules normales et trisomiques chez un même individu (Kovaleva & Mutton, 2005). Enfin, la trisomie 21 par translocation, observée dans 3 à 4 % des cas, implique le rattachement du chromosome surnuméraire à un autre, notamment au sein des groupes acrocentriques D et G (chromosomes 13, 14, 15, 21 ou 22) (Cytogenetic Analysis in Down Syndrome, s. d.).

Malgré les complications associées, les progrès médicaux et le suivi spécialisé ont permis d'améliorer nettement la qualité et l'espérance de vie des personnes concernées. Néanmoins, ces enfants présentent encore des taux de mortalité plus élevés que ceux observés

dans la population générale, avec une mortalité néonatale estimée à 1,65 % contre 0,36 %, et une mortalité infantile de 4 % contre 0,48 % (**Weijerman et al., 2008**).

En Algérie, et plus précisément dans la région du Constantinois, les données épidémiologiques et cliniques sur cette pathologie restent fragmentaires. Les informations disponibles proviennent principalement de registres hospitaliers ou d'associations spécialisées, en l'absence d'un système centralisé de veille génétique. Ce manque de données constitue un frein à la compréhension globale de la trisomie 21 dans le contexte local, et souligne l'importance de conduire des études ciblées, à la fois pour mieux cerner les profils cliniques que pour identifier les facteurs associés.

C'est dans ce cadre que s'inscrit la présente étude, menée auprès de 48 enfants originaires dans la majorité des cas de la région du Constantinois tous diagnostiqués avec une trisomie 21 confirmée par caryotypage. Pris en charge au service d'histologie-Embryologie & Génétique clinique de centre hospitalo-universitaire *IBN BADIS* CHU Constantine, ces patients constituent une cohorte précieuse pour explorer les caractéristiques spécifiques à cette population.

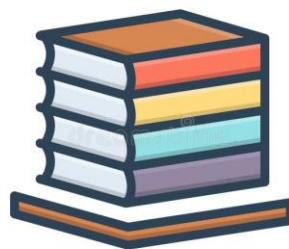
Notre objectif principal est d'identifier les facteurs de risque pouvant influencer l'apparition de cette anomalie (âge maternel, consanguinité, antécédents familiaux), tout en contribuant à apporter une documentation supplémentaire dans ce domaine.

Ce mémoire s'articule en deux grandes parties :

- * Une première partie théorique, composée de trois chapitres, présente une synthèse actualisée des connaissances scientifiques sur les anomalies du caryotype, et plus spécifiquement la trisomie 21.
- * Une seconde partie expérimentale, consacrée à l'analyse des données recueillies, leur interprétation critique, et la mise en perspective des résultats, en vue de pistes futures de recherche et d'amélioration de la prise en charge.

CHAPITRE I

SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE



I Notion sur la cytogénétique :

La cytogénétique est une branche de la biologie qui étudie les chromosomes et leur structure, ainsi que les gènes et leur héritage. Elle combine des aspects de la cytologie, qui est l'étude des cellules, avec la génétique, qui s'intéresse aux gènes et à l'hérédité. (**Gersen & Keagle, 2013**).

C'est le botaniste Nägeli en 1840, qui a été le premier à décrire des structures en forme de fil dans le noyau des cellules végétales, qu'il désignait comme étant « des cytoblastes transitoires ». Par la suite, en 1888, Waldeyer a introduit le mot « chromosome » après l'élaboration de techniques de coloration permettant de les rendre plus visibles. (**Kannan & Zilfalil, 2009**).

En 1956 **Tijo** et **Levan** ont tracé le chemin de la cytogénétique humaine en déterminant que l'espèce humaine possède 46 chromosomes. (**Vago, 2009**).

I.1 Notion sur la cytogénétique médicale :

En 1958, Lejeune et ses collaborateurs ont ouvert la voie à la cytogénétique médicale en établissant pour la première fois un lien entre une maladie et une anomalie chromosomique : la présence de trois chromosomes 21 chez les enfants en installant la notion du syndrome de Down.

La cytogénétique médicale est une branche de la médecine qui se concentre sur l'étude des chromosomes, et de leurs anomalies par l'observation et l'analyse des chromosomes durant la phase métaphase du cycle cellulaire. Elle étudie la physiopathologie des chromosomes notamment leur processus de condensation ainsi que leurs mécanismes de recombinaison, de réparation, de ségrégation, et de transmission. Cette discipline s'intéresse également à la structuration de la chromatine et à son rôle dans le contrôle de l'expression génique. (**Dimassi et al., 2017**).

L'objectif de la cytogénétique médicale est de repérer les anomalies chromosomiques, qu'elles soient constitutionnelles ou acquises, à l'aide de procédés de la cytogénétique classique ou moléculaire, notamment par l'établissement d'une technique dite caryotype. Cette technique repose sur l'utilisation des échantillons prénataux (liquide amniotique, villosité choriale, sang foetal) ou postnataux (sang veineux, biopsie cutanée) (**Cohen, 2024**).

Afin de placer un diagnostic et de fournir un conseil génétique ou d'orienter la prise en charge clinique ou d'apporter une assistance thérapeutique. (**Vago, 2009**).

Par conséquent, la cytogénétique médicale s'est imposée comme un instrument essentiel pour le diagnostic de diverses affections génétiques qui peuvent être responsables de certaines pathologies tel que : des malformations congénitales, troubles et retards mentaux, troubles de la reproduction et les anomalies causant une infertilité. Elle joue également un rôle clé dans la mise en évidence d'un certain type de cancer. (**Santos et al., 2000**).

II Notion sur la chromatine :

II.1 Définition de la chromatine :

Le matériel génétique humain désigne l'ensemble des informations héréditaires présentes dans les cellules de l'organisme. Il est principalement constitué d'acide désoxyribonucléique (ADN), qui sert de support à l'information génétique essentielle au développement, au fonctionnement et à la régulation cellulaire. (**Dong et al., 2020**).

L'ADN est associé à des protéines structurelles pour former une organisation complexe appelée chromatine. Au sein de cette chromatine, l'unité de base est le nucléosome, une particule élémentaire constituée d'un ensemble de protéines appelées histones (deux H2A, deux H2B, deux H3 et deux H4), autour duquel s'enroulent 146 paires de bases d'ADN. Cette structure fondamentale permet la compaction de l'ADN et joue un rôle clé dans la régulation de l'expression génétique (**Földes, 2023**). La chromatine est localisée dans un compartiment spécialisé : le noyau. Celui-ci contient environ deux mètres d'ADN condensés dans un espace de quelques micromètres diamètre, répartis en 46 chromosomes. (**Maeshima et al., 2021**).

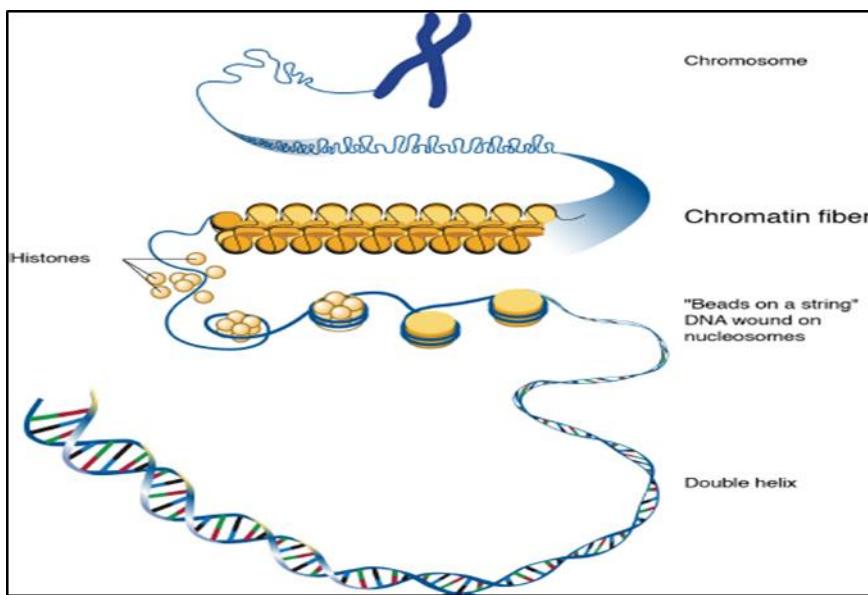


Figure.01 : représentation schématique de la composition de la chromatine (Leja and NHGRI, 2010).

II.2 Les types de chromatine :

Dans le noyau cellulaire, la chromatine n'est pas disposée de manière aléatoire, et cette organisation spatiale joue un rôle essentiel dans le fonctionnement du génome. On peut distinguer deux types de régions nucléaires occupant des domaines spécifiques : l'euchromatine et l'hétérochromatine. (Morrison & Thakur, 2021).

II.2.1 L'euchromatine :

L'euchromatine est une forme moins compacte de chromatine, caractérisée par une forte concentration en gènes et une activité transcriptionnelle élevée. Elle subit diverses modifications post-traductionnelles des histones, qui influencent à la fois sa structure et son rôle dans l'expression des gènes. (Morrison & Thakur, 2021).

II.2.2 L'hétérochromatine :

L'hétérochromatine, en revanche, est une structure plus condensée, généralement pauvre en gènes mais riche en séquences répétitives. On distingue deux formes principales d'hétérochromatine :

L'hétérochromatine constitutive, composée de séquences répétées et dépourvue de gènes fonctionnels.

L'hétérochromatine facultative, qui peut contenir des gènes et adopter une

organisation similaire à celle de l'hétérochromatine sous certaines conditions, comme dans le cas du chromosome X inactif chez les mammifères femelles. (Karp, 2010).

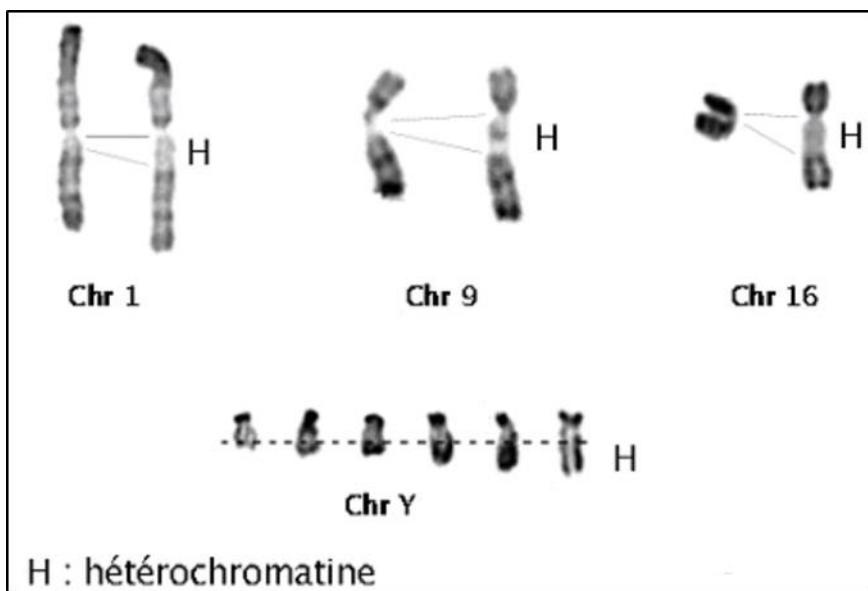


Figure.02 : Visualisation cytogénétique de l'hétérochromatine constitutive sur les chromosomes humains 1, 9, 16 et Y (Huret et al., 2000).

II.3 Les différents niveaux d'organisation de la chromatine :

La chromatine adopte plusieurs niveaux de compaction afin de permettre l'agencement des deux mètres d'ADN dans un espace extrêmement restreint, de l'ordre du micromètre. (Liu & Wang, 2001).

II.3.1 La fibre de chromatine de 11 nm :

La fibre de 11 nm constitue le premier niveau de compaction de la chromatine. Elle se forme lorsque 146 paires de bases d'ADN s'enroulent autour d'un octamère d'histones, donnant naissance à un nucléosome (Földes, 2023). Ces nucléosomes sont reliés entre eux par un segment d'ADN inter-nucléosomal comprenant entre 20 et 80 paires de bases. Cette structure crée un nucléo-filament, évoquant un collier de perles, d'un diamètre de 11 nm. Ce niveau initial de compaction permet de réduire la longueur de l'ADN à un sixième de sa taille d'origine. (Fatmaoui et al., 2022).

II.3.2 La fibre de chromatine de 30 nm :

Le deuxième niveau de compaction de la chromatine résulte du repliement du nucléo filament. Des interactions spécifiques entre les nucléosomes de la fibre de 11 nm permettent la formation de la fibre de chromatine de 30 nm. Ce niveau d'organisation entraîne une

réduction supplémentaire de la longueur de la fibre de 11 nm par un facteur de six. (Liu & Wang, 2001).

II.3.3 La fibre de chromatine de 300 nm :

La fibre de chromatine de 300 nm est un niveau avancé de compaction de l'ADN, résultant du repliement de la fibre de 30 nm en larges boucles fixées à la matrice nucléaire. Cette organisation permet de structurer la chromatine de manière plus dense tout en maintenant l'accessibilité à certaines régions pour la régulation de l'expression génique. (Dobson et al., 2016).

II.3.4 Le chromosome métaphasique :

Le niveau d'organisation le plus compact de la chromatine est observé lors de la métaphase, durant la division cellulaire. Le chromosome métaphasique est obtenu par l'enroulement des fibres chromatiniennes de 300 nm sur elles-mêmes. La molécule d'ADN linéaire est alors compactée environ 10 000 fois. (Ankit Kumar Singh, s. d.).

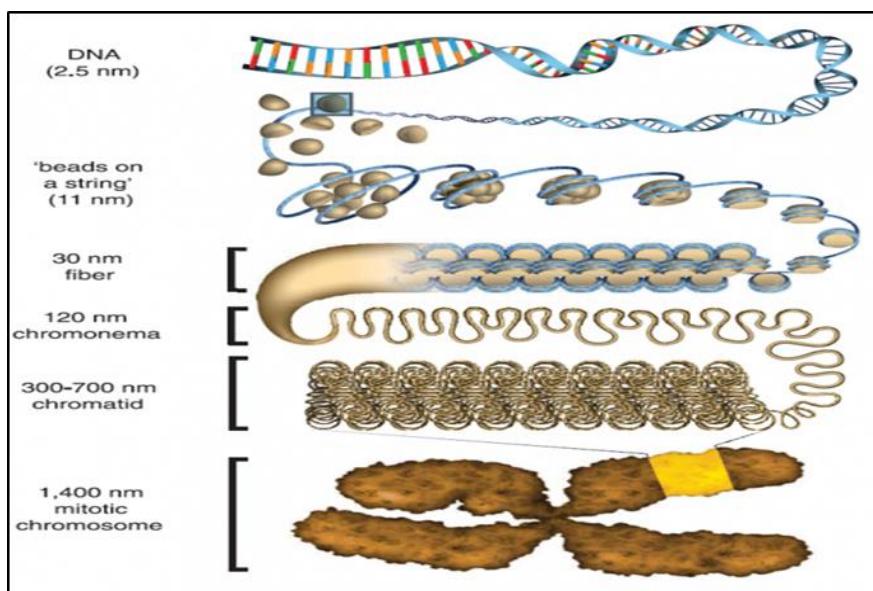


Figure.03 : Organisation hiérarchique de la chromatine : illustration schématique des niveaux structuraux (Andrés, 2017).

III Notion sur le chromosome humain :

III.1 Définition du chromosome :

Le chromosome est une structure filiforme située dans le noyau d'une cellule, sa fonction principale est d'assurer la transmission de l'information génétique. Le terme «

chromosome » a été introduit en 1888 par l'Allemand Waldeyer pour désigner les éléments colorés observés lors de la division cellulaire. (Scheuerlein et al., 2017).

III.2 Nombre du chromosome :

Comme décrit précédemment, le chromosome est constitué d'une association d'ADN et de protéines. L'ensemble des chromosomes forme la chromatine, et les chromosomes ne sont visibles que lors de la mitose. Le nombre et le type de chromosomes sont constants dans chaque cellule d'un individu et chez les individus d'une même espèce. (Huret et al., 2000 ; Belmokhtar, 2014).

Chez l'être humain, les cellules somatiques sont diploïdes ($2N$) et contiennent 46 chromosomes organisés en 23 paires, dont 22 paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels (XX chez la femme, XY chez l'homme). Les gamètes (spermatozoïdes et ovules) sont haploïdes (N) et ne possèdent que 23 chromosomes. Lors de la fécondation, la cellule œuf retrouve la diploïdie ($2N = 46$ chromosomes), assurant ainsi la transmission du patrimoine génétique des deux parents. (Pathak & Bordoni, 2023).

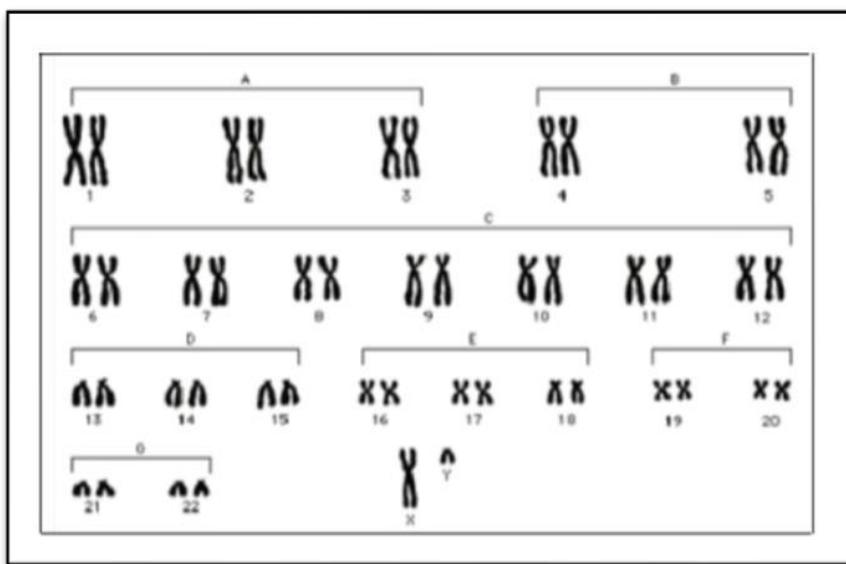


Figure.04 : Illustration schématique du caryotype humain (Robertis, 1983).

III.3 Structure du chromosome :

La morphologie des chromosomes est définie lors de la division cellulaire plus précisément lors de la phase métaphasique du cycle. Donc le stade de la métaphase est le plus adéquat pour étudier la morphologie de chromosomes. (Ankit Kumar Singh, s. d.).

Nous pouvons décrire que ; lors de la mitose, les chromosomes à l'état métaphasique présentent des caractéristiques structurelles observables au microscope :

* Chromatide *Centromère *Matrice *Télomères

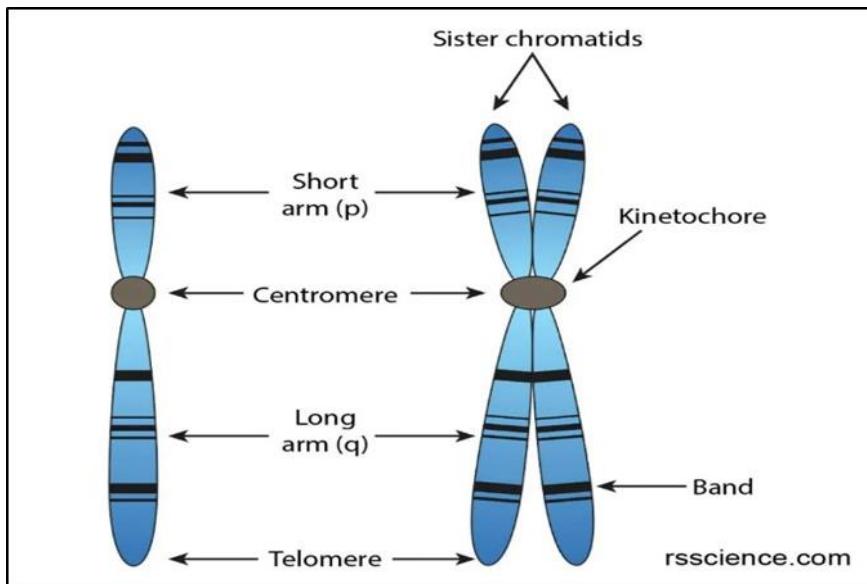


Figure.05 : structure du chromosome schématisée d'un chromosome et d'une chromatide (Rachael, 2022) .

a. Définition du chromatide :

Initialement, chaque chromosome est formé d'une seule molécule d'ADN, constituant ainsi une chromatide. Pendant la phase S de l'interphase du cycle cellulaire, le chromosome se réplique et apparaît lors de la mitose sous la forme de deux chromatides sœurs identiques, reliées par un même centromère (**Ankit Kumar Singh, s. d.**).

b. Définition du centromère :

Le centromère est une structure caractérisée par une constriction présente au niveau de la chromatine, ce dernier permet la cohésion des deux chromatides sœurs. (**Ankit Kumar Singh, s. d.**). Le centromère, en tant que structure, segmente le chromosome en deux zones : la première zone, ou partie proximale, représente le bras court (bras p), tandis que la deuxième zone, ou partie distale, correspond au bras long (bras q). (**Robertis et al., 1983 ; Lynn et al., 2004**).

Le bras court par convention situé au-dessus du centromère et le bras long est en-dessous de cette structure. Le centromère joue un rôle crucial lors de la division cellulaire, car c'est à ce niveau que les fibres du fuseau mitotique s'attachent pour séparer les chromatides.

De plus, la position du centromère influence la forme générale du chromosome. On distingue ainsi : un chromosome métacentrique lorsque le centromère est situé au centre, un chromosome submétacentrique lorsque le centromère est légèrement décalé. (Robertis et al., 1983 ; Lynn et al., 2004).

c. Définition des télomères :

Les télomères sont les extrémités spécialisées d'un chromosome qui présentent une différenciation physiologique et une polarité (Huret , et al., 2000). En raison de leur polarité, les télomères empêchent les segments chromosomiques de se fusionner entre eux. Les télomères sont des séquences répétitives, prolongées ponctuellement par une enzyme particulière, ces charpentes coiffent l'extrémité des chromosomes. Les télomères représentent des régions d'ADN non codantes, hautement répétitives, donc ils font partie de l'hétérochromatine, plus particulièrement constitutive. Leur fonction principale est la stabilité structurelle des chromosomes, ils jouent également un rôle dans la division cellulaire ; ils permettent d'éviter que la chaîne d'ADN raccourisse à chaque cycle de réPLICATION et ils interviennent notamment dans le contrôle de la durée de vie des lignées cellulaires. (Axel Kahn ,2005).

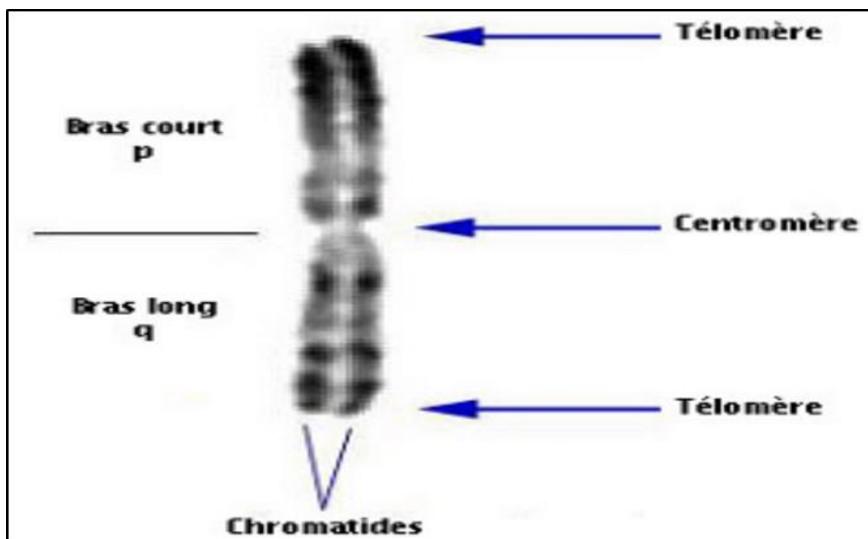


Figure.06: L'observation par microscope optique avec les méthodes du caryotype standard (Huret et al., 2000).

d. Définition de la matrice :

La substance fondamentale du chromosome contient les chromonématas. Elle est constituée de matériaux non génétiques, formant à la fois la matrice et la pellicule. Ces

structures ne deviennent visibles qu'à la métaphase, lorsque le nucléole disparaît. (Ankit Kumar Singh, s. d).

III.4 Classification des chromosomes :

En fonction de la position des centromères, les chromosomes sont classés dans les catégories suivantes :

III.4.1 Chromosomes Métacentriques :

Ce type est le chromosome dont le centromère est situé au centre. Il a donc deux bras de longueur à peu près égale. Les chromosomes 1, 2, 3, 19, 20 et X présentent ce type chromosomique. (Lynn, et al., 2004; Dupont, 2008; Nassiri, 2014).

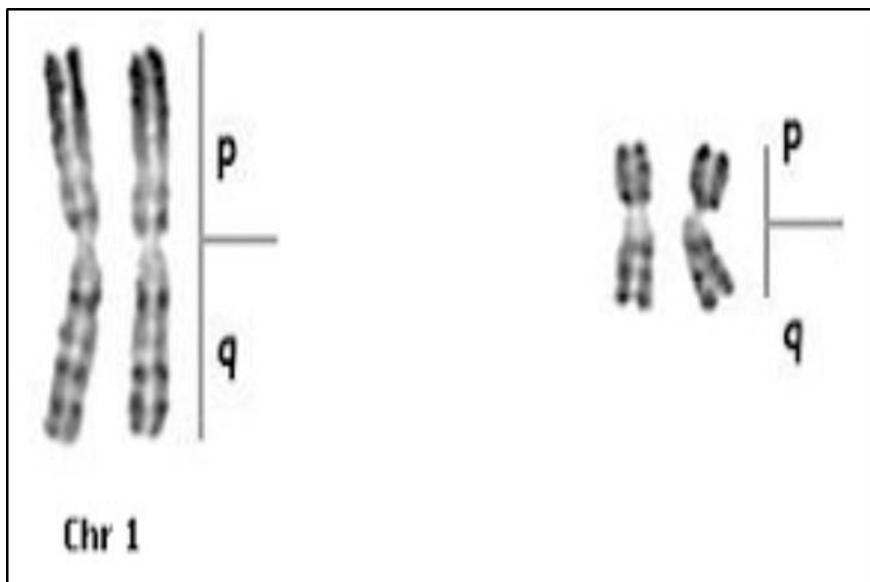


Figure.07 : Observation microscopique d'un chromosome métacentrique avec identification des bras p et q (Huret et al., 2000).

III.4.2 Chromosomes Sub-Métacentriques :

Le centromère de ce type de chromosome est légèrement excentré et le chromosome présente ainsi deux bras de longueurs inégales : un bras court (p) et un bras long (q). Les chromosomes 4, 5, 6 à 12, 16, 17 et 18 sont des chromosomes sub-métacentriques. (Lynn, Et al. 2004; Dupont, 2008; Nassiri, 2014).

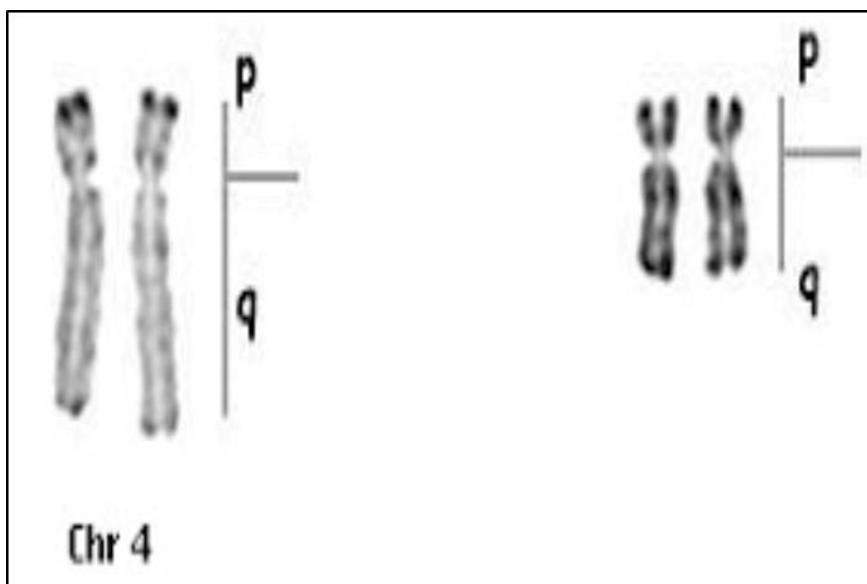


Figure.08 : Observation microscopique d'un chromosome sub-métacentrique avec identification des bras p et q (Huret et al., 2000).

III.4.3 Chromosomes Acrocentriques :

Le centromère de ce type de chromosome est très proche de l'une des extrémités du chromosome, laissant ainsi un bras court très court et un bras long. Ce type de chromosome héberge dans son bras court, plusieurs copies, de gène nécessaire à la synthèse des ARN ribosomiques. Les chromosomes 13, 14, 15, 21, 22 et Y sont acrocentriques. (Lynn, et al., 2004; Dupont, 2008; Nassiri, 2014).

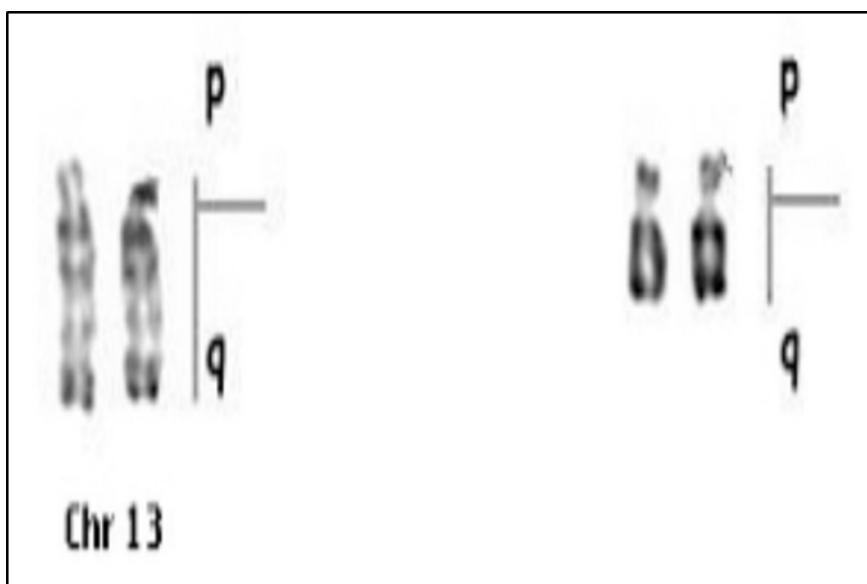


Figure.09 : Observation microscopique d'un chromosome acrocentrique avec identification des bras p et q (Huret et al., 2000).

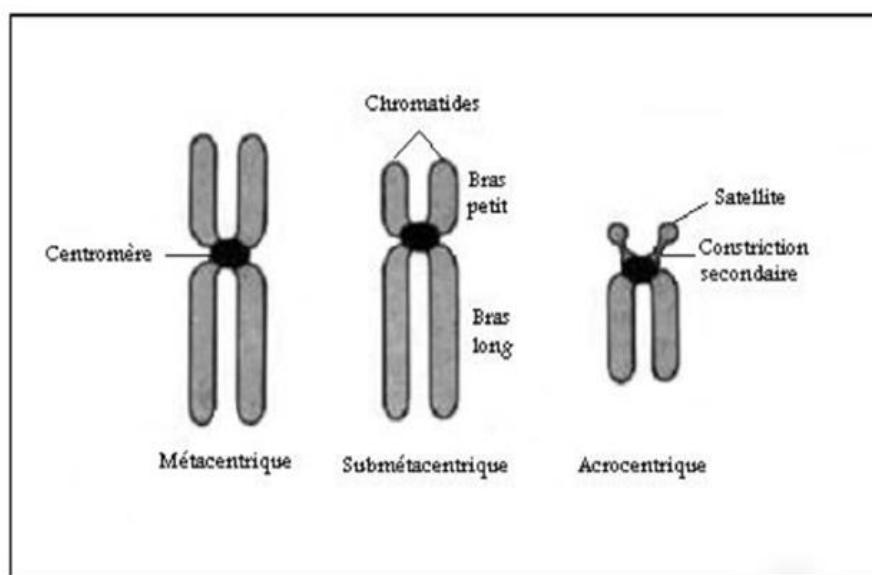


Figure.10 : Illustration schématique des divers types de chromosomes chez l'homme (Robertis, et al., 1983).

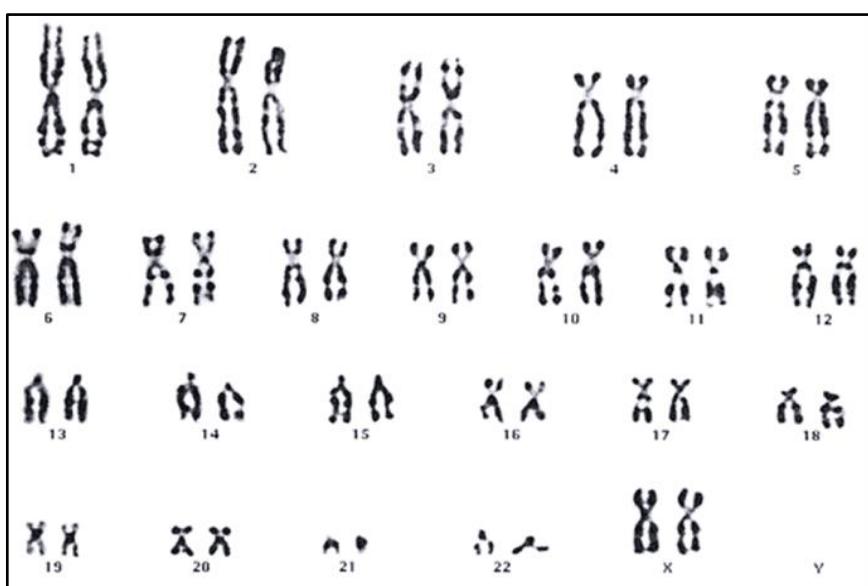


Figure.11 : Caryotype humain féminin XX (Kara Zaitri, 2024).

IV Anomalies chromosomiques :

La découverte de la trisomie 21 en 1959, première anomalie chromosomique identifiée chez l'être humain, a marqué le point de départ de la cytogénétique médicale (Dimassi et al., 2017). Depuis, un grand nombre d'anomalies chromosomiques ont été mises en évidence dans divers contextes cliniques, notamment les syndromes polymalformatifs, les troubles cognitifs, les avortements spontanés répétés, les retards de croissance et certaines pathologies tumorales.

Les anomalies chromosomiques, définies comme des altérations du nombre ou de la structure des chromosomes, peuvent être constitutionnelles (présentes dès la conception) ou acquises (survenant au cours de la vie, souvent dans un contexte néoplasique) (Milani & Tadi, 2023). Ces anomalies se divisent classiquement en trois grandes catégories : numériques (comme les trisomies), structurales (comme les délétions ou translocations), et plus rarement, mixtes ou complexes. Elles sont qualifiées de déséquilibrées lorsqu'il y a perte ou gain de matériel génétique, et d'équilibrées si le contenu génétique est globalement conservé, bien que redistribué de manière anormale (Dimassi et al., 2017). De plus l'anomalie peut être **homogène** : touchant toutes les cellules de l'organisme ou **mosaïque** : qui présente une coexistence de deux ou plusieurs populations cellulaires génétiquement distinctes au sein d'un même individu (Krahn et al., 2022).

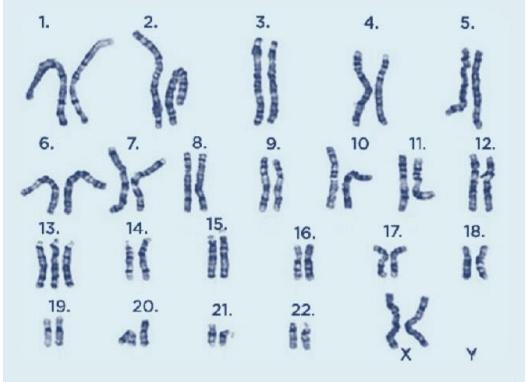
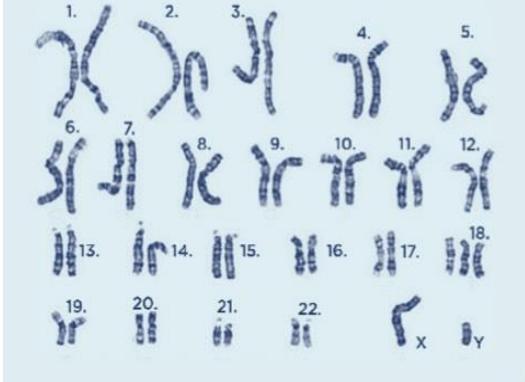
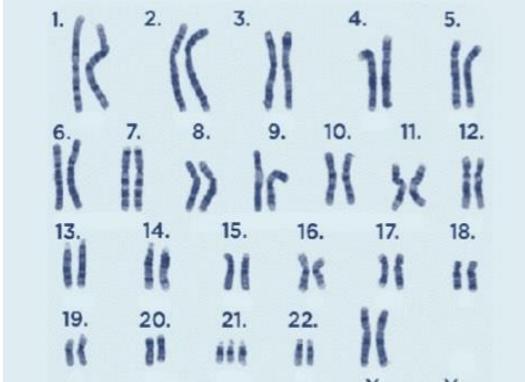
IV.1 Anomalies chromosomiques numériques :

Les anomalies chromosomiques numériques correspondent à des altérations du nombre total de chromosomes, résultant le plus souvent d'erreurs lors de la division cellulaire (méiose ou mitose). Elles peuvent être constitutionnelles (présentes dès la fécondation) ou acquises (secondaires à une transformation pathologique, notamment en cancérologie). Ces anomalies entraînent un déséquilibre génétique à l'origine de syndromes ou de plusieurs pathologies. (Krahn et al., 2022).

IV.1.1 La trisomie :

Présence d'un chromosome surnuméraire dans une paire homologue, portant le caryotype à 47 chromosomes au lieu de 46. (Krahn et al., 2022) Généralement elles sont constitutionnelles, résultant d'une non-disjonction méiotique (erreur lors de la séparation des chromosomes pendant la gamétopénie). (Kirsch-Volders & Fenech, 2023). Les trisomies entraînent souvent un retard cognitif, des anomalies de croissance, des dysmorphies faciales, des malformations congénitales (notamment cardiaques et digestives) et une fertilité altérée, et la plupart ne sont pas viables, provoquant des avortements spontanés précoces. (Bull, 2020).

Tableau.01 : Présentation des principales trisomies humaines : caractéristiques cliniques et aspects caryolytiques. (Genetics Education Centre, 2022)

Pathologies	Signes cliniques	Caryotype humain
Trisomie 21 (Syndrome de Down)	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Retard intellectuel modéré à sévère ♣ Faciès caractéristique (fissures palpébrales obliques, nez aplati) ♣ Hypotonie ♣ Malformations cardiaques Prédisposition à la leucémie. 	
Trisomie 18 (Syndrome d'Edwards)	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Microcéphalie ♣ Anomalies cardiaques ♣ Retard de croissance intra-utérin ♣ Contractures articulaires ♣ Espérance de vie très réduite. 	
Trisomie 13 (Syndrome de Patau)	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Malformations cérébrales et faciales (microophtalmie, fente labiale) ♣ Polydactylie ♣ Anomalies sévères du système nerveux central et des organes. 	

IV.1.2 Monosomie :

La monosomie, caractérisée par l'absence complète d'un chromosome menant à un caryotype de 45 chromosomes (**Krahn et al., 2022**), est généralement létale, souvent due à une non-disjonction méiotique ou à une anomalie post-zygotique (**Tom Strachan & Andrew Read 2012**). Les manifestations cliniques incluent un retard statural, des anomalies morphologiques, une infertilité et des troubles endocriniens (**Bull, 2020**). Un exemple notable est le syndrome de Turner (45,X), la seule monosomie viable chez l'humain qui touche exclusivement des individus de sexe. (**Shubhangi Khandekar & Alka Dive 2012**).

IV.1.3 Polyploïdie :

La polyploïdie humaine, un état où une cellule possède plus de deux jeux de chromosomes, est généralement non viable et souvent associée à des fausses couches. Elle survient par erreur durant la division cellulaire ou la fécondation, conduisant à des anomalies chromosomiques. Bien que rare, la polyploïdie peut aussi affecter des personnes nées vivantes, causant de graves malformations et retards de développement. (**Kolarski et al., 2017 ; Krahn et al., 2022**).

IV.2 Anomalies Chromosomiques Structurelles :

Les anomalies chromosomiques structurelles sont des modifications de l'agencement interne d'un ou plusieurs chromosomes. Elles peuvent affecter la stabilité génomique et l'expression des gènes sans nécessairement changer le nombre total de chromosomes. Leurs conséquences varient selon la nature et l'étendue du remaniement, et elles peuvent être constitutionnelles (présentes dès la conception) ou acquises (apparaissant à tout moment de la vie et souvent lié à un cancer). (**Milani & Tadi, 2023**).

IV.2.1 Délétion :

La délétion est une perte d'un segment chromosomique, entraînant une perte de matériel génétique (**Odedara, 2025**) dont l'origine peut être constitutionnelle ou acquise. Exemple le plus représentatif c'est le cri du chat qui est une délétion qui survient au niveau du chromosome 5 et c'est considéré comme un Syndromes polymalformatifs, avec un retard mental, des déficits immunitaires ou endocriniens. (**Strachan & Read, 2019**).

IV.2.2 Duplication :

La duplication chromosomique est une anomalie génétique où une partie d'un chromosome est copiée, entraînant la présence de plusieurs copies de gènes sur un chromosome. Ce phénomène provoque des troubles génétiques, et peut être observée dans certains cancers. (Ozkan & Lacerda, 2023).

IV.2.3 Inversion :

Une inversion chromosomique, est une anomalie génétique où un fragment d'un chromosome est inversé, et retourné sur lui-même. Ces inversions peuvent être détectées chez des parents d'enfants ayant des malformations ou chez des couples ayant des avortements à répétition. Les inversions péricentrique du chromosome 9, sont les plus fréquentes. (Wan et al., 2021 ; Feres et al., 2024).

IV.2.4 Translocation :

Les translocations chromosomiques sont des anomalies structurelles résultant du transfert de segments entre deux chromosomes. Elles se divisent en deux grandes catégories : les translocations équilibrées, où il n'y a ni perte ni gain de matériel génétique, et les translocations déséquilibrées, qui entraînent un excès ou un déficit d'information génétique. Les formes équilibrées sont souvent asymptomatiques chez le porteur, mais peuvent compromettre la fertilité ou être à l'origine de fausses couches et d'anomalies congénitales chez la descendance. À l'inverse, les translocations déséquilibrées sont fréquemment responsables de syndromes polymalformatifs, de retard du développement psychomoteur et d'atteintes cognitives. Certaines translocations acquises, apparaissant au cours de la vie, sont associées à des cancers, notamment hématologiques. (Pignon, 1998 ; Gao et al., 2022 ; Powell-Hamilton, 2023 ; Odedara, 2025).

IV.2.5 Autres anomalies chromosomiques structurelles :

D'autres anomalies chromosomiques de structures peuvent toucher l'organisation interne des chromosomes et peuvent entraîner un déséquilibre génétique à l'origine de pathologies variées. Parmi elles nous allons citer les insertions, l'isochromosome et qui représentent des altérations spécifiques aux conséquences parfois sévères. (Kang et al., 2020 ; Debnath & Bakshi, 2021 ; Powell-Hamilton, 2023 ; Ferdousi et al., 2023).

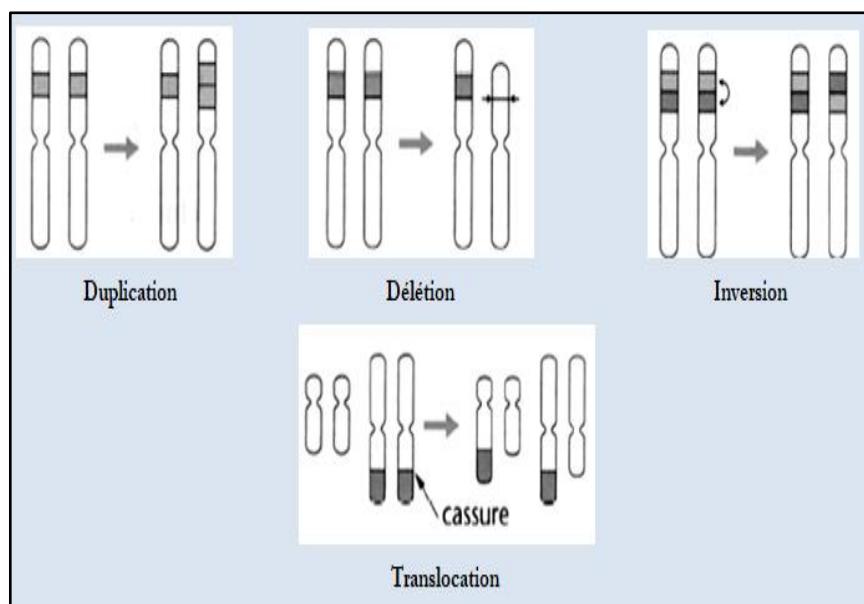


Figure.12 : Schéma des principales anomalies chromosomiques structurelles (Biobenhamza, 2020).

V Le Syndrome de Down : Trisomie 21

V.1 Notion historiques :

Les premières descriptions cliniques du syndrome de Down (trisomie 21) remontent à 1838 avec Jean-Étienne-Dominique Esquirol, suivi par Édouard Séguin en 1846, qui évoqua le terme de « crétinisme furfuracé » pour désigner certains signes cutanés caractéristiques (Atas-Özcan, 2024). En 1866, John Langdon Down observa une forte ressemblance physique chez des patients déficients intellectuels, ce qui conduisit à l'identification clinique du syndrome qui porte aujourd'hui son nom. L'origine chromosomique du syndrome fut suspectée dès les années 1930, mais ce n'est qu'en 1959 que Jérôme Lejeune établit avec certitude la présence d'une troisième copie du chromosome 21 chez les individus atteints (Dubois, 2013). Des formes partielles de trisomie ont permis d'identifier la Down Syndrome Critical Region (DSCR), une portion du chromosome 21 contenant environ 5 millions de paires de bases et 33 gènes, potentiellement impliqués dans les symptômes du syndrome.(Atas-Özcan, 2024).

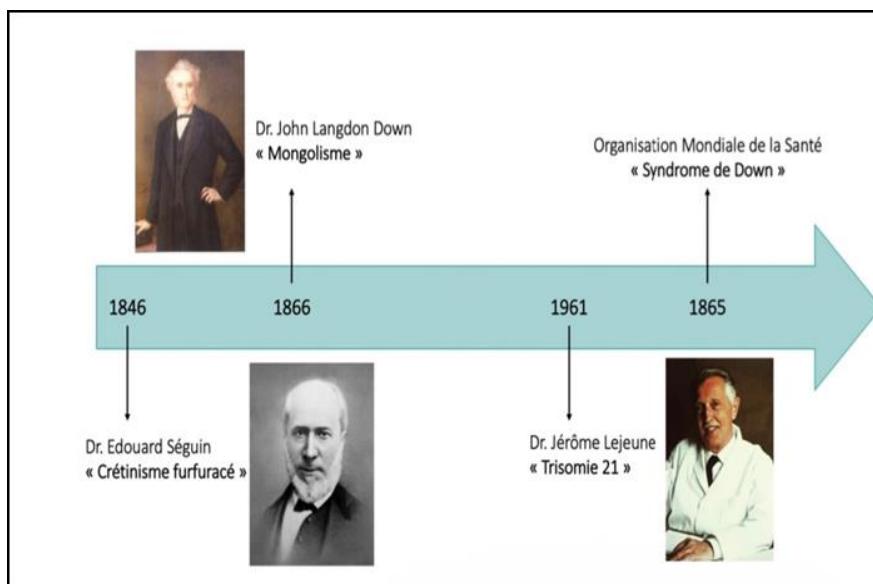


Figure.13 : Évolution de la terminologie du syndrome de Down. (Atas-Özcan, 2024).

V.2 Définition :

La trisomie 21, également appelée syndrome de Down, est une anomalie chromosomique congénitale résultant de la présence d'un chromosome 21 supplémentaire (47,XX,+21 ou 47,XY,+21). Il s'agit de l'aneuploïdie autosomique la plus fréquente, survenant dans environ 1 naissance sur 700 à 800, sans distinction géographique ou ethnique, avec un sex-ratio de 3 garçons pour 2 filles. Grâce au dépistage prénatal, cette fréquence a été réduite à environ 1/2000 naissances. (Akhtar & Bokhari, 2023). Le diagnostic est cliniquement évocateur à la naissance mais nécessite une confirmation cytogénétique pour établir un conseil génétique approprié. Cliniquement, le syndrome est associé à un retard intellectuel, des malformations cardiaques ou digestives, un phénotype distinctif, un faible poids de naissance, et un risque accru de leucémies infantiles. Il constitue aujourd'hui la cause la plus fréquente de retard mental d'origine génétique. (Kohut, et al., 2013; Denis, 2017).

V.3 Mécanisme génétique :

La trisomie 21, ou syndrome de Down, constitue l'anomalie chromosomique autosomique la plus fréquente, résultant dans la majorité des cas d'une présence surnuméraire complète ou partielle du chromosome 21. Cette anomalie peut survenir par divers mécanismes cytogénétiques, dont la non-disjonction méiotique (trisomie libre), les translocations chromosomiques (robertsoniennes ou réciproques), et plus rarement le mosaïcisme post-zygotique. Chacun de ces processus possède une physiopathologie propre et des implications

variables en termes de transmission génétique, de diagnostic et de conseil génétique. (**Jaiswal & Rai, 2023**).

V.3.1 Trisomie 21 libre : la non-disjonction méiotique :

La trisomie 21 libre, également qualifiée de trisomie 21 homogène, représente environ 90 à 95% des cas de trisomie 21. (**Moore, Persaud & Torchia, 2015**). Elle résulte d'un défaut de séparation (ou non-disjonction) des chromosomes 21 au cours de la méiose, conduisant à la formation de gamètes porteurs de deux copies du chromosome 21. La fécondation d'un tel gamète avec un gamète normal donne un zygote possédant trois chromosomes 21, soit un caryotype de type 47,XX,+21 ou 47,XY,+21 (**Gardner & Sutherland, 2011**).

La non-disjonction peut survenir :

- * **Au cours de la méiose I** : lorsque les chromosomes homologues ne se séparent pas correctement. (**Marieb & Hoehn, 2018**).
- * **Au cours de la méiose II** : lorsqu'il y a une erreur de séparation des chromatides sœurs du chromosome 21. (**Hassold & Hunt, 2001**).

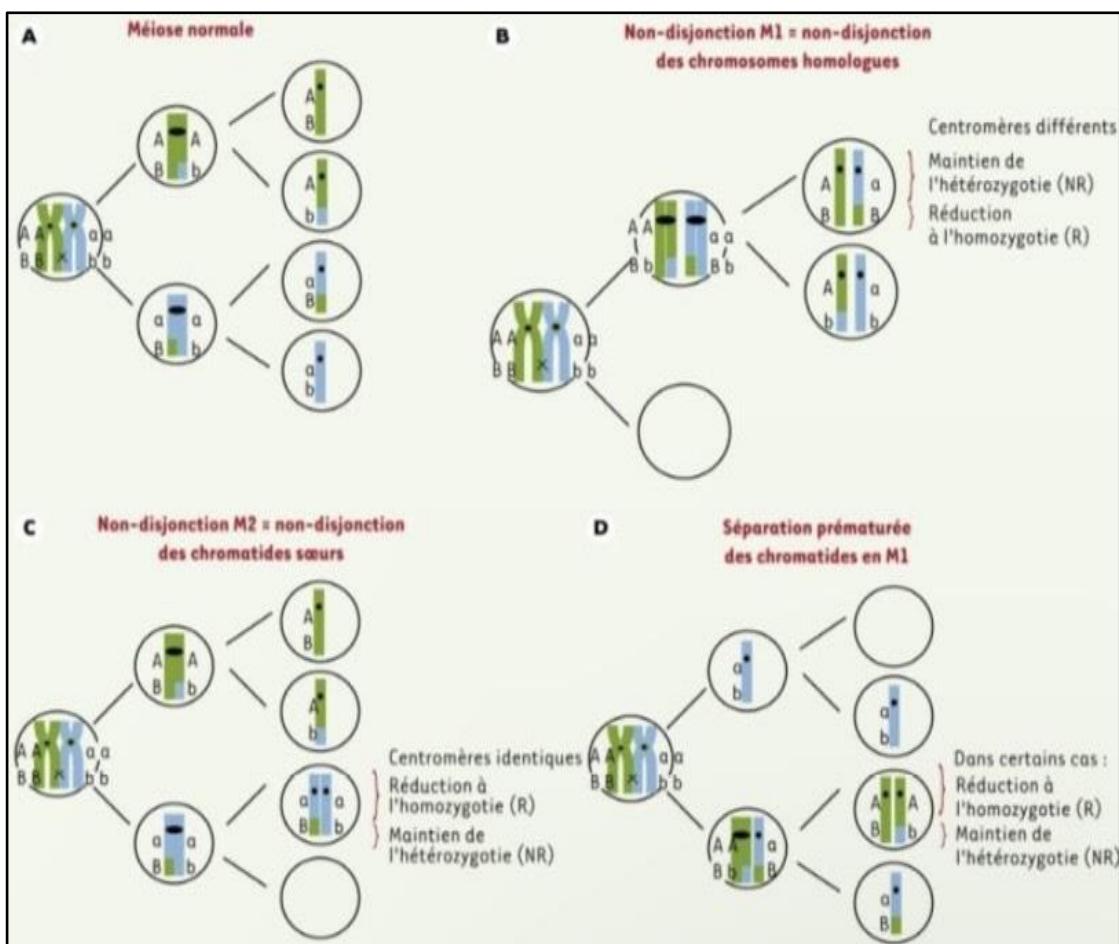


Figure.14 : (A) Méiose normale. (B, C, D) Différents mécanismes de formation des aneuploïdies lors de la méiose (Turleau et Vekemans, 2010).

Les analyses cytogénétiques, notamment les études en bandes G et les tests par hybridation in situ fluorescente (FISH), confirment la présence d'un chromosome 21 entier surnuméraire, sans réarrangement structurel associé. Il est à noter que l'origine maternelle de la non-disjonction est prédominante, et fortement corrélée à l'âge maternel avancé, facteur de risque majeur de cette anomalie (Hassold & Hunt, 2001).

V.3.2 Les trisomies 21 par translocation :

Environ 4 à 6 % des cas de trisomie 21 sont dus à des translocations chromosomiques impliquant tout ou partie du chromosome 21. Ces translocations peuvent être robertsoniennes ou réciproques, selon le mode de réarrangement chromosomique concerné. (Paththinige et al., 2019).

V.3.2.1 La translocation robertsonienne :

Les translocations robertsoniennes concernent principalement des chromosomes

acrocentriques (13, 14, 15, 21, 22), caractérisés par un centromère en position subterminale. Le cas le plus fréquent impliquant la trisomie 21 est la fusion centrique entre les bras longs des chromosomes 14 et 21, formant un chromosome dérivé rob (14q21q). Ce chromosome possède un seul centromère et conserve les bras longs de chacun des chromosomes impliqués, tandis que les bras courts, non essentiels, sont perdus. (Paththinige et al., 2019).

Bien que le nombre total de chromosomes demeure à 46, la présence de matériel génétique supplémentaire du chromosome 21 équivaut fonctionnellement à une trisomie. Cette forme peut être héritée d'un parent porteur équilibré, généralement asymptomatique, d'où l'importance cruciale du conseil génétique pour les familles concernées. (Hunter, 2015).

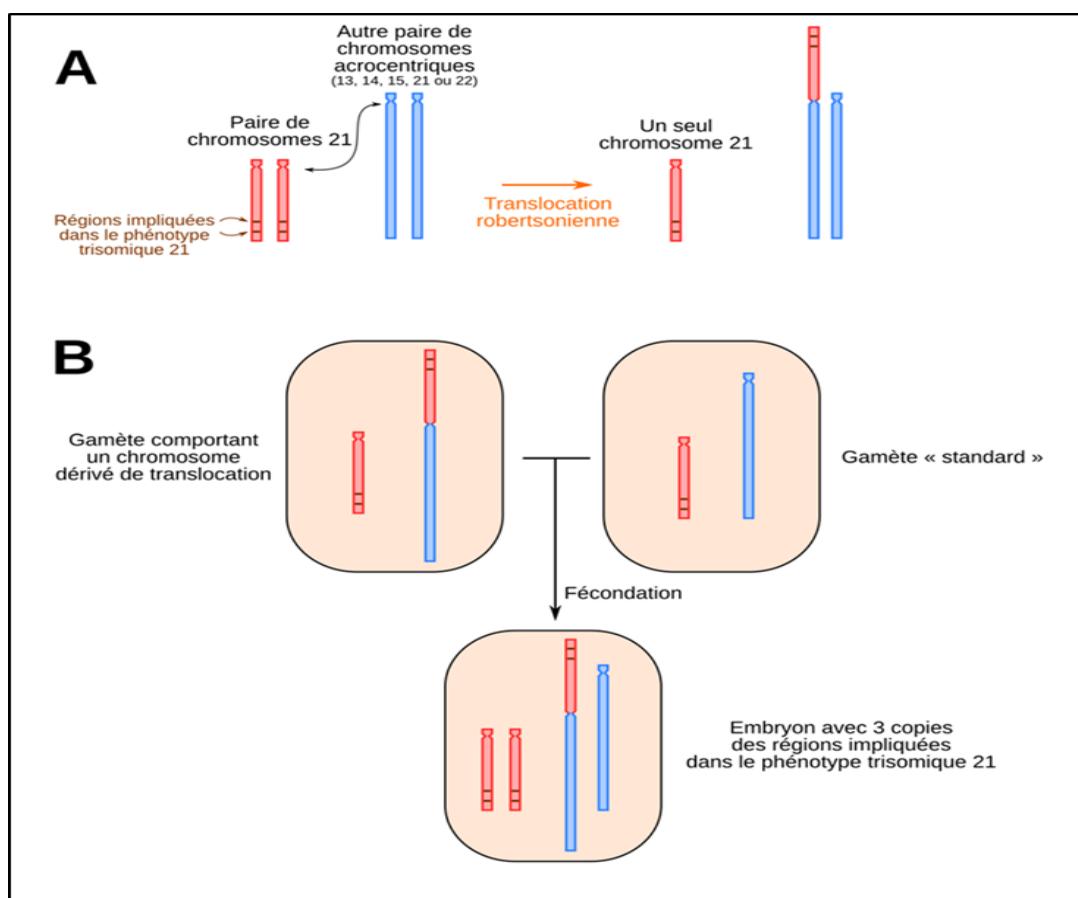


Figure.15 : schéma explicatif des étapes de la translocation robertsonienne (Dard & Furelaud, 2018).

V.3.2.2 La translocation réciproque :

Les translocations réciproques sont plus rares et résultent d'un échange mutuel de segments chromosomiques entre deux chromosomes non homologues, dont l'un est le chromosome 21. Ces événements surviennent au cours de la prophase I méiotique, lors des

phénomènes de recombinaison. En fonction du mode de ségrégation des chromosomes réarrangés, la formation de gamètes déséquilibrés contenant un excès de matériel du chromosome 21 peut conduire à une trisomie. (Jaiswal & Rai, 2023).

Le caryotype des individus atteints peut afficher 46 chromosomes, mais avec une représentation déséquilibrée du matériel chromosomique, expliquant le phénotype clinique associé à la trisomie 21. (Jaiswal et al., 2021).

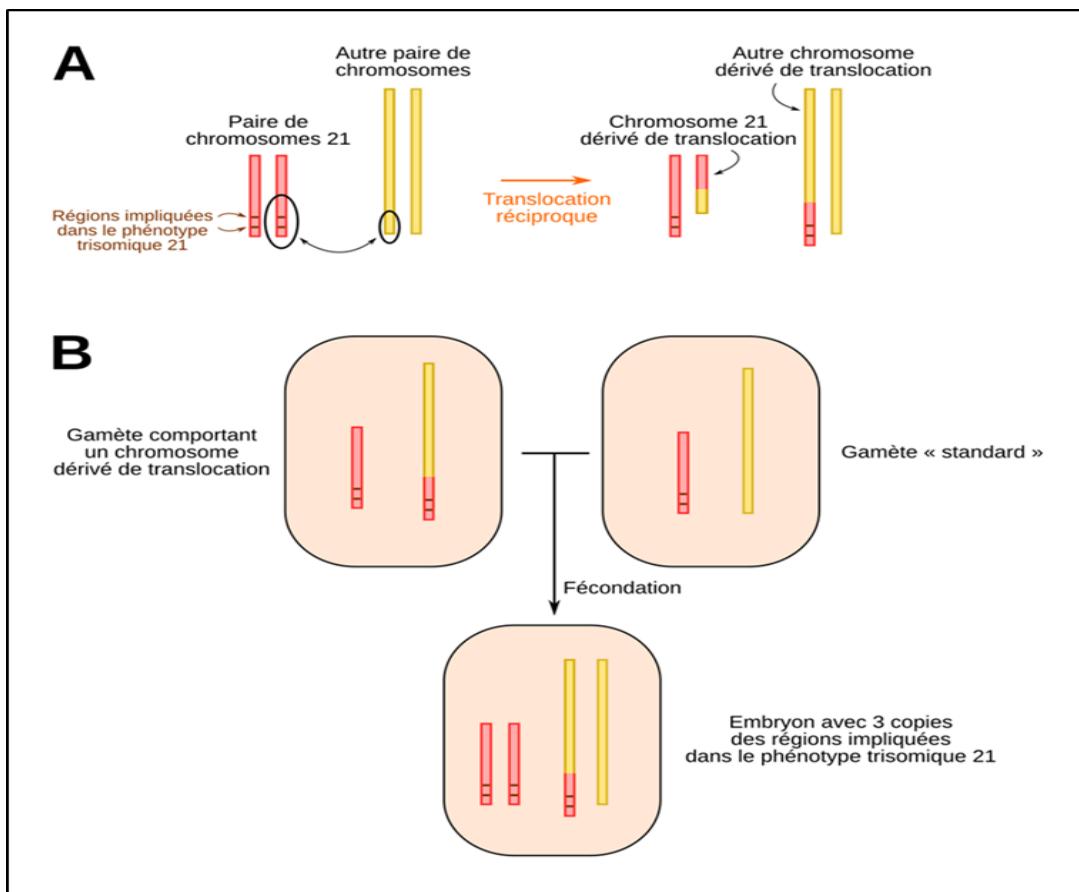


Figure.16 : schéma descriptif du mécanisme de survenue de la translocation réciproque (Dard & Furelaud, 2018).

V.3.3 La non-disjonction post-zygotique :

Il résulte non pas d'une erreur méiotique, mais d'un événement post-zygotique, survenant lors des premières divisions mitotiques de l'embryon (Dard & Furelaud, 2018). Une non-disjonction mitotique du chromosome 21 conduit à la coexistence, chez un même individu, de deux lignées cellulaires : l'une avec un caryotype normal (46,XX ou 46,XY), l'autre avec un caryotype trisomique (47,XX,+21 ou 47,XY,+21). La proportion relative de cellules trisomiques détermine l'expression clinique du syndrome. Lorsque cette proportion est faible ou que les cellules trisomiques sont limitées à certains tissus, le phénotype peut être

atténué, voire atypique. Cette manifestation rend le diagnostic parfois plus complexe, nécessitant l'analyse de plusieurs lignées cellulaires issues de différents tissus (sang, peau, muqueuses). Ce phénomène provoque généralement le mosaïcisme constitue une forme beaucoup plus rare de trisomie 21, observée dans environ 1 à 2 % des cas (Hultén et al., 2008).

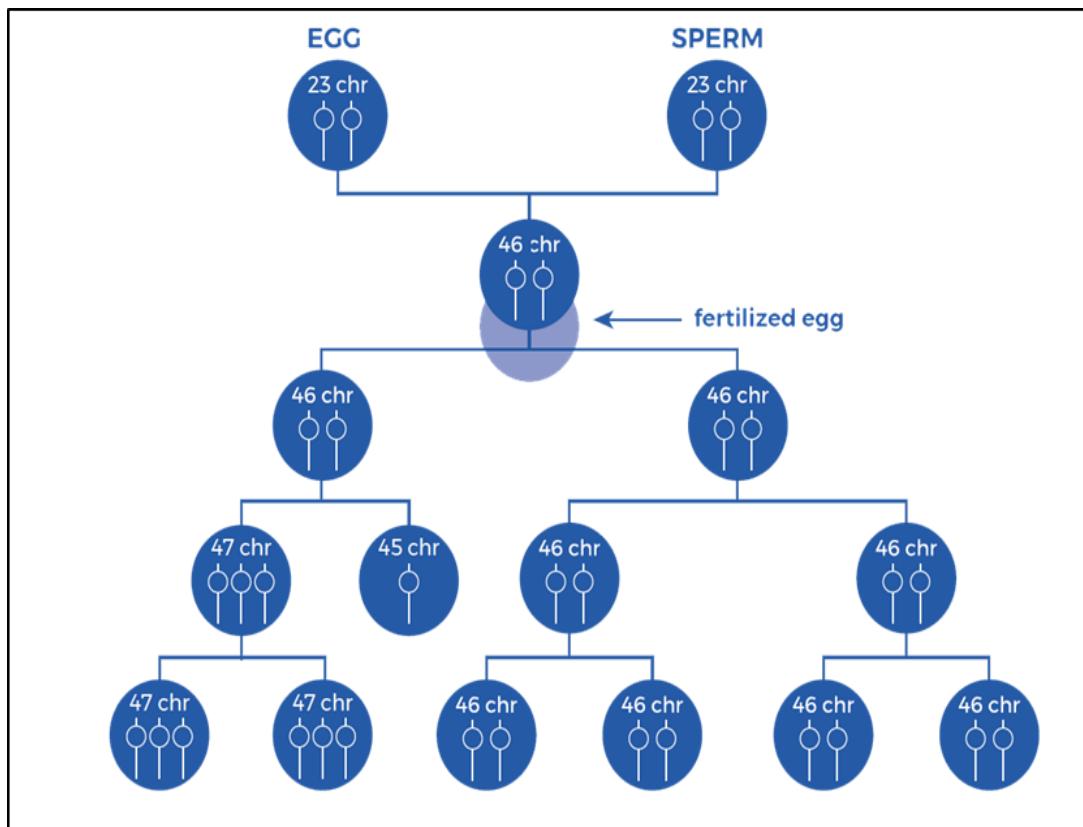


Figure.17 : schéma représentatif des étapes de survenue du mosaïcisme après la fécondation (Central Mississippi Down Syndrome Society. n.d).

V.4 Les facteurs de risques du Syndrome de Down :

Le syndrome de Down, peut survenir indépendamment des antécédents familiaux, mais certains facteurs de risque en augmentent la probabilité. L'un des principaux déterminants identifiés est l'âge maternel avancé, notamment au-delà de 35 ans. Plus l'âge de la mère n'est élevé au moment de la conception, plus le risque d'avoir un enfant porteur de trisomie 21 augmente. Cette corrélation s'explique par une diminution progressive de la qualité ovocytaire avec l'âge, laquelle rend la grossesse plus vulnérable à des anomalies chromosomiques. En dehors de l'âge, certaines affections maternelles peuvent également représenter un terrain prédisposant. Par exemple, des troubles endocriniens comme l'hypothyroïdie ou le diabète non contrôlé, ainsi que des antécédents d'infertilité ou de

fausses couches à répétition, sont parfois associés à une augmentation du risque. (**Antonarakis et al., 2020**).

Chez le père, bien que le rôle soit moins marqué, un âge paternel avancé pourrait également constituer un facteur aggravant, en lien avec une augmentation des anomalies dans les spermatozoïdes.

Des facteurs environnementaux et comportementaux communs aux deux parents, tels que l'exposition à des agents toxiques (pesticides, radiations, tabac, alcool) ou certains médicaments tératogènes durant la période périconceptionnelle, sont également suspectés d'accroître le risque d'anomalies chromosomiques fœtales. (**Fisch et al., 2003**).

En somme, bien que la trisomie 21 puisse apparaître de manière sporadique, une évaluation globale des facteurs de risque, tenant compte de l'âge des parents, de leur état de santé général, de leurs antécédents obstétricaux et de leur environnement, est essentielle dans une approche préventive et de conseil génétique. (**Antonarakis et al., 2020**).

V.5 Signes cliniques et pathologies liées à la trisomie 21 :

La trisomie 21, ou syndrome de Down, est une anomalie chromosomique entraînant une variété de manifestations cliniques. Ce polymorphisme phénotypique résulte de la surexpression de gènes localisés sur le chromosome 21, affectant de multiples systèmes organiques. (**Akhtar & Bokhari, 2023**).

V.5.1 Signes cliniques typiques :

Le faciès est typiquement dysmorphique avec un visage plat, une tête brachycéphale, des fentes palpébrales obliques vers le haut, une racine nasale aplatie, et parfois la présence de taches de Brushfield sur l'iris. D'autres particularités incluent des oreilles petites et bas implantées, une langue large souvent proéminente, un cou court, ainsi qu'un excès de peau nucale. Au niveau des extrémités, on retrouve des mains courtes avec un pli palmaire unique transverse, des doigts trapus, et un écart notable entre le premier et le deuxième orteil. Le développement intellectuel est altéré à des degrés variables, souvent accompagné de troubles du langage, de l'attention et de la mémoire. (**Akhtar & Bokhari, 2023**).



Figure.18 : Vue de face et de profil montrant : visage rond, pommettes plates, nez court, plis épicanthiques, fentes palpébrales ascendantes et anomalies auriculaires légères.
 (Antonarakis et al., 2020).

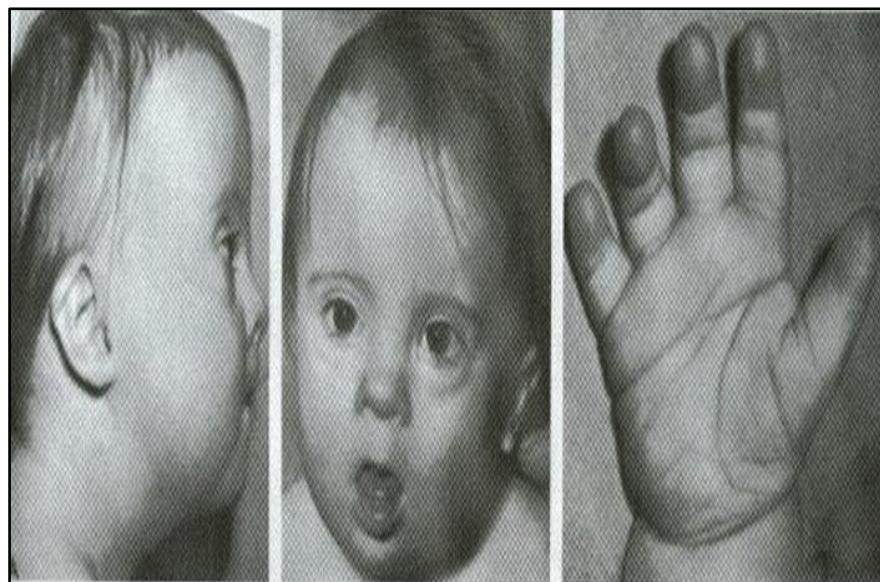


Figure.19 : Dysmorphies morphologiques d'un enfant porteur de la trisomie 21.
 (J.martins, 2009).

V.5.2 Pathologies liées à la trisomie 21 :

1. Atteintes cardiovasculaires :

Les cardiopathies congénitales, en particulier le canal atrioventriculaire commun (AVSD) et la communication interventriculaire (CIV), sont fréquentes et représentent une cause majeure de morbidité. Une surveillance échographique systématique à la naissance est

essentielle. Grâce aux progrès chirurgicaux, l'espérance de vie des patients a considérablement augmenté. (**Bull, 2020**).

2. Troubles respiratoires et auditifs :

Les anomalies anatomiques des voies respiratoires supérieures favorisent l'apnée obstructive du sommeil et les infections respiratoires. Parallèlement, les pertes auditives, fréquentes, impactent le développement du langage, justifiant un suivi ORL rigoureux dès le jeune âge. (**Bull, 2020**).

3. Anomalies digestives :

Les malformations digestives les plus fréquentes incluent l'atrésie duodénale et la maladie de Hirschsprung. Les troubles fonctionnels tels que le reflux gastro-œsophagien et la maladie cœliaque sont également fréquents et nécessitent un dépistage ciblé. (**Amiel et al., 2008**).

4. Anomalies hématologiques :

Des anomalies hématologiques néonatales sont courantes, dont la leucémie transitoire, qui peut évoluer vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM). La leucémie lymphoblastique aiguë (LAL) est également plus fréquente, bien que les tumeurs solides soient rares, à l'exception du cancer testiculaire. (**Taub et al., 2017**).

5. Atteintes neurologiques :

L'hypotonie néonatale, l'épilepsie, ainsi que la fréquence élevée de la maladie d'Alzheimer précoce sont caractéristiques. La déficience intellectuelle est constante, souvent associée à des anomalies structurales du système nerveux central. (**Akhtar & Bokhari, 2023**).

6. Troubles endocriniens :

L'hypothyroïdie est la pathologie endocrinienne la plus courante, nécessitant un suivi biologique régulier. Le retard de croissance et les troubles de la puberté sont également fréquents, notamment en lien avec un déficit en IGF-1. (**Hawli et al., 2009**).

7. Troubles musculaires :

Dès la naissance, une hypotonie musculaire généralisée associée à une hyperlaxité ligamentaire est fréquemment observée, influençant le développement psychomoteur. (**Bull,**

2020).

8. Troubles de la santé reproductive :

La trisomie 21 a un impact significatif sur la fertilité, particulièrement chez les hommes. Bien que la puberté débute normalement, une altération progressive de la spermatogenèse est observée, rendant la majorité des hommes atteints infertiles. Chez les femmes atteintes de trisomie 21, la fertilité est généralement préservée. Elles connaissent une puberté normale et sont capables de concevoir. Cependant, une ménopause précoce est souvent observée, liée à une réserve ovarienne réduite donc une capacité reproductive mais à période plus courte que la normal. (**Parizot et al., 2019**).

V.5.3 Les méthodes de diagnostic du Syndrome de Down :

Le diagnostic du syndrome de Down repose sur une combinaison d'approches cliniques, biologiques et cytogénétiques. Il peut être réalisé avant ou après la naissance. (**Antonarakis et al., 2020**).

Après la naissance, le diagnostic repose initialement sur un examen clinique minutieux. Plusieurs anomalies morphologiques orientent vers la trisomie 21 : hypotonie musculaire généralisée, visage aplati, fentes palpébrales orientées vers le haut, pli palmaire transverse unique, cou court, et anomalies des extrémités. Néanmoins, ces signes ne sont pas spécifiques et doivent impérativement être confirmés par un caryotype réalisé à partir d'un prélèvement sanguin, permettant de mettre en évidence la présence de trois chromosomes 21. (**Antonarakis, 1991**). Cette analyse cytogénétique est essentielle non seulement pour poser le diagnostic définitif, mais également orienter vers d'autres examens afin de déterminer la cause de la trisomie, (présence de translocation), ce qui revêt une importance en matière de conseil génétique. (**Parker et al., 2010**).

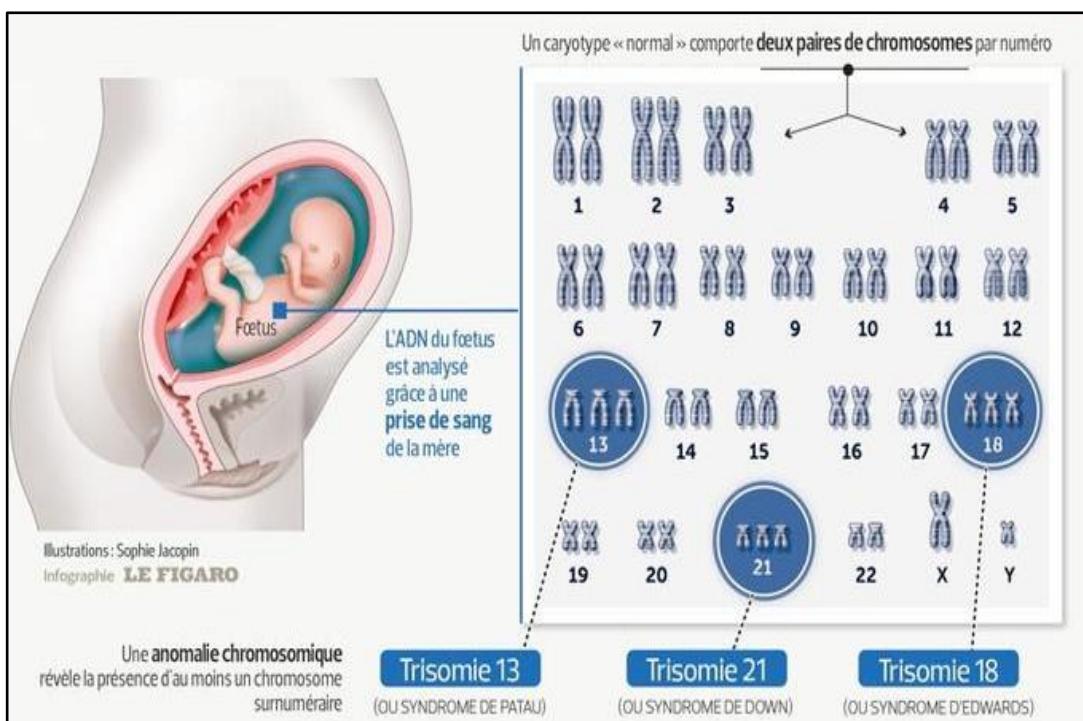


Figure.20 : Dépistage prénatal non invasif des trisomies 13, 18 et 21 à partir de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel (**Woods, s. d.**).

En prénatal, Le diagnostic prénatal du syndrome de Down, aussi appelé trisomie 21, est un processus permettant de détecter la présence de cette anomalie chromosomique chez un fœtus avant sa naissance. Il repose sur une combinaison d'examens et de tests de dépistage (**Spencer, 2014**).

Parmi les techniques, on distingue la **choriocentèse** (prélèvement de villosités choriales), pratiquée dès la 11^e semaine de gestation, et l'**amniocentèse**, réalisée en général entre la 15^e et la 18^e semaine. (**Dungan & Msd, 2024**). Ces prélèvements permettent une analyse chromosomique directe des cellules fœtales, par caryotype ou, plus récemment, par techniques de biologie moléculaire comme la FISH (Hybridation in situ fluorescente) ou la PCR quantitative. (**Jackson et al., 2018**).

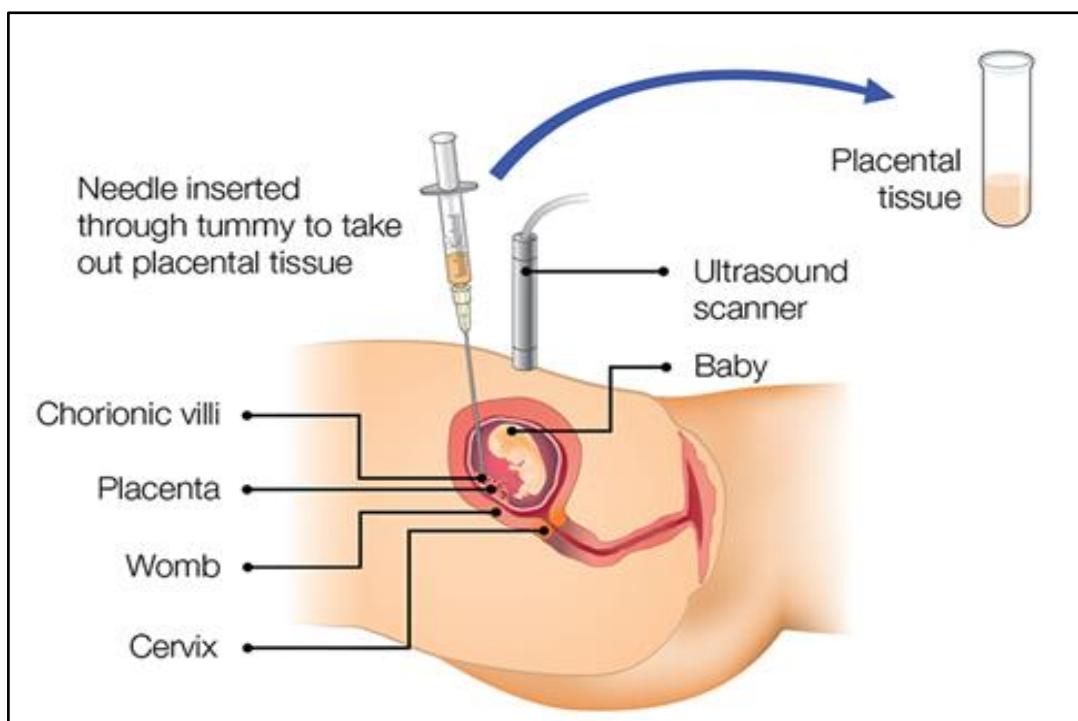


Figure.21 : Prélèvement de villosités choriales méthode transabdominale (Arya et al., 2011).

Depuis quelques années, il y a le dépistage prénatal non invasif (DPNI) qui a marqué une avancée majeure. Il repose sur l'analyse de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel. (Bianchi et al., 2014).

En conclusion, la stratégie de diagnostic du syndrome de Down repose sur une approche progressive et intégrée, combinant des outils de dépistage performants et des techniques de confirmation cytogénétique. (Vassy C., 2011). Elle permet d'assurer une prise en charge précoce de l'enfant, et de proposer aux familles un accompagnement génétique et psychologique adapté. (Guralnick, 2010).

V.6 Prise en charge et orientation des personnes atteintes du Syndrome de Down :

La prise en charge des personnes atteintes du syndrome de Down (trisomie 21) repose sur une approche pluridisciplinaire, précoce et individualisée, visant à optimiser leur développement global, leur autonomie et leur qualité de vie. Dès la confirmation du diagnostic, une évaluation médicale approfondie est indispensable afin de dépister les anomalies associées fréquentes (cardiopathies congénitales, troubles digestifs, anomalies endocriniennes, déficits auditifs ou visuels), qui nécessitent une prise en charge spécifique et souvent spécialisée. (Akhtar et Bokhari, 2023).

Sur le plan du développement neuropsychomoteur, une intervention précoce est fondamentale. Elle implique la mise en place d'un programme de stimulation sensorielle, psychomotrice, orthophonique et cognitive, dès les premiers mois de vie et selon les besoins évolutifs de l'enfant. (**Lott et al., 2011**).

L'inclusion scolaire constitue un axe essentiel de l'orientation. Lorsque cela est possible, en fonction de ses capacités cognitives et de son degré d'autonomie (**Guichardaz, 2021**).

À l'adolescence et à l'âge adulte, les dispositifs d'orientation doivent se poursuivre à travers des formations professionnelles adaptées, des structures de travail protégé, ou encore des foyers d'hébergement ou d'accueil médicalisé selon le degré d'autonomie. L'accompagnement doit inclure un suivi médical régulier, notamment pour le dépistage du vieillissement précoce, de la maladie d'Alzheimer, plus fréquente dans cette population, ainsi que le soutien à la santé mentale, souvent fragilisée. (**Tsou et al., 2020**).

Enfin, une attention particulière doit être portée à l'accompagnement des familles, tant sur le plan psychologique que social. L'implication des associations de soutien aux personnes trisomiques (comme Trisomie 21 France) joue un rôle crucial pour favoriser l'inclusion, la défense des droits, et l'accès aux ressources. (**Carr & Bjorg, 2017**).



Figure.22 : Rééducation portant sur la tonification, la statique, la proprioception, l'équilibre et la coordination (De Freminville et al., 2007).

CHAPITRE II

PATIENTS ET MÉTHODES



Méthodologie :

Nous avons mené une étude prospective et rétrospective au niveau du service d’Histologie-Embryologie & Génétique cliniques de Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Badis de Constantine. Elle a consisté en l’exploitation des dossiers médicaux archivés et récents de patients atteints de trisomie 21 (syndrome de Down), afin de collecter des données cliniques et cytogénétiques pertinentes.

La deuxième partie de notre travail a été consacrée à l’analyse des caryotypes, dans le but d’identifier les anomalies chromosomiques associées à cette pathologie au sein de la population étudiée.

I Description de la population étudiée

La présente étude porte sur une population composée de 48 enfants, de sexe masculin et féminin, ayant été orientée vers le service d’Histologie Embryologie et Génétique Cliniques du Centre Hospitalo-Universitaire de Constantine dans un contexte de suspicion clinique du syndrome de Down (trisomie 21). Ces jeunes patients ne proviennent pas uniquement de la wilaya de Constantine, mais également de plusieurs autres wilayas relevant de la région du Constantinois (nord-est algérien), conférant à l’échantillon une représentativité régionale étendue.

Tous les enfants inclus dans cette étude ont bénéficié, après leur orientation, d’un diagnostic cytogénétique confirmé de trisomie 21, établi dans l’unité cytogénétique. L’âge au moment de la consultation variait selon les cas, permettant ainsi une analyse couvrant diverses tranches d’âge de la population pédiatrique atteinte par cette anomalie chromosomique.

II La technique du caryotype :

Les étapes de déroulement de technique du caryotype :

II.1 Prélèvement sanguin :

On prélève environ 2 à 5 ml de sang veineux dans un tube contenant un anticoagulant (généralement l’héparine).

Les cellules utilisées pour le caryotype sont les lymphocytes (globules blancs), car ils peuvent être stimulés pour entrer en mitose.

II.2 Mise en culture :

II.2.1 Préparation du milieu de culture pour le caryotype :

Pour stimuler la division cellulaire en vue de réaliser un caryotype, on prépare un milieu de culture spécifique, adapté à la croissance des lymphocytes. La préparation commence par le mélange des éléments suivants :

- 7 ml de RPMI 1640, un milieu nutritif de base contenant des sels, vitamines et glucose
- 1,5 à 2 ml de sérum de veau fœtal (SVF), riche en acides aminés, vitamines et facteurs de croissance nécessaires à la prolifération cellulaire ;
- 2 à 4 gouttes de gentamycine, un antibiotique utilisé pour prévenir toute contamination bactérienne.
- Ce mélange constitue le milieu de culture (M).
- À ce milieu, on ajoute ensuite :
- 3 à 4 gouttes de phytohémagglutinine (PHA), un mitogène qui stimule les lymphocytes T à entrer en division cellulaire ;
- 8 à 10 gouttes de sang prélevé chez le patient, contenant les lymphocytes à analyser.



Figure.23 : Préparation et mise en culture des cellules sanguines en vue de l'établissement du caryotype.

Le tube est ensuite agité doucement par retournement (3 à 5 fois) pour homogénéiser le mélange, puis incubé à 37 °C pendant 72 heures.

Cette incubation permet aux lymphocytes d'atteindre la métaphase, un stade où les chromosomes sont condensés et bien visibles au microscope, ce qui est essentiel pour établir un caryotype.

II.2.2 Traitement à la colchicine (blockage en métaphase) :

Le blocage de la division en métaphase est une étape cruciale pour l'analyse cytogénétique, car c'est à ce stade que les chromosomes sont les plus condensés, alignés et donc les plus facilement observables au microscope.

Le but est donc d'arrêter les cellules précisément au moment de la métaphase. Pour cela, on utilise la colchicine, un produit qui inhibe la formation des microtubules, structures indispensables à la mise en place du fuseau mitotique. En empêchant cette formation, la colchicine bloque la division cellulaire avant l'anaphase, figeant ainsi les cellules en métaphase.

- On va sortir le tube de culture contenant les lymphocytes après 72 heures d'incubation.
- On ajoute 2 à 4 gouttes de colchicine (solution prête à l'emploi à 0,05 %).
- On homogénéise délicatement le mélange par retournement ou tapotement.
- Puis, on remet le tube à incuber à 37 °C pendant 4 heures.



Figure.24 : Traitement des cultures cellulaires a la colchicine pour le blocage en métaphase.

Ce traitement permet d'obtenir un grand nombre de cellules bloquées en métaphase, avec des chromosomes bien étalés, ce qui facilite l'observation, le comptage et l'analyse des anomalies chromosomiques.

II.2.3 Le choc hypotonique :

Son objectif est de faire gonfler les cellules afin de faciliter l'étalement des chromosomes, ce qui améliore considérablement leur visibilité au microscope.

- On prépare une solution hypotonique à 0,056 % en dissolvant 0,56 g de NaCl dans 100 ml d'eau distillée.
- Cette solution est moins concentrée que le cytoplasme cellulaire.
- Elle provoque une entrée d'eau dans les cellules par osmose, ce qui entraîne leur gonflement.
- On va verser les cultures cellulaires dans des tubes coniques.
- On centrifuge à 1000 tours/min pendant 10 minutes pour séparer les cellules du milieu.
- On élimine le surnageant et on conserve le culot cellulaire.
- On ajoute doucement 5 ml de la solution hypotonique sur le culot.

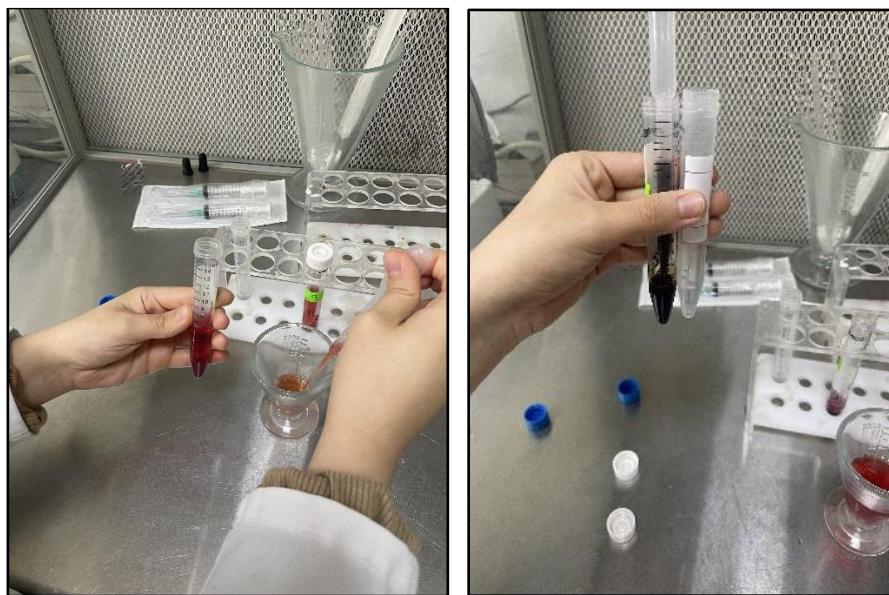


Figure.25 : Gonflement cellulaire par incubation à 37 °C – préparation à l'étalement chromosomique.

Les tubes sont ensuite placés à 37 °C pendant 10 minutes pour permettre aux cellules de gonfler.



Figure.26 : Résultat du traitement hypotonique – cellules prêtes à l'étalement chromosomique.

Une seconde centrifugation à 1000 tours/min pendant 10 minutes est réalisée, après quoi on conserve à nouveau le culot cellulaire.



Figure.27 : Centrifugation et récupération du culot cellulaire après traitement hypotonique.

Ce traitement permet d'obtenir des cellules plus fragiles, prêtes pour l'étalement des chromosomes lors des étapes suivantes de la préparation cytogénétique.

II.2.4 La fixation :

Permet de conserver la structure des chromosomes tout en arrêtant toute activité cellulaire.

Le fixateur utilisé est un mélange classique de méthanol et d'acide acétique glacial dans un rapport 3:1, obtenu en combinant 3 volumes de méthanol avec 1 volume d'acide acétique.



Figure 28 : Rôle du fixateur méthanol/acide acétique – stabilisation des structures chromosomiques.

Ce mélange agit à la fois comme agent de déshydratation et de coagulation des protéines, stabilisant ainsi les structures intracellulaires, notamment les chromosomes.



Figure.29 : Fixation cellulaire en trois étapes – immersion progressive dans le fixateur.

On effectue trois fixations successives.

- Pour chaque fixation :
- On ajoute 5 ml de fixateur sur le culot cellulaire.
- On centrifuge à 1000 tours/min pendant 10 minutes.
- On élimine le surnageant.

- On remet le culot en suspension dans du fixateur frais à chaque étape.

Ce processus permet une pénétration progressive du fixateur dans les cellules, assurant une préservation optimale des chromosomes en vue de leur étalement et de leur observation au microscope.

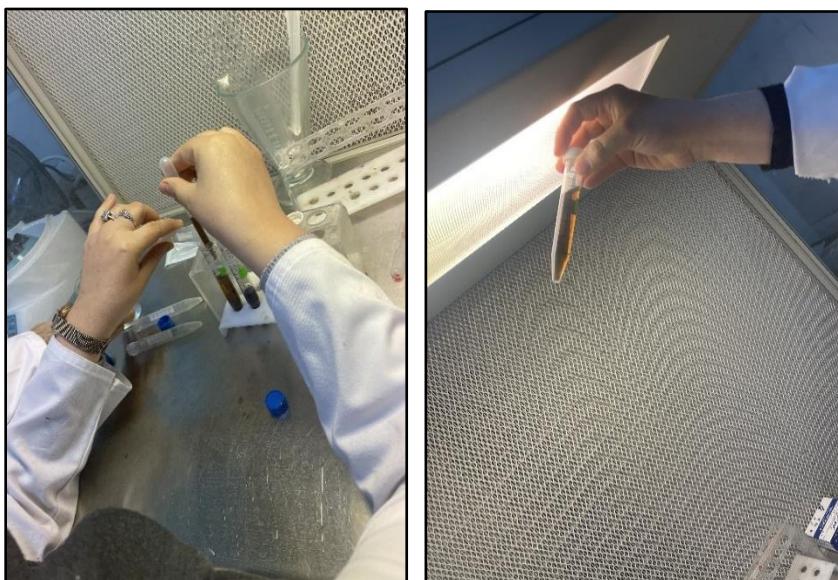


Figure.30 : Répétition du protocole de fixation – stabilité morphologique assurée des chromosomes.

II.2.5 Etalement :

L'étalement sur lame est une étape clé pour obtenir une bonne dispersion des chromosomes sur la lame de verre, facilitant ainsi leur observation sous le microscope. L'objectif de cette étape est de garantir que les chromosomes sont bien séparés et étalés de manière homogène, ce qui permet une analyse plus claire et précise.

- On dépose une goutte du préparat cellulaire (sang ou autre type de cellules) sur une lame propre, à une hauteur d'environ 15 cm.
- Cette hauteur permet au liquide de se disperser naturellement sous l'effet de la gravité.
- La lame doit être légèrement humide avant l'étalement, pour faciliter la dispersion des cellules et éviter leur déshydratation prématuée.
- Après le dépôt, la lame est laissée à sécher à l'air libre à température ambiante.

- Ce séchage permet aux cellules de se fixer à la surface tout en préservant leur intégrité, prêtes pour l'observation microscopique.

II.2.6 La coloration :

La coloration des chromosomes à l'aide du colorant de Giemsa est une étape fondamentale pour leur identification et leur analyse, car elle permet de révéler des bandes spécifiques le long des chromosomes, appelées bandes G. Ces bandes sont essentielles pour distinguer chaque paire chromosomique et détecter d'éventuelles anomalies structurelles.

- On prépare la solution de Giemsa en mélangeant 0,5 ml de colorant Giemsa avec 0,8 ml d'eau distillée, afin d'obtenir une dilution adaptée à la visualisation des chromosomes.
- Les lames contenant les cellules étalées sont immergées dans la solution colorante pendant 15 à 30 minutes.
- Le colorant se fixe préférentiellement sur les régions riches en adénine-thymine (A-T) de l'ADN.
- Après la coloration, on rince les lames à l'eau du robinet pour éliminer l'excès de colorant.
- Les lames sont ensuite laissées à sécher à l'air libre.
- Une fois sèches, les chromosomes apparaissent avec un motif de bandes claires et foncées (bandes G), ce qui permet leur classement, numérotation et détection d'anomalies génétiques.

II.2.7 L'observation :

L'observation au microscope constitue l'étape finale de l'analyse cytogénétique, permettant l'examen détaillé des chromosomes.

- On réalise l'observation au microscope optique à fort grossissement, généralement $\times 1000$, pour visualiser avec précision la structure chromosomique.
- On sélectionne les cellules bloquées en métaphase présentant un bon étalement : Chromosomes clairs, bien individualisés, non superposés.
- Ces conditions assurent une lecture fiable du caryotype.
- Cela permet l'identification de chaque chromosome selon :

- Sa taille,
- Sa forme,
- Son motif de bandes (bandes G).
- On peut ainsi détecter d'éventuelles anomalies, qu'elles soient numériques (ex. : trisomie) ou structurelles (ex. : translocation, délétion...).

II.2.8 Analyse et réalisation du caryotype :

Photographie ou imagerie numérique de la cellule en métaphase.

II.2.9 Identification et classement des chromosomes :

- * Par taille décroissante.
- * Position du centromère (métacentrique, submétacentrique, acrocentrique).
- * Motifs de bandes.
- * Formation des 23 paires (22 autosomes + 1 paire sexuelle).

III Anomalies numériques :

Nombre anormal de chromosomes.

IV Anomalies structurales :

Tableau.02 : présentation des principales anomalies du nombre de chromosomes chez l'humain

Anomalie	Formule	Exemple
Trisomie (1 chromosome en plus)	47, XX, +21	Trisomie 21 (syndrome de Down)
Monosomie (1 chromosome en moins)	45,X	Syndrome de Turner
Polypliodie (triploïdie, etc.)	69, XXX	Non viable, souvent cause de fausse couche
Syndrome de Klinefelter	47, XXY	Homme avec un chromosome X en plus

V Anomalies touchant la forme ou la disposition des chromosomes :

Tableau.03 : présentation des principales anomalies chromosomiques structurales et Leurs Conséquences.

Type d'anomalie	Description	Exemple
Délétion	Perte d'un fragment de chromosome	Syndrome du cri du chat (5p-)
Duplication	Fragment chromosomique en double	Peut être associée à des malformations
Translocation	Échange de fragments entre deux chromosomes	Translocation robertsoniennes 14;21 (peut causer une trisomie 21)
Inversion	Fragment inversé à 180° sur le chromosome	Souvent silencieuse, mais peut gêner la méiose
Insertion	Fragment inséré à un autre endroit	Rare et souvent pathologique

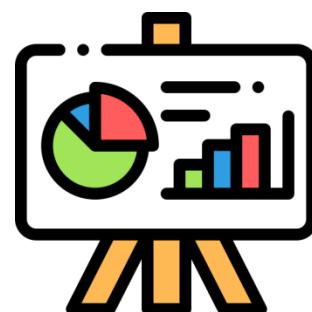
VI Etude statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 26. Une analyse descriptive a été menée pour les variables qualitatives et quantitatives. Les variables qualitatives (ex. : sexe, antécédents familiaux) ont été exprimées en effectifs absolus (n) et en pourcentages (%). Les variables quantitatives (ex. : âge). La comparaison des fréquences entre les différentes modalités des variables qualitatives a été effectuée à l'aide du test du χ^2 de Pearson. Lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5, le test du χ^2 corrigé de Yates (correction de continuité de Yates) a été appliqué. Ces tests permettent d'évaluer l'existence d'une association statistiquement significative entre deux variables. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$. Les résultats ont été présentés à l'aide de tableaux et de représentations graphiques générées avec SPSS, notamment :

- ♣ Histogrammes pour la répartition des âges ou autres variables continues.
- ♣ Camemberts (diagrammes en secteurs) pour visualiser les proportions (ex : répartition par sexe).

CHAPITRE III

RÉSULTATS



I Répartition selon la région :

Ce graphique en secteur illustre la répartition géographique des enfants selon ce diagramme 67 % des enfants proviennent de la ville de Constantine. 33 % sont originaires des autres villes de la région nord-est de l'Algérie, ce qui inclut la région du Constantinois.

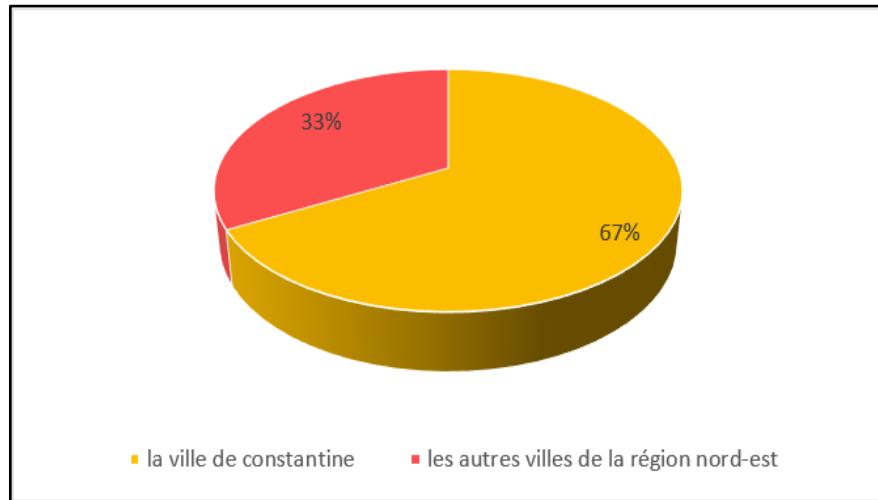


Figure.31 : Répartition des enfants atteints de trisomie selon la région géographique.

II Répartition selon le genre :

La distribution des enfants trisomiques selon le genre, illustrée par la figure ci-dessus, révèle une légère prédominance du genre masculin, représentant 52,08 % des cas, contre 47,92 % pour le genre féminin. Cette répartition suggère une tendance à une incidence un peu plus élevée chez les garçons, bien que l'écart reste faible.

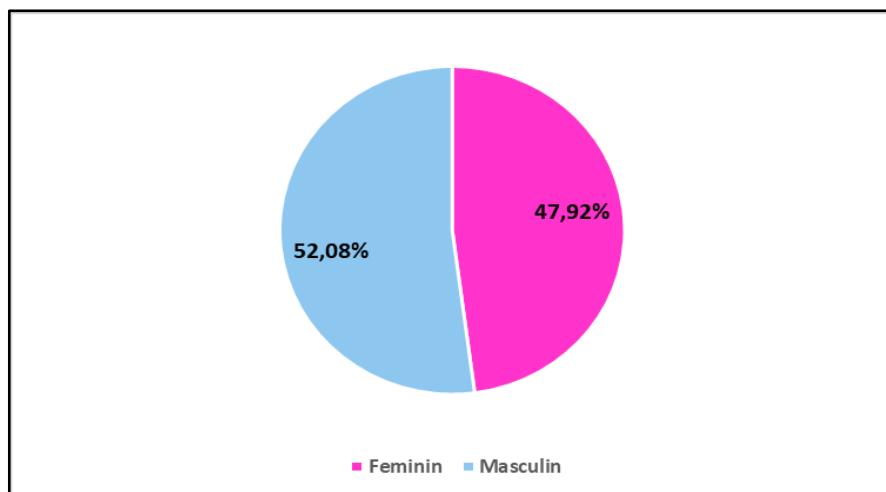


Figure.32 : Répartition des enfants trisomiques selon le genre.

III Répartition des enfants selon leur tranche d'âge et selon leur genre :

Cette répartition montre que la tranche d'âge 0–2 ans est la plus représentée, avec 25 enfants (52,08 %), dont 56 % de garçons et 47,83 % de filles, traduisant une détection majoritairement précoce de la pathologie. Les tranches 3–5 ans et 6–12 ans sont beaucoup moins représentées, totalisant respectivement 4,17 % et 12,5 % des cas. Dans cette dernière tranche (6–12 ans), une prédominance féminine est observée (66,67 % des cas). Par ailleurs, 31,25 % des enfants relèvent de la catégorie « âge non mentionné ». Sur le plan statistique, le test d'association entre le genre et la tranche d'âge n'a pas révélé de différence significative ($p = 0,798$; $p > 0,05$), suggérant que la répartition observée est indépendante du sexe des patients.

Tableau.04 : Tableau croisé qui présente une répartition des enfants selon leur genre (féminin ou masculin) et leur tranche d'âge.

		Genre		Total		P value
		Féminin	Masculin			
Tranche d'âge enfant	0-2	11 (47,83%)	14 (56,00%)	25 (52,08%)		0,798
	3-5	1 (4,35%)	1 (4,00%)	2 (4,17%)		
	6-12	4 (17,39%)	2 (8,00%)	6 (12,50%)		
	non mentionné	7 (30,43%)	8 (32,00%)	15 (31,25%)		

V. Répartition selon les résultats cytogénétiques :

L'analyse des résultats cytogénétiques de notre population montre que la forme homogène de la trisomie 21 est la plus fréquemment rencontrée, représentant 66,7 % des cas. La forme mosaïque est observée chez 31,3 % des patients, tandis que dans 2,1 % des cas, l'information n'est pas mentionnée.

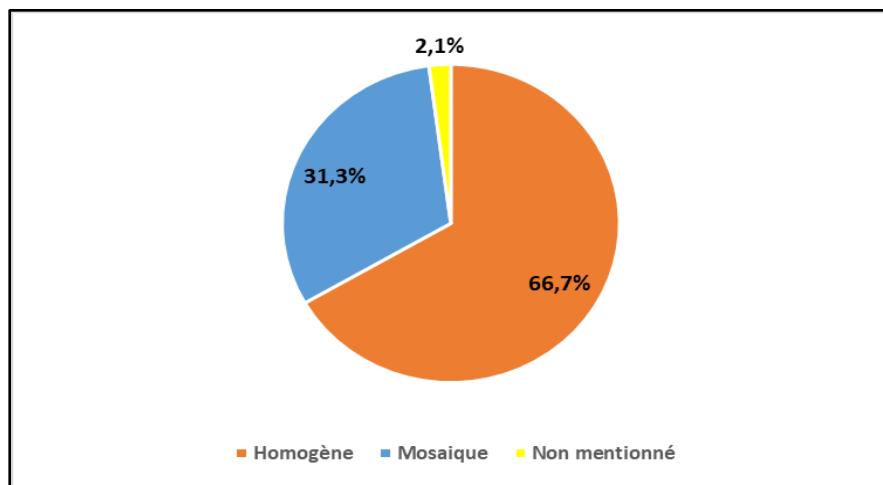


Figure 33 : Répartition des types cytogénétiques de la trisomie 21.

VII Répartition selon les résultats cytogénétiques et selon le genre :

L'analyse de la répartition des types cytogénétiques selon le sexe montre que la forme homogène de la trisomie 21 est légèrement plus fréquente chez les garçons (72,00 %) que chez les filles (60,87 %). À l'inverse, la forme mosaïque est davantage représentée chez les filles (39,13 %) comparée aux garçons (24,00 %). Le cas non mentionné concerne un seul patient de sexe masculin (4,00 %).

Cependant, la différence entre les deux sexes n'est pas statistiquement significative ($p = 0,364$).

Tableau.05 : Répartition des types cytogénétiques de la trisomie 21 selon le genre

		Genre		Total		P value
		Féminin	Masculin			
Résultat cytogénétique	homogène	14 (60,87%)	18 (72,00%)	32 (66,67%)		0,364
	Mosaïque	9 (39,13%)	6 (24,00%)	15 (31,25%)		
	non mentionné	0 (0,00%)	1 (4,00%)	1 (2,08%)		

VIII Répartition selon les signes cliniques typiques :

La distribution des cas selon la présence de signes cliniques typiques, consignée dans la figure 34, met en évidence que 85,4 % des enfants trisomiques présentent au moins un signe clinique évocateur du syndrome. Ces signes incluent généralement des traits faciaux caractéristiques, une hypotonie, un pli palmaire transverse ou une brachycéphalie. En revanche, 12,5 % des cas n'expriment pas de signes cliniques évidents au moment de l'évaluation, tandis que dans 2,1 % des cas, l'information n'a pas été renseignée.

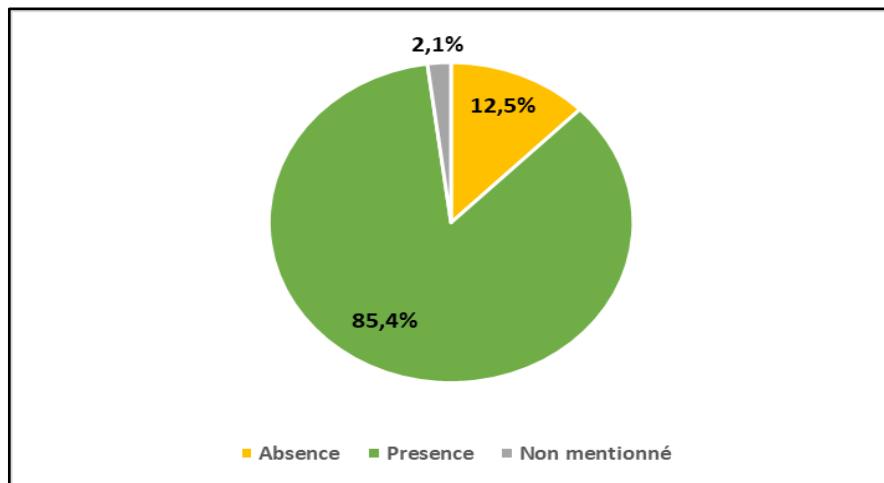


Figure.34 : Répartition des cas de trisomie 21 selon la présence de signes cliniques typiques.

IX Répartition selon les signes para cliniques :

La distribution des cas selon la présence de signes paracliniques, illustrée dans la figure 35, montre que 18,7 % des enfants atteints de trisomie 21 présentent au moins

Une anomalie paraclinique mise en évidence par les examens complémentaires réalisés (tel que les bilans biologiques imageries et examens échographiques).

En revanche, dans 81,3 % des cas, aucun signe paraclinique n'a été rapporté au moment de l'étude.

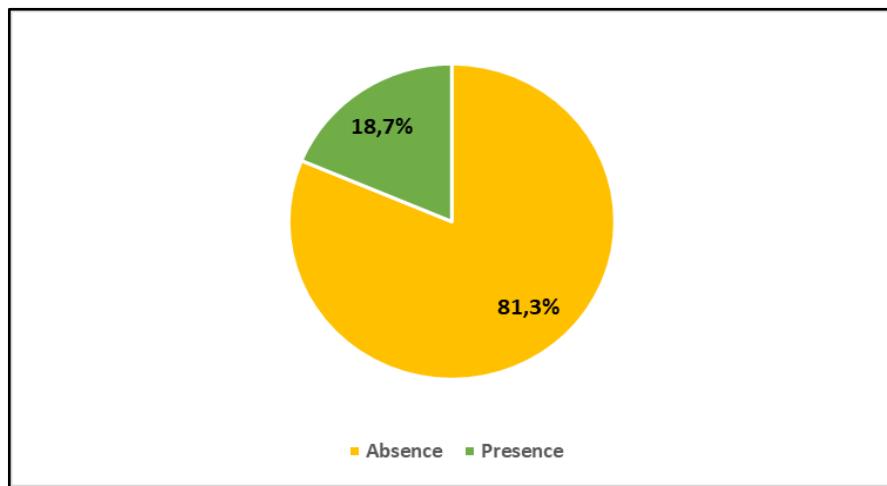


Figure.35 : Répartition des cas de trisomie 21 selon la présence de signes paracliniques.

X Répartition selon le bilan cardiaque :

La répartition des enfants trisomiques selon les résultats du bilan cardiaque, présentée dans la figure 36, révèle que 43,8 % des cas présentent une atteinte cardiaque mise en évidence par l'échocardiographie ou d'autres examens spécialisés. En revanche, 56,3 % des cas ne présentent aucune anomalie cardiaque détectée au moment de l'exploration.

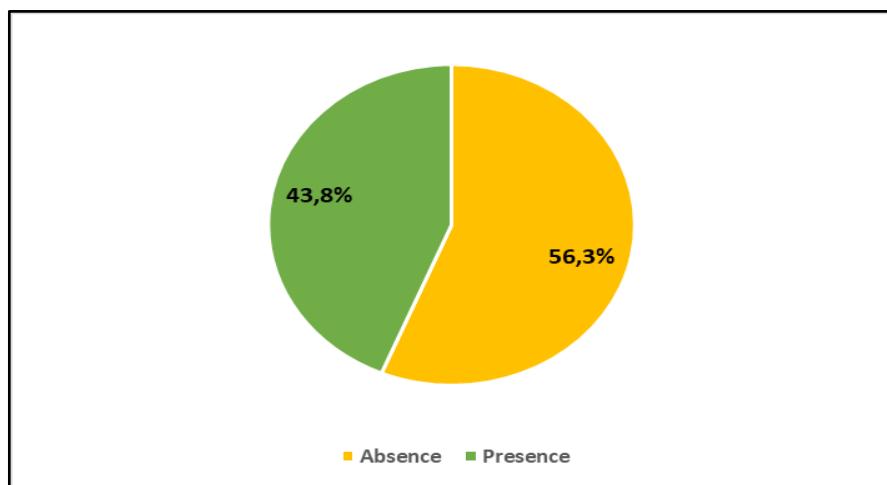


Figure.36 : Répartition des cas de trisomie 21 selon la présence d'anomalies cardiaques.

XI Répartition selon les antécédents maternels :

La figure 37 présente la répartition des antécédents médicaux observés chez les mères d'enfants atteints de trisomie 21. L'analyse montre que 58,33 % des participantes ne

présentaient aucun antécédent pathologique notable (R.A.S). En revanche, 41,67 % des mères avaient au moins une affection médicale préexistante. Parmi ces pathologies, les plus fréquemment rapportées sont le diabète (10,42 %) et l'hypertension artérielle (HTA) (8,33 %). La catégorie « Autres », qui regroupe un ensemble de pathologies diverses non détaillées individuellement dans les dossiers, représente 20,83 % des cas. Enfin, les antécédents de hernie discale sont peu fréquents, ne concernant que 2,08 % des mères.

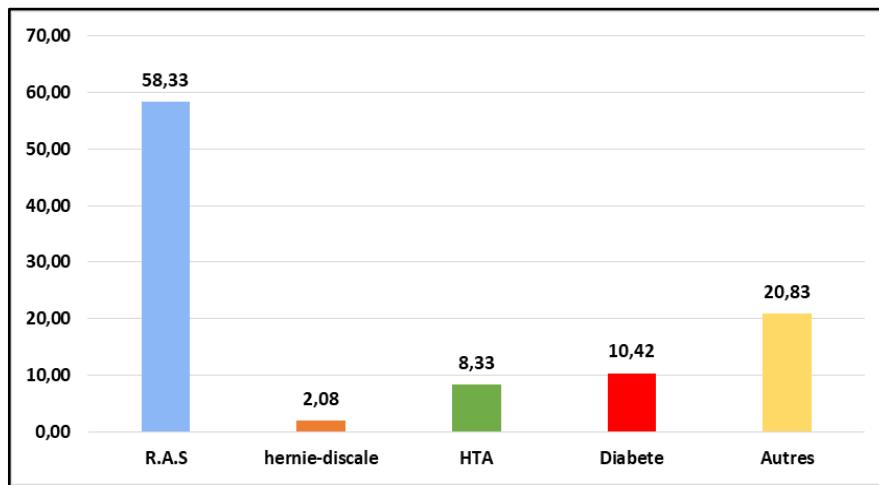


Figure.37 : Répartition des patientes selon leurs antécédents médicaux (chez les mères d'enfants porteurs de trisomie 21).

XII Répartition des patientes selon les tranches d'âge de la mère :

Dans cette section, l'analyse a porté sur la répartition des patientes selon la tranche d'âge maternel au moment de la naissance d'un enfant porteur de trisomie 21 (Figure 38). Les résultats montrent que 31,25 % (la fréquence la plus élevée) des naissances concernent des mères âgées de 36 à 40 ans, et 25 % des cas sont issus de mères âgées de plus de 40 ans. La proportion des naissances chez les femmes âgées de 31 à 35 ans est équivalente pour les tranches 26–30 ans et 31–35 ans (12,5 % chacune), tandis que la fréquence est plus faible dans la tranche des 20–25 ans (4,17 %). L'âge maternel n'a pas été précisé dans 14,58 % des cas.

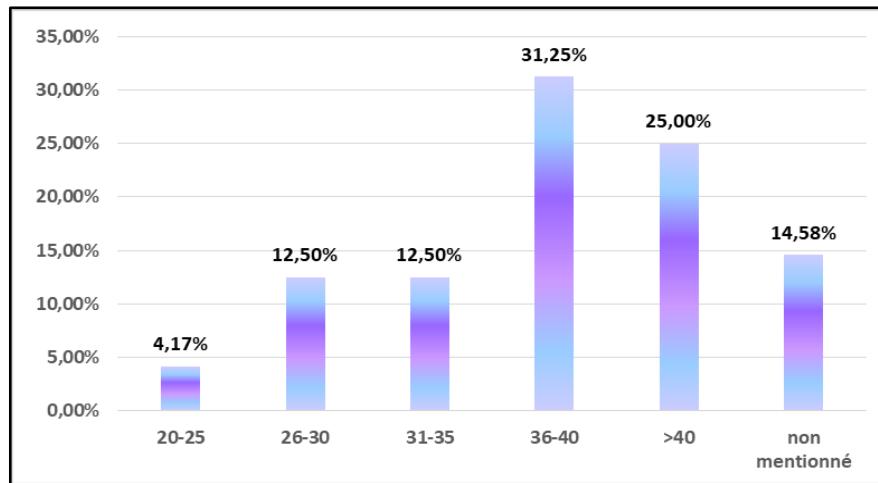


Figure.38 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge maternel au moment de la naissance.

XIII Répartition selon les antécédents paternels :

L'analyse des antécédents médicaux des pères révèle que la majorité, soit 77,08 %, ne présentent aucune pathologie connue (R.A.S). Parmi les 22,92 % restants, plusieurs affections ont été recensées. Le diabète constitue l'antécédent le plus fréquent, retrouvé chez 8,33 % des pères. Il est suivi par les pathologies regroupées dans la catégorie « Autres », représentant 6,25 % des cas. La hernie discale est également présente chez 4,17 % des individus, tandis que l'hypertension artérielle (HTA) reste peu représentée, avec seulement 2,08 % des cas.

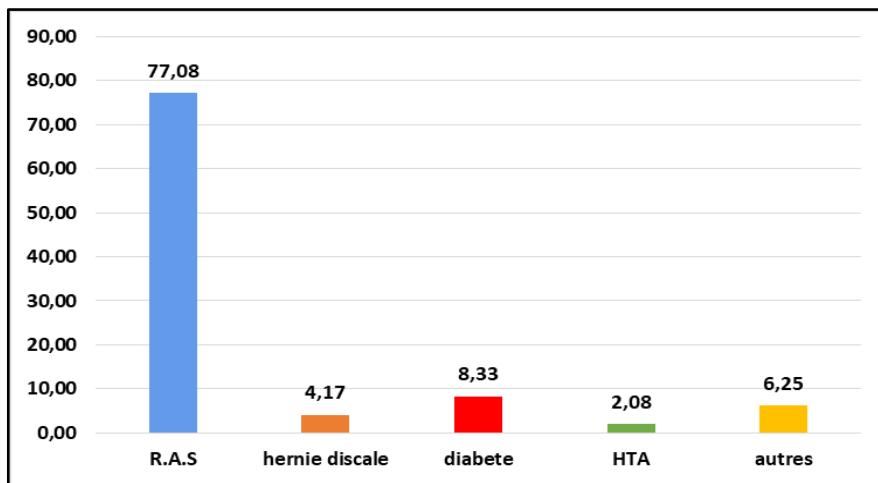


Figure.39 : Répartition des antécédents médicaux chez les pères.

XIV Répartition des enfants selon le rang :

L'analyse du rang de l'enfant dans la fratrie montre que :

Le rang 2 et 4 sont les plus dominants, dans cette cohorte et représentant chacun

22,9% des observations. La catégorie 1 er dans le rang est également bien représentée avec 20,8%.

Les catégories 3, 5 et non mentionné affichent une fréquence modérée et égale de 10,4%. La catégorie "7" est marginale, ne constituant que 2,1%.

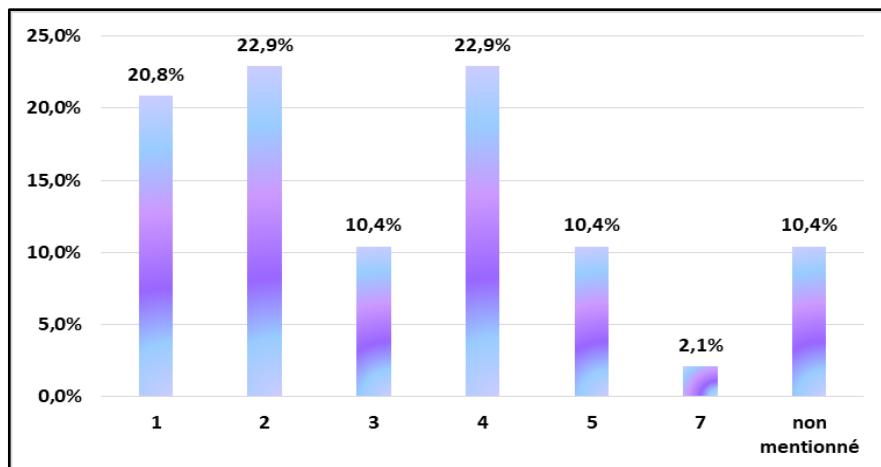


Figure.40 : Répartition des enfants trisomiques selon le rang de naissance.

XV Répartition selon la consanguinité :

D'après les résultats obtenus, la consanguinité semble être peu fréquemment rapportée dans la population étudiée. Sur les 48 cas inclus, 93,8 % ne présentent aucun lien de consanguinité entre les parents. En revanche, 4,2 % des cas sont issus d'un mariage consanguin, et 2,1 % des dossiers ne mentionnent pas cette information (Figure 41).

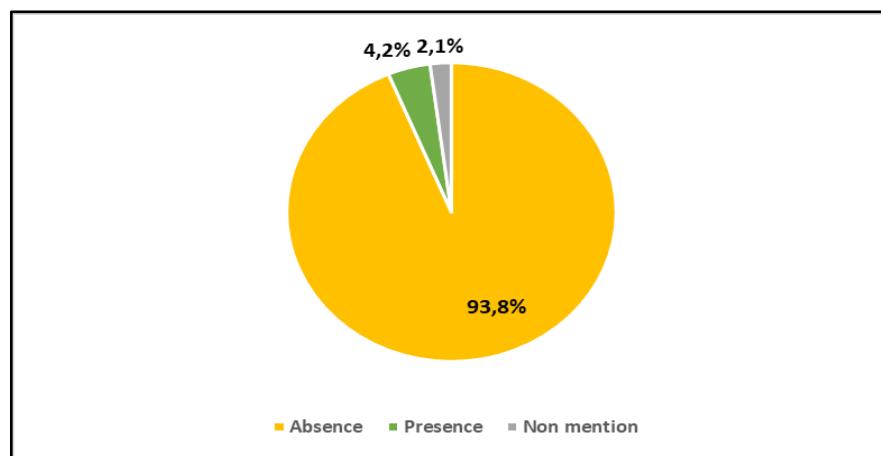


Figure.41 : Répartition des cas de trisomie 21 selon la présence ou l'absence de consanguinité parentale.

XVI Répartition selon les cas similaires :

Parmi les 48 cas étudiés, 83,3 % ne présentaient aucun antécédent familial de trisomie 21. Des cas similaires ont été retrouvés dans 14,6 % des familles, tandis que l'information était absente pour 2,1 % des patients (Figure 42).

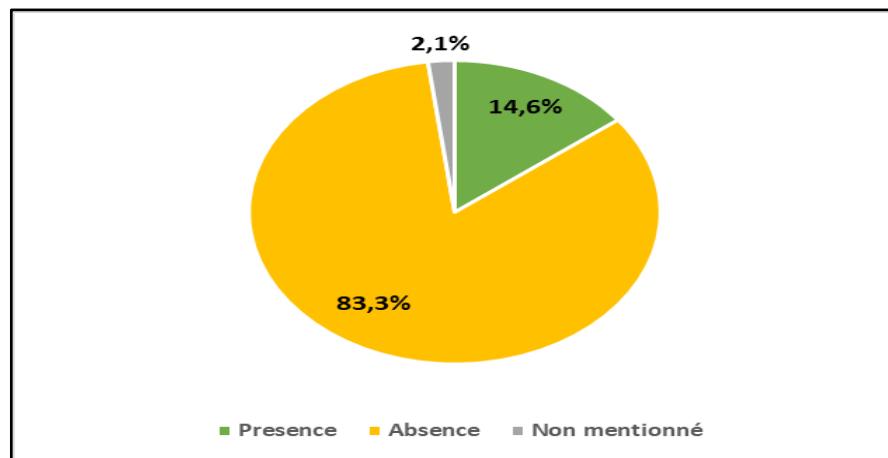


Figure.42 : Répartition des cas de trisomie 21 selon la présence de cas similaires dans la famille.

XVII Répartition selon la voie d'accouchement :

L'analyse de la voie d'accouchement dans notre population montre que la césarienne représente la modalité la plus fréquente, utilisée dans 45,8 % des cas. L'accouchement par voie basse est retrouvé dans 33,3 % des cas, tandis que 20,8 % des dossiers ne mentionnent pas cette information.

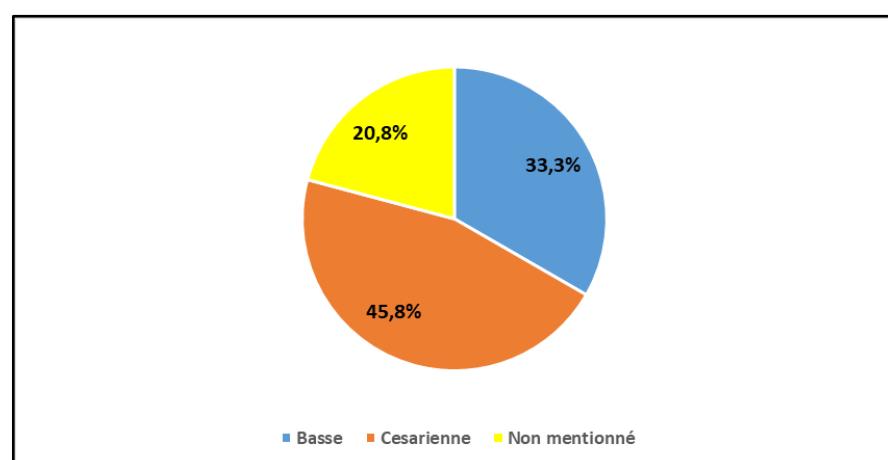
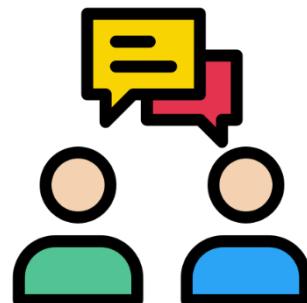


Figure.43: Répartition des cas de trisomie 21 selon la voie d'accouchement.

CHAPITRE IV

DISCUSSION GÉNÉRALE



XVIII Discussion générale :

Le syndrome de Down, ou trisomie 21, est une anomalie chromosomique caractérisée par la présence d'un chromosome 21 supplémentaire, principale cause génétique de retard mental. Il survient principalement à la suite d'une non-disjonction méiotique, mais des formes mosaïques peuvent également se présenter, influençant la sévérité du tableau clinique. Le caryotype, examen de référence, est essentiel pour confirmer le diagnostic, identifier le type de trisomie et guider le conseil génétique, contribuant ainsi à une prise en charge personnalisée et à la prévention familiale.

Cette étude est parmi les rares travaux réalisés sur le syndrome de Down (trisomie 21) à Constantine, en Algérie. Tous les cas étudiés ont été diagnostiqués après la naissance. Les résultats obtenus s'appuient sur l'analyse des dossiers médicaux de 48 enfants pris en charge au service d'Histologie-Embryologie et Génétique clinique du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Badis (CHU) de Constantine.

La répartition géographique montre une prédominance des cas provenant de la ville de Constantine (67 %). Cette répartition reflète une concentration significative des cas dans certaines zones particulières dans la région du Constantinois.

L'orientation des malades vers la ville de Constantine reflètent probablement le rôle central des structures de santé de cette ville qui drainent l'ensemble de la région. Cela souligne l'importance de ce pôle sanitaire pour les zones périphériques et éveil la mise en place d'un réseau régional de diagnostic et de suivi de la trisomie 21.

Cette étude s'inscrit dans une démarche visant à caractériser les profils épidémiologiques, cliniques et cytogénétiques des enfants atteints de trisomie 21 dans le Constantinois. Les implications de ces travaux sont multiples : elles visent à établir un profil régional précis pour améliorer les stratégies de dépistage, renforcer la prise en charge multidisciplinaire et orienter les efforts de prévention. En outre, elles contribuent à une meilleure compréhension des facteurs de risque associés, tels que les antécédents parentaux et les conditions périnatales, dans une perspective de santé publique optimisée.

En ce qui concerne la répartition par genre, nos données (n=48) montrent une légère prédominance masculine, avec 52,08 % des cas observés chez les garçons et 47,92 % chez les filles. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce déséquilibre, notamment l'implication de mécanismes génétiques tels que la ségrégation conjointe des chromosomes 21 et Y durant la spermatogenèse. Par ailleurs, certaines erreurs de non-disjonction en méiose II

lors de l'ovogenèse, potentiellement influencées par des spermatozoïdes porteurs du chromosome Y, donc ce phénomène pourrait également contribuer à cette prédominance masculine, bien que tous ces mécanismes cités restent encore à confirmer (**Kovaleva, 2002**).

Ces résultats corroborent des observations issues de la littérature, notamment celles de (**Shahzad et al., 2023**) qui ont analysé 18 cas de trisomie 21 et rapporté une légère prédominance masculine (10 garçons, soit 18,3 %, contre 8 filles, soit 15,2 %). De manière similaire, une étude plus large menée par (**El-Gilany et al., 2011**) sur 712 enfants, a identifié une répartition de 53,4 % de garçons (380 cas) contre 46,6 % de filles (332 cas), confirmant ainsi une tendance modeste mais récurrente dans les publications scientifiques.

La répartition des enfants atteints de trisomie 21 selon la tranche d'âge et le sexe met en évidence une légère prédominance masculine dans presque toutes les classes d'âge, ce qui corrobore nos résultats précédents. Ces observations sont en accord avec les travaux de (**Zhang et al., 2023**), qui ont rapporté une sex-ratio globale de 1,446, suggérant une meilleure survie prénatale des fœtus de sexe masculin porteurs de trisomie 21.

L'analyse de la distribution par tranche d'âge dans notre cohorte montre une forte représentation de la classe 0–2 ans (52,08 %), ce qui témoigne d'un diagnostic relativement précoce, souvent posé dès la naissance ou dans les premiers mois de vie. Ce diagnostic précoce est déterminant pour une prise en charge efficace, et rejoint les conclusions de (**Yang et al., 2022**), qui soulignent les avancées significatives dans le dépistage prénatal et néonatal de la trisomie 21. En revanche, les tranches d'âge supérieures sont moins représentées (3–5 ans : 4,17 % ; 6–12 ans : 12,5 %), ce qui pourrait s'expliquer par un sous-diagnostic antérieur, un accès limité au diagnostic ou une perte au suivi. Toutefois, l'analyse statistique n'a révélé aucune association significative entre le sexe et la tranche d'âge ($p = 0,798$), indiquant que la répartition selon le genre est indépendante de l'âge au moment du diagnostic dans notre population.

Nos résultats confirment ainsi une tendance à une prédominance masculine modérée, en cohérence avec une étude cytogénétique menée par (**Pandey et al., 2018**) dans le nord de l'Inde, où 55,8 % des enfants trisomiques étaient de sexe masculin. Bien que ce pourcentage soit légèrement supérieur à celui observé dans notre étude (52,08 %), cette proximité reflète une répartition relativement stable de la trisomie 21 selon le genre. Elle suggère également que des variations démographiques, culturelles ou méthodologiques peuvent influencer les différences observées entre les études. Par ailleurs, l'étude indienne rapporte un âge moyen des enfants de 5,6 ans, nettement plus élevé que celui de notre cohorte. Cette divergence

pourrait être attribuée à des pratiques de diagnostic différentes, à des disparités dans l'accès aux soins ou à des approches méthodologiques spécifiques. Bien qu'elle n'affecte pas la validité de nos résultats, elle souligne l'importance de prendre en compte les particularités contextuelles dans l'interprétation des données. En somme, nos conclusions s'alignent globalement avec celles de l'étude de (**Pandey et al., 2018**) en ce qui concerne la répartition par genre, tout en mettant en évidence des différences notables dans la distribution selon l'âge, ce qui justifie la réalisation d'études complémentaires dans des contextes géographiques variés.

L'analyse de nos résultats montre une prédominance de la forme homogène de la trisomie 21, observée dans 66,7 % des cas. La forme mosaïque est retrouvée chez 31,3 % des enfants, tandis que les données cytogénétiques sont absentes pour 2,1 % des cas. La trisomie 21 homogène résulte d'une erreur de non-disjonction chromosomique survenant lors de la méiose, qu'elle soit d'origine maternelle ou paternelle, et conduisant à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire dans toutes les cellules embryonnaires. Environ deux tiers de ces erreurs sont d'origine maternelle, tandis qu'un tiers relève d'une origine paternelle. En revanche, la forme mosaïque résulte d'une non-disjonction post-zygotique, survenant après la fécondation, généralement lors de la deuxième ou troisième division embryonnaire. Cette anomalie engendre un mosaïcisme, caractérisé par la coexistence de cellules euploïdes (46 chromosomes) et de cellules trisomiques (47 chromosomes) (**Papavassiliou et al., 2015**).

Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par (**Pandey et al., 2018**) où les auteurs y relèvent une prédominance de la forme libre (93 %), suivie des autres formes génétiques. De même, (**Flores-Ramirez et al., 2015**), dans une vaste étude réalisée au Mexique auprès de 1921 patients, confirment la prédominance de la trisomie libre dans 93,02 % des cas. Nos résultats sont également en accord (**Biselli et al., 2024**), qui estiment que la forme libre représente environ 94 % des diagnostics de trisomie 21, tandis que la forme mosaïque reste peu fréquente (entre 1 % et 4 %). Ces données confortent la stabilité des proportions cytogénétiques observées dans différentes populations, et corroborent les résultats obtenus dans notre cohorte.

Le tableau 5 présente la répartition des types cytogénétiques selon le sexe. La forme homogène est plus fréquente chez les garçons (72,00 %) que chez les filles (60,87 %). Inversement, la forme mosaïque est davantage retrouvée chez les filles (39,13 %) que chez les garçons (24,00 %). Un seul cas non précisé (2,08 %) concerne un enfant de sexe masculin. L'analyse statistique, comparant la distribution des formes homogènes et mosaïques selon le

sex, donne un odds ratio (OR) de 0,52 en faveur d'une moindre probabilité pour les filles de présenter une forme homogène, avec un intervalle de confiance à 95 % [0,15–1,80] et une valeur p de 0,30. Cette différence n'est pas significative ($p > 0,05$), indiquant l'absence d'association statistiquement démontrée entre le sexe et le type cytogénétique dans notre échantillon. En outre, (**Rubenstein et al., 2024**), indiquent que la distribution du mosaïcisme n'est pas significativement influencée par le sexe ni par l'origine ethnique, ce qui renforce la validité de nos données.

Sur le plan physiopathologique, il est établi que la trisomie 21 libre résulte d'une non-disjonction méiotique, majoritairement d'origine maternelle, tandis que le mosaïcisme est attribuable à une anomalie post-zygote affectant une fraction des lignées cellulaires. Cette distinction revêt une importance clinique majeure, car les patients mosaïques présentent généralement une hétérogénéité phénotypique plus marquée, avec des atteintes cliniques souvent moins sévères, notamment en termes de déficits cognitifs et moteurs (**Rubenstein et al., 2024**).

En résumé, bien que notre étude n'ait pas révélé de différence statistiquement significative entre les sexes en ce qui concerne la répartition des différentes formes cytogénétiques de la trisomie 21, elle confirme néanmoins la prédominance nette de la forme libre, en accord avec la littérature internationale (**Pandey et al., 2018 ; Flores-Ramirez et al., 2015 ; Biselli et al., 2024**). Néanmoins notre étude indique et oriente vers une mise en lumière de l'intérêt d'approfondir les études cytogénétiques à la fois au niveau régional et national, dans l'objectif de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à ces variations et d'évaluer plus finement leurs implications cliniques et génétiques, notamment améliorer le cadre du conseil génétique.

La distribution des cas selon la présence de signes cliniques typiques, montre que la grande majorité des enfants atteints de trisomie 21 présentent des signes cliniques typiques (85,4 %), soulignant l'importance de l'examen clinique pour orienter le diagnostic. Toutefois, 12,5 % ne présentent aucun signe évident lors de l'évaluation, ce qui peut compliquer le repérage précoce. Dans 2,1 % des cas, les données cliniques sont manquantes.

Dans le syndrome de Down, une copie supplémentaire, complète ou partielle, du chromosome 21 est présente. Cette surcharge génétique, qui entraîne une surexpression de centaines de gènes, perturbe le développement embryonnaire, en particulier aux niveaux neurologique et morphologique. Elle est à l'origine de manifestations cliniques variées, incluant des limitations intellectuelles ainsi que des anomalies physiques caractéristiques du

syndrome (**Fergus, 2023**).

Une étude clinique réalisée par (**Elnour et al., 2022**) portant sur 34 enfants atteints de trisomie 21 a révélé que la majorité des cas présentaient des caractéristiques typiques telles que le pli épicanthique, la macroglossie, le palais ogival, le visage plat brachycéphale, l'hypotonie et l'inclinaison mongoloïde. Plus précisément, les fréquences de ces signes étaient particulièrement élevées, atteignant par exemple 97 % pour l'hypotonie et les fentes palpébrales, ainsi que 91 % pour le visage plat.

Concernant les signes paracliniques notre étude montre un faible taux d'anomalies paracliniques (18,7 %) peut être lié à un accès limité aux examens complémentaires dans certaines structures. Ce résultat met en lumière la nécessité d'un bilan systématique multidisciplinaire (cardiologique, ORL, ophtalmologique, neurologique) dès le diagnostic. Nos résultats sont en désaccord avec (**Gaete et al., 2012**). Cette divergence apparente peut s'expliquer par plusieurs facteurs méthodologiques, tels que les critères d'inclusion, la nature des examens réalisés ou encore les définitions employées pour caractériser les anomalies.

Par ailleurs nous pouvons expliquer que ces complications médicales s'expliquent par la surexpression des gènes situés sur le chromosome 21, laquelle perturbe le développement normal de plusieurs organes et systèmes, notamment le cœur, le système nerveux central et le système endocrinien (**Antonarakis et al., 2020**).

En se reposant sur la détection de présence d'anomalies cardiaques ; notre cohorte souligne une existence d'atteintes cardiaques chez 43,8 % des enfants corrobore les données de la littérature, qui estiment qu'environ 40 à 60 % des enfants trisomiques présentent une cardiopathie congénitale. Ce constat souligne l'importance du dépistage échocardiographique systématique dès la naissance. (**Mollo et al., 2023**).

La présence d'anomalie cardiaque chez les enfants trisomique ; la première repose sur l'amplification de la proportion génétique : l'excès de copies de certains gènes sur le chromosome 21 entraîne une expression accrue, perturbant ainsi le développement cardiaque. La seconde hypothèse met en avant des mutations génétiques spécifiques dans les gènes de la région trisomique, directement impliquées dans l'apparition de malformations cardiaques. Ces mécanismes soutiennent l'idée que la trisomie 21 prédispose génétiquement aux cardiopathies congénitales (**Gramaglia et al., 2020**).

En ce qui concerne les antécédents médicaux des mères d'enfants atteints de trisomie 21, plus de la moitié (58,33 %) ne présentaient aucun antécédent médical particulier. En

revanche, 41,67 % avaient au moins une affection connue, parmi lesquelles le diabète (10,42 %) et l'hypertension artérielle (8,33 %) étaient les plus fréquemment identifiées. La catégorie « Autres » regroupait 20,83 % des cas, traduisant une certaine hétérogénéité des conditions médicales associées, tandis que les cas de hernie discale restaient rares (2,08 %). Bien que la corrélation directe avec la survenue de trisomie 21 ne soit pas établie, ces affections sont connues pour influencer la santé périnatale. (**Meykiechel ., 2023**).

L'analyse des données relatives à la répartition des cas de trisomie 21 selon les tranches d'âge maternel met en évidence une nette prédominance des naissances chez les mères âgées de 36 à 40 ans (31,25 %), suivies de celles de plus de 40 ans (25 %). Les autres tranches d'âge présentent des fréquences plus faibles, avec un minimum observé chez les mères de 20 à 25 ans (4,17 %). Ces résultats confirment que le risque de trisomie 21 augmente avec l'âge maternel. Cette association s'explique par plusieurs mécanismes biologiques. D'une part, la qualité des ovocytes se dégrade avec l'âge, ceux-ci devenant plus souvent immatures ou post-matures, ce qui accroît la probabilité d'erreurs lors de la division cellulaire (méiose). D'autre part, les mécanismes de correction des anomalies chromosomiques perdent en efficacité avec le temps, favorisant la non-disjonction du chromosome 21. Le vieillissement du microenvironnement ovarien et la diminution du stock ovocytaire contribuent également à ce phénomène, augmentant la probabilité que les ovocytes restants présentent des anomalies chromosomiques. Par ailleurs, des facteurs hormonaux, environnementaux ou génétiques peuvent interférer avec la maturation, l'ovulation ou la fécondation, amplifiant ainsi le risque de non-disjonction (**Vekemans, 2003 ; Ghosh et al., 2010**).

Ces observations sont cohérentes avec les résultats d'autres études. Ainsi, (**Belmokhtar et al., 2016**), rapportent que 54,5 % des mères d'enfants trisomiques étaient âgées de plus de 35 ans, contre 45,5 % de moins de 35 ans. De même, (**Sotonica et al., 2016**) indiquent que 44,9 % des cas concernent des mères âgées de 30 à 39 ans, tandis que 20,5 % des naissances sont issues de mères de plus de 40 ans. Toutefois, une exception est mentionnée par (**Czeizel, 1990**), qui rapporte une fréquence plus élevée de trisomie 21 chez les jeunes mères dans certaines populations, ce qui pourrait s'expliquer par des facteurs démographiques ou sociaux spécifiques, bien que ce phénomène reste minoritaire dans la littérature.

Notre étude a permis d'analyser les tranches d'âge maternel grâce à des données complètes disponibles dans les dossiers médicaux. En revanche, l'âge paternel n'a pas pu être

inclus en raison de l'absence ou de l'incomplétude des informations dans les dossiers étudiés. Il est toutefois important de souligner que, contrairement aux femmes dont la fertilité diminue significativement avec l'âge, les hommes conservent leur capacité à produire des spermatozoïdes tout au long de leur vie. Cependant, plusieurs études, telles que celle de (Wyrobek et al., 2006) ont montré qu'un âge paternel avancé peut altérer certaines caractéristiques qualitatives et quantitatives des spermatozoïdes.

Concernant les antécédents médicaux, 77,08 % des pères ne présentaient aucun antécédent notable (R.A.S), tandis que 22,92 % avaient au moins une affection. Le diabète (8,33 %) était la pathologie la plus fréquente, suivi des affections regroupées sous la catégorie « autres » (6,25 %). La hernie discale (4,17 %) et l'hypertension artérielle (2,08 %) étaient moins.

Le Rang de l'enfant dans la famille même si cela reste purement descriptive notre étude à montrer que le rang 2 et 4 sont les plus représentés (22,9 % chacun). Bien qu'il n'y ait pas de consensus clair sur le lien entre rang de naissance et risque de trisomie 21, ces données peuvent refléter des facteurs socio-économiques ou comportementaux propres à la population locale. (Murthy et al., 2006)

Concernant la consanguinité, elle demeure rare dans notre échantillon (4,2 %), ce qui concorde avec le caractère essentiellement sporadique de la trisomie 21. Toutefois, certaines recherches soulignent que la consanguinité pourrait altérer la méiose et les recombinaisons, augmentant ainsi le risque d'anomalies chromosomiques (Belmokhtar et al., 2016 ; Ray et al., 2018). Par ailleurs, l'analyse des antécédents familiaux montre que 83,3 % des cas n'en présentent aucun, confirmant l'origine non héréditaire dans la majorité des situations. Cependant, la présence d'antécédents du côté maternel (6,3 %) ou paternel (2,1 %) suggère la possibilité de formes transmissibles, notamment en cas de translocations équilibrées chez un parent (Smith, 2023). Ces observations rejoignent celles de (PANISSIE, 2014), qui rapporte une absence d'antécédents dans plus de 80 % des cas, tout en identifiant une minorité de formes familiales.

L'analyse des modalités d'accouchement au sein de notre cohorte révèle une prédominance des césariennes, qui concernent 45,8 % des cas, contre 33,3 % d'accouchements par voie basse. Dans 20,8 % des cas, la voie d'accouchement n'a pas été renseignée. Ces résultats s'inscrivent dans une tendance plus large observée à l'échelle internationale. L'étude rétrospective menée par Stott et al. (2022) dans un centre tertiaire britannique sur une période de dix ans rapporte également une proportion majoritaire de

césariennes chez les nouveau-nés atteints de trisomie 21, bien que les données chiffrées précises ne soient pas mentionnées. De même, les travaux de **McAndrew et al. (2018)** indiquent un taux de césariennes de 43 %, très proche de celui observé dans notre étude. Ces résultats suggèrent une orientation fréquente vers l'accouchement par césarienne chez les femmes enceintes d'un enfant porteur de trisomie 21, probablement en lien avec la prise en charge obstétricale spécifique, les comorbidités fœtales associées ou le renforcement des précautions périnatales dans ces grossesses à risque.

Conclusion :

Le syndrome de Down, ou trisomie 21, représente l'anomalie chromosomique la plus fréquente et constitue une préoccupation majeure en santé infantile.

Notre étude, menée dans le Constantinois à partir de 48 dossiers cliniques consultés au centre hospitalo-universitaire Ibn Badis CHU Constantine, s'est attachée à explorer les profils épidémiologiques et les facteurs de risque associés à cette affection.

Parmi les éléments mis en évidence, l'âge maternel avancé apparaît comme le facteur prédominant, en raison de l'altération progressive de la qualité ovocytaire. D'autres facteurs, tels que certaines pathologies maternelles chroniques (comme le diabète), l'âge paternel élevé, ainsi que l'exposition à des agents toxiques environnementaux, peuvent également intervenir dans la genèse de cette anomalie chromosomique.

Sur le plan diagnostique, le syndrome de Down fait toujours l'objet d'un diagnostic classique, reposant sur une double approche : d'une part, l'examen clinique postnatal basé sur des signes morphologiques caractéristiques, et d'autre part, la confirmation cytogénétique par caryotype, essentielle pour déterminer le type de trisomie.

En définitive, cette étude illustre l'importance d'une approche multidimensionnelle intégrant facteurs biologiques, génétiques et environnementaux pour mieux comprendre, diagnostiquer et prendre en charge la trisomie 21. À cet égard, la prise en charge repose sur une approche pluridisciplinaire, précoce et individualisée, comprenant un suivi médical rigoureux, des interventions thérapeutiques ciblées, ainsi qu'une inclusion scolaire et sociale adaptée. Par ailleurs, elle met en lumière le rôle crucial du conseil génétique et de l'accompagnement des familles dans le cadre d'une stratégie de santé publique préventive et inclusive, favorisant ainsi l'autonomie et la qualité de vie des personnes concernées.

Perspectives :

- Approfondir l'analyse des facteurs de risque.
- Mise en place d'une bonne orientation vers un conseil génétique structuré.
- Création d'un registre cytogénétique régional.
- Standardisation du suivi médical post-diagnostic.
- Extension de l'étude à d'autres wilayas.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES



- Ait Abdelkader, B., Chikouche, A., Messaoudi, N., Amarouche, K., Aberrane, A., Sidi Said, T., Fadel, O., Mersellab, K., & Griene, L. (2016).** Étude cytogénétique du syndrome de Down et aspects épidémiologiques et cliniques. *Journal Algérien de Médecine*, 24(1), 30–34. <https://www.asjp.cerist.dz/en/article/102353>
- Akhtar, F., & Bokhari, S. R. A. (2023, août 8).** *Syndrome de Down*. StatPearls – Bibliothèque NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/>.
- Amiel, J., Sproat-Emison, E., Garcia-Barcelo, M., Lantieri, F., Burzynski, G., Borrego, S., Pelet, A., Arnold, S., Miao, X., Griseri, P., Brooks, A. S., Antinolo, G., de Pontual, L., Clement-Ziza, M., Munnich, A., Kashuk, C., West, K., Wong, K. K.-Y., Lyonnet, S., ... Hirschsprung Disease Consortium. (2008).** Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics : A review. *Journal of Medical Genetics*, 45(1), 1-14. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.053959>.
- Andrés, DM (2 octobre 2017).** Comment la chromatine est-elle structurée ? Cartographier l'ignorance. <https://mappingignorance.org/2017/10/02/how-is-chromatin-structured/>.
- Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. (2020).** Syndrome de Down. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-014>.
- Arya, R., Kabra, M., & Gulati, S. (2011).** Epilepsy in children with Down syndrome. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 13(1), 1-7. <https://doi.org/10.1684/epd.2011.0415>.
- Atas-Özcan, H. (2024).** Validation d'inhibiteurs de la kinase DYRK1A optimisés pour améliorer les capacités cognitives sur des modèles rongeurs du syndrome de Down [Phdthesis, Université de Strasbourg]. <https://theses.hal.science/tel-04813438>.
- Bates, M. L., Vasileva, A., Flores, L. D. M., Pryakhina, Y., Buckman, M., Tomasson, M.H., DeRuisseau, L. R. (2023).** Sex differences in cardiovascular disease and dysregulation in Down syndrome. *AJP Heart And Circulatory Physiology*, 324(4), H542H552. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00544.2022>.
- Bawle, E. V. (2021, October 14).** *DiGeorge Syndrome*. Medscape. Retrieved from <https://emedicine.medscape.com/article/886526-overview>.
- Belmokhtar, F. (2014).** ÉTUDE DE L'ORIGINE DE LA NONDISJONCTION CHEZ LES FAMILLES DE TRISOMIQUES 21 [Thèse de Magister, Université Abou Bekr Belkaïd, Tlemcen].
- Belmokhtar, F., Belmokhtar, R., et Kerfouf, A. (2016).** Étude cytogénétique de la trisomie 21 en Algérie : rapport et revue. *Journal of Medical Sciences*, 36 (2), 46. <https://doi.org/10.4103/1011-4564.181526>.

- Bianchi, D. W., Parker, R. L., Wentworth, J., Madankumar, R., Saffer, C., Das, A. F., Craig, J. A., Chudova, D. I., Devers, P. L., Jones, K. W., Oliver, K., Rava, R. P., & Sehnert, A. J. (2014).** DNA Sequencing versus Standard Prenatal Aneuploidy Screening. *New England Journal of Medicine*, 370(9), 799–808. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1311037>.
- Biobenhamza. (2020, May 14).** *Etude d'un caryotype.* La Bio Dans Tous Ses États. <https://biobenhamza.home.blog/2020/03/17/etude-dun-caryotype/>.
- Bisba, M., Malamaki, C., Constantoulakis, P., & Vittas, S. (2024).** Chromosome 15Q11-Q13 duplication Syndrome: A review of the literature and 14 new cases. *Genes*, 15(10), 1304. <https://doi.org/10.3390/genes15101304>.
- Biselli, J., Goloni-Bertollo, E., Ruiz, M., Pavarino-Bertelli, É. (2024, 31 mars).** Cytogenetic profile of Down syndrome cases seen by a general genetics outpatient service in Brazil. LearningTracker.
- Bull, M. J. (2020).** Down Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2344-2352. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1706537>.
- Bull, M. J., Trotter, T., Santoro, S. L., Christensen, C., Grout, R. W., COUNCIL ON GENETICS, Burke, L. W., Berry, S. A., Geleske, T. A., Holm, I., Hopkin, R. J., Introne, W. J., Lyons, M. J., Monteil, D. C., Scheuerle, A., Stoler, J. M., Vergano, S. A., Chen, E., Hamid, R., ... Spire, P. (2022).** Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome. *Pediatrics*, 149(5), e2022057010. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057010>.
- Carr, J., & Bjorg, A. (2017).** Psychosocial support for families of children with Down syndrome: A systematic review. *Journal of Intellectual Disability Research*, 61(4), 312–329.
- Central Mississippi Down Syndrome Society. (n.d.).** *Types of Down Syndrome.* Récupéré le 1er mai 2025, de <https://cmdss.org/parent-guide/about-down-syndrome/types-syndrome/>.
- Chan, A., McCaul, K. A., Keane, R. J., & Haan, E. A. (1998).** Effect of parity, gravidity, previous miscarriage, and age on risk of Down's syndrome : population based study. *BMJ*, 317(7163), 923-924. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7163.923>.
- Curry, C. J., Rosenfeld, J. A., Grant, E., Gripp, K. W., Anderson, C., Aylsworth, A. S., Saad, T. B., Chizhikov, V. V., Dybose, G., Fagerberg, C., Falco, M., Fels, C., Fichera, M., Graakjaer, J., Greco, D., Hair, J., Hopkins, E., Huggins, M., Ladda, R., ... Dobyns, W. B. (2013).** The duplication 17p13.3 phenotype : Analysis of 21 families delineates developmental, behavioral and brain abnormalities, and rare variant phenotypes. *American Journal Of Medical Genetics Part A*, 161(8), 1833-1852. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35996>.

- Czeizel, A. (1990).** Analyse cas-témoins des effets tératogènes du cotrimoxazole. *Reproductive Toxicology*, 4 (4), 305–313. [https://doi.org/10.1016/0890-6238\(90\)90042-t](https://doi.org/10.1016/0890-6238(90)90042-t).
- Dard, R., & Furelaud, G. (2018, novembre 21).** La trisomie 21 : **origines et quelques chiffres**. Planet-Vie. <https://planetvie.ens.fr/thematiques/sante/pathologies/la-trisomie-21-origines-et-quelques-chiffres>.
- Debnath, F., & Bakshi, S. R. (2021).** *Parental balanced chromosomal rearrangement leading to major genomic imbalance in the fetus: a case report*. *Journal of Genetics*, 100(1), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s12041-021-01304-3> SpringerLink.
- De Falco, M., Lucarelli, M., Chiurazzi, P., Mastroiacovo, P. (2024).** Inherited chromosomal rearrangements and recurrence risks in Down syndrome: A genetic counselling perspective. *European Journal of Medical Genetics*, 67(2), 104787. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2023.104787>.
- De Freminville, B., Bessuges, J., Céleste, B., Hennequin, M., Noack, N., Pennaneach, J., Vanthiegem, R., & Touraine, R. (2007).** L'accompagnement des enfants porteurs de trisomie 21. MTP. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, 10(4), 272-280. <https://doi.org/10.1684/ntp.2007.0119>.
- Delabar, J.-M. (2013).** *Trisomie 21 : de l'importance du diagnostic cytogénétique*. Gynécologie Pratique. <https://www.gynecologie-pratique.com/journal/article/0012406-trisomie-21-de-limportance-du-diagnostic-cytogenetique>
- Denis, Danièle. 2017.** *OPHTALMOLOGIE PÉDIATRIQUE*. france : Elsevier Masson, 2017.
- Dimassi, S., Tilla, M., & Sanlaville, D. (2017).** Anomalies chromosomiques. *Journal De Pédiatrie Et De Puériculture*, 30(5–6), 249–270. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2017.09.007>.
- Dobson, J. R., Hong, D., Barutcu, A. R., Wu, H., Imbalzano, A. N., Lian, J. B., Stein, J. L., Van Wijnen, A. J., Nickerson, J. A., & Stein, G. S. (2016).** Identifying nuclear Matrix-Attached DNA across the genome. *Journal of Cellular Physiology*, 232(6), 1295–1305. <https://doi.org/10.1002/jcp.25596>.
- Dong, Y., Sun, F., Ping, Z., Ouyang, Q., & Qian, L. (2020).** DNA storage : research landscape and future prospects. *National Science Review*, 7(6), 1092-1107. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa007>.
- Dungan, J. S., & MSD, M. (2024, février 9).** *Analyses prénatales des maladies génétiques et des malformations congénitales*. Manuels MSD Pour Le Grand Public.
- Dupont, J.-M. (2008).** *Ultrastructure du chromosome*. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. [En ligne] 2008. [Citation : 19 05 2020.] <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/StrucChromID30063FS.html>.

- Elnour, A. M., et al. (2022).** Study of the Clinical Features of Down's Syndrome and Relation Between Dermatoglyphics and Congenital Heart Disease. media.neliti.com
- El-Gilany, A., Shoker, M., Yahia, S., et El-Dahtory, F. (2011).** Profil cytogénétique et de comorbidité du syndrome de Down à l'hôpital pédiatrique universitaire de Mansoura, Égypte. Revue indienne de génétique humaine, 17 (3), 157. <https://doi.org/10.4103/0971-6866.92092>.
- Exon, A., & Cohen, P. (2024).** Biologie moléculaire - génétique - biotechnologies : L'enseignement en fiches. Elsevier Health Sciences.
- Fatmaoui, F., Carrivain, P., Grewe, D., Jakob, B., Victor, J., Leforestier, A., & Eltsov, M. (2022).** Cryo-electron tomography and deep learning denoising reveal native chromatin landscapes of interphase nuclei. *bioRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)*. <https://doi.org/10.1101/2022.08.16.502515>.
- Ferdousi, T., Banu, H., Sultana, N., Mahrukh, H., & Hasanat, M. A. (2023).** Turner Syndrome with isochromosome Structural Abnormalities : a case report. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.40516>.
- Feres, M. C., Perez, B. B., Souza, M. F., Ramadan-Boscolo, D. R., & Tufik, S. (2024).** Pericentric Inversion of Chromosome 9-inv(9)(p12q13): Findings Beyond Infertility Encountered on a Retrospective Study. *Clinical Chemistry*, 70(Supplement_1), hvae106.546. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvae106.546>.
- Fergus, K. (27 octobre 2023).** Syndrome de Down : symptômes et caractéristiques intellectuelles et physiques. Verywell Health. <https://www.verywellhealth.com/symptoms-of-down-syndrome-1120463#citation-7>.
- Fisch, H., Hyun, G., Golden, R., Hensle, T. W., Olsson, C. A., & Liberson, G. L. (2003).** The influence of paternal age on Down syndrome. *The Journal of Urology*, 169(6), 2275–2278. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000067958.36077.d8>.
- Foldes, T. (2023).** *La construction de la mémoire historique dans les séries télévisées : le cas des séries françaises et allemandes contemporaines* [Thèse de doctorat, Université Sorbonne Nouvelle – Paris 3]. HAL. <https://theses.hal.science/tel-04482302v2>.
- Flores-Ramírez, F., Palacios-Guerrero, C., García-Delgado, C., Morales-Jiménez, AB, Arias-Villegas, CM, Cervantes, A. et Morán-Barroso, VF (2015).** Profil cytogénétique dans 1 921 cas de syndrome de trisomie 21. *Archives de la recherche médicale*, 46 (6), 484-489. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.08.001>.
- Gao, Z., Wang, J., Liu, Y., Li, Q., & Chen, H. (2022).** A systematic review of reproductivecounseling in cases of parental constitutional reciprocal translocation (9;22) mimicking BCR-ABL1. *Frontiers in Genetics*, 13, 921910. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.921910>.

- Gardner, R., Sutherland, G. R., & Shaffer, L. G. (2011).** *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. <https://doi.org/10.1093/med/9780195375336.001.0001>.
- GENETICS, Burke, L. W., Berry, S. A., Geleske, T. A., Holm, I., Hopkin, R. J., Introne, W. J., Lyons, M. J., Monteil, D. C., Scheuerle, A., Stoler, J. M., Vergano, S. A., Chen, E., Hamid, R., ... Spire, P. (2022).** Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome. *Pediatrics*, 149(5), e2022057010. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057010>.
- Gaete, B., Mellado, C. et Hernández, M. (2012).** Traumatismes neurologiques chez les enfants atteints du syndrome de Down. *Revista Médica De Chili*, 140 (2), 214-218. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872012000200010>.
- Genetics Education Centre. (2022).** Trisomy 21 (Down syndrome) [Fiche d'information]. Centre for Genetics Education.
- Gersen, S. L., & Keagle, M. B. (2013).** *The Principles of Clinical Cytogenetics* (3rd ed.). Springer.
- Ghosh, S., Feingold, E., & Sherman, S. L. (2010).** Maternal meiosis II nondisjunction in trisomy 21 is associated with maternal age and altered recombination. *Genetics in Medicine*, 12(12), 775–780.
- Global Down Syndrome Foundation. (2024, February 29).** Mississippi - Down Syndrome Organizations Global Down Syndrome Foundation.
- Gramaglia, S. M. C., Cuppari, C., Salpietro, C., Ceravolo, A., Cutrapi, M. C., Concolino, D., De Sarro, R., Amatruda, M., Mondello, P., Ceravolo, G., Calabò, M. P., & Sestito, S. (2020).** Congenital heart disease in Down syndrome. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(4), 31–35.
- Griffin, D. K. (2014).** Origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism. *Human Reproduction Update*, 20(4), 571–581.
- Guichardaz, E. (2021).** *L'école inclusive*. Trisomie 21 France. <https://trisomie21-france.org/wp-content/uploads/2021/06/Ecole-inclusive-DEF.pdf>.
- Guralnick, M. J. (2010).** Early intervention approaches to enhance the peer-related social competence of young children with developmental delays: A historical perspective. *Infants & Young Children*, 23(2), 73–83. <https://doi.org/10.1097/IYC.0b013e3181d22e14>.
- 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.
- Haute Autorité de Santé. (2023).** Le dépistage de la trisomie 21. <https://www.has-sante.fr>.

- Hawli, Y., Nasrallah, M., & El-Hajj Fuleihan, G. (2009).** Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome. *Nature Reviews. Endocrinology*, 5(6), 327-334. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.80>.
- Holmes, G. (2014).** *Gastrointestinal disorders in Down syndrome. Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*, 7(1), 6-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017552/>.
- Hultén, M. A., Patel, S. D., Westgren, M., Papadogiannakis, N., Jonsson, A., Jonasson, J., & Iwarsson, E. (2010).** On the paternal origin of trisomy 21 Down syndrome. *Molecular Cytogenetics*, 3(1), 4. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-3-4>.
- Hunter, N. (2015).** Meiotic Recombination : The Essence of Heredity. *Cold Spring Harbor Perspectives In Biology*, a016618. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016618>.
- Huret, J. L., Leonard, C., & Savage, J. R. K. (2000).** Chromosomes, *Chromosome Anomalies. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. <http://AtlasGeneticsOncology.org/Educ/PolyMecaEng.html>.
- Jaiswal, S. K., Kumar, A., & Rai, A. K. (2021).** Molecular cytogenetic classification of Down syndrome and screening of somatic aneuploidy in mothers. *Cytogenetic and Genome Research*, 161(8–9), 397–405.
- Jayalakshamma MM, Margaret M, Amudha S, Tilak P, Devi R, et al. (2010).** Cytogenetic analysis in Down syndrome. *Int J Hum Genet* 10: 95-99.
- J.martins. (2009, mars 6).** *Carpe Vita : Síndrome de Down.* Carpe Vita. <https://carpevita-eca.blogspot.com/2009/03/sindrome-de-down.html>.
- Jackson, M., Marks, L., May, G. H. W., & Wilson, J. B. (2018).** The genetic basis of disease. *Essays in Biochemistry*, 62(5), 643–723.
- Kahn, A. (2005).** Télomères, maladies et vieillissement. *Médecine/Sciences*, 21(5), 451-452. <https://doi.org/10.1051/medsci/2005215451>.
- Kang, S., et al. (2020).** Deciphering the complexity of simple chromosomal insertions: a genome-wide analysis of 16 cases. *Human Genetics*, 139(5), 623–638. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02210-x>.
- Kannan, T. P., & Zilfalil, B. A. (2009).** Cytogenetics: Past, present and future. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 16(2), 4–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3336168/>.
- Kara-Zaitri, M. A. (2024, June 2).** Trisomie 21 - Dr KARA-ZAITRI M.A. Dr KARA-ZAITRI M.A. <https://www.dr-karazaitri-ma.net/genetique/anomalies-chromosomiques/trisomie-21/>.

- Karp, G. (2010).** Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments (6e éd.). John Wiley & Sons.
- Khandekar, S., Dive, A., & Munde, P. B. (2012).** Chromosomal abnormalities – A review. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 3(4), 775–783.
- Kirsch-Volders, Micheline, et Michael Fenech. 2023.** « Towards prevention of aneuploidy-associated cellular senescence and aging: more questions than answers? » *Mutation Research - Reviews in Mutation Research* 792:108474. doi: 10.1016/j.mrrev.2023.108474.
- 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.
- Kolarski, Milenko, Begzudin Ahmetovic, Maja Beres, Radomir Topic, Vedran Nikic, Ivana Kavecan, et Semin Sasic. 2017.** « Genetic Counseling and Prenatal Diagnosis of Triploidy During the Second Trimester of Pregnancy ». *Medical Archives* 71(2):144-47. doi: 10.5455/medarh.2017.71.144-147.
- Kovaleva, N. V., & Mutton, D. E. (2005).** Epidemiology of double aneuploidies involving chromosome 21 and the sex chromosomes. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 134A(1), 24-32. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30306>.
- Krahn, M., Sanlaville, D., & Schluth-Bolard, C. (2022).** Génétique médicale (6e éd.). Elsevier Masson.
- Lakhani, B., Karkera, S., Manahan, K. J., Geisler, J. (2024).** Clinical Features and Cardiac Anomalies of Children with Down Syndrome. A Literature Report. *European Journal Of Medical And Health Research*, 2(2), 206219. [https://doi.org/10.59324/ejmhr.2024.2\(2\).23](https://doi.org/10.59324/ejmhr.2024.2(2).23).
- Liu, S., & Wang, Q. (2001).** Studying contact stress fields caused by surface tractions with a discrete convolution and fast Fourier transform algorithm. *Journal of Tribology*, 124(1), 36–45. <https://doi.org/10.1115/1.1401017>.
- Lott, I. T., Dierssen, M., & Head, E. (2011).** Cognitive and behavioral phenotypes in Down syndrome. In L. Nadel & D. B. Rosenthal (Eds.), *The Oxford Handbook of Developmental Behavioral Neuroscience* (pp. 587–603). Oxford University Press.
- Lynn, B. J., Carey, J. C., & Bamshad, M. J. (2004).** Génétique médicale. Elsevier Masson.
- Madan, K. (2012).** Balanced complex chromosome rearrangements : Reproductive aspects. A review. *American Journal Of Medical Genetics Part A*, 158A(4), 947-963. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35220>.

- Madireddy, S., & Nussbaum, R. L. (2021).** *Balanced reciprocal translocations in humans.* InGeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.
- Maeshima, K., Iida, S., & Tamura, S. (2021).** Physical nature of chromatin in the nucleus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 13(5), a040675. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040675>.
- Marieb, E., & Hoehn, K. (2018).** *Human Anatomy & Physiology*. Pearson eLibrary. <https://elibrary.pearson.de/book/99.150005/9781292260938>.
- McAndrew, S., Acharya, K., Nghiem-Rao, TH, Leuthner, S., Clark, R., et Lagatta, J. (2018c).** Prise en charge en USIN et résultats des nourrissons atteints de trisomie 21 sans anomalies majeures. *Journal of Perinatology*, 38 (8), 1068–1073. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0136-5>.
- Meykiechel, T., Bourcigaux, N., & Christin-Maitre, S. (2023).** Le diabète gestationnel : diagnostic et prise en charge. *Anesthésie & Réanimation*, 9 (3), 268-276. <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2023.05.002>.
- Milani, D. A. Q., & Tadi, P. (2023, avril 24).** *Génétique, anomalies chromosomiques.* StatPearls – Bibliothèque NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557691/>.
- Mollo, N., Scognamiglio, R., Conti, A., Paladino, S., Nitsch, L., et Izzo, A. (2023).** Génétique et bases moléculaires des malformations cardiaques congénitales dans la trisomie 21 : rôle de la régulation de la matrice extracellulaire. *Revue internationale des sciences moléculaires*, 24 (3), 2918. <https://doi.org/10.3390/ijms24032918>.
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2015).** *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology* (10e éd.). Elsevier.
- Morrison, O., & Thakur, J. (2021).** Molecular complexes at euchromatin, heterochromatin and centromeric chromatin. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 6922. <https://doi.org/10.3390/ijms22136922>.
- MSD Manuals. (2023).** Trisomie 21 (Syndrome de Down) – *Problèmes de santé infantiles*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/troubles-génétiques/trisomie-21>
- Murthy, S. K., Malhotra, A. K., Mani, S., Shara, M. E. A., Al-Rowaished, E. E. M., Naveed, S., AlKhayat, A. I., & AlAli, M. T. (2006).** Incidence of Down Syndrome in Dubai, UAE. *Medical Principles And Practice*, 16(1), 25-28. <https://doi.org/10.1159/000096136>.
- Nassiri, A. (2014).** Cytogénétique classique et moléculaire : À propos de 568 observations [Thèse de doctorat en médecine, Université Mohamed Ben Abdellah, Fès].

- National Human Genome Research Institute (NHGRI).** (2019, mars 9). *Fiche d'information sur les anomalies chromosomiques*. Genome.gov. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Chromosome-Abnormalities-Fact-Sheet>.
- Newberger, D. S. (2000).** Down syndrome: Prenatal risk assessment and diagnosis. *American Family Physician*, 62(4), 825-832, 837-838.
- Nhgri. (2019c, 9 mars).** Fiche d'information sur les anomalies chromosomiques. Genome.gov. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Chromosome-Abnormalities-Fact-Sheet>.
- Odedara, V. (2025, mars 17).** Anomalies chromosomiques structurelles : définition, types, mécanismes et exemples. *Éducation génétique*. <https://geneticeducation.co.in/structural-chromosomal-abnormalities/>.
- Ozkan, E., & Lacerda, M. P. (2023).** Genetics, cytogenetic testing and conventional karyotype. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555954/>.
- Pandey, P., Verma, RK, Kumar, N., et Koonwar, S. (2018).** Syndrome de Down : étude cytogénétique dans la population du nord de l'Inde. *Recherche biomédicale - Inde*, 29 (19). <https://doi.org/10.4066/biomedicalresearch.29-18-41>.
- Papavassiliou, P., Charalsawadi, C., Rafferty, K., & Jackson-Cook, C. (2015).** Mosaicism for trisomy 21: A review. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167A(1), 26–39.
- Parizot, E., Dard, R., Janel, N., et Vialard, F. (2019).** Syndrome de Down et infertilité : quel accompagnement ? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 36 (6), 1063–1067. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01457-2>.
- Pathak, I., & Bordoni, B. (2023).** Genetics, Chromosomes. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557784/>.
- Paththinige, C. S., Sirisena, N. D., Kariyawasam, U. G. I. U., & Dissanayake, V. H. W. (2019).** The frequency and spectrum of chromosomal translocations in a cohort of Sri Lankans. *Frontiers in Genetics*, 10, 890.
- Perce-Neige. (2022).** Trisomie 21 : causes, symptômes et prise en charge. <https://www.perce-neige.org>
- Peron, A., Catusi, I., Recalcati, M. P., Calzari, L., Larizza, L., Vignoli, A., & Canevini, M. P. (2020).** Ring Chromosome 20 Syndrome : Genetics, Clinical Characteristics, and Overlapping Phenotypes. *Frontiers In Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.613035>.

- Pignon, J.-M. (1998).** Translocation bcr-abl : méthodes diagnostiques et intérêt clinique. *Annales de Biologie Clinique*, 56(1), 57–63.
- Powell-Hamilton, N. N. (2023, octobre 7).** *Présentation des anomalies chromosomiques*. Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/chromosome-and-gene-abnormalities/overview-of-chromosomal-abnormalities>.
- Rachael. (14 avril 2022).** Qu'est-ce qu'un chromosome - Définition, types et schéma. *projeteколо.com*.<https://www.projeteколо.com/qu-est-ce-qu-un-chromosome-definition-types-et-schema-511.html>.
- Ray, A., Oliver, TR, Halder, P., Pal, U., Sarkar, S., Dutta, S., et Ghosh, S. (2018).** Risque de trisomie 21 à la naissance : le mariage consanguin est associé à une non-disjonction maternelle de la méiose II à un plus jeune âge et sans erreur de recombinaison détectable. *American Journal of Medical Genetics*, partie A, 176 (11), 2342–2349. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40511>.
- Robertis, E. D. P., Nowinski, W., & Saez, F. A. (1983).** Biologie cellulaire et moléculaire (6e éd.). Maloine.
- Romana, S. P., Gosset, P., Elghezal, H., et al. (2001).** Apport de la cytogénétique moléculaire au diagnostic des anomalies chromosomiques constitutionnelles. *Médecine Thérapeutique / Pédiatrie*, 4(4), 284–290.
- Rosenbusch, Bernd E. 2008.** « Mechanisms giving rise to triploid zygotes during assisted reproduction ». *Fertility and Sterility* 90(1):49-55. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.031.
- Rubenstein, E., Tewolde, S., Skotko, B. G., Michals, A., Fortea, J. (2024).** Occurrence of mosaic Down syndrome and prevalence of co-occurring conditions in Medicaid enrolled adults, 2016–2019. *American Journal Of Medical Genetics Part C Seminars In Medical Genetics*. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.32097>.
- Sánchez-Pavón, J. M., Rodríguez-Beltrán, J., Álvarez-Rodríguez, M. (2022).** Cytogenetic profiles of Down syndrome: A multicenter analysis of 850 cases. *Journal of Pediatric Genetics*, 11(3), 142–148. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742507>.
- Santos, C., Boy, R., Santos, J., Silva, M., & Pimentel, M. (2000).** Chromosomal investigations in patients with mental retardation and/or congenital malformations. *Genetics and Molecular Biology*, 23(4), 703–707. <https://doi.org/10.1590/s1415-47572000000400002>.
- Scheuerlein, H., Henschke, F., & Köckerling, F. (2017).** Wilhelm von Waldeyer-Hartz—A Great Forefather : His Contributions to Anatomy with Particular Attention to “His” *Fascia*. *Frontiers In Surgery*, 4. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2017.00074>.

- Shaffer, L. G., & Lupski, J. R. (2000).** Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 1, 65–98.
- Shahzad, R., Alkarim, A., Iqbal, A., et Motiwala, O. (2023).** Prévalence et différences entre les sexes des problèmes émotionnels et comportementaux chez les enfants trisomiques. Research Square (Research Square). <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3286603/v1>.
- Singh, A. K. (s. d.).** Chromosome structure for B.Sc. Part 1 students [Document pédagogique]. Marwari College.
- Smith, P. (2023).** Syndrome de Down : translocations génétiques et facteurs de risque. Longdom .<https://doi.org/10.35248/2472-1115.23.09.230>.
- Sotonica, M., MackicDjurovic, M., Hasic, S., Kiseljakovic, E., Jadric, R., et Ibrulj, A. (2016).** Association entre l'âge des parents et le type de trisomie 21 en BosnieHerzégovine. *Archivesmédicales*, 70 (2),88. <https://doi.org/10.5455/medarh.2016.70.8> 8-91.
- Spencer, K. (2014).** Dépistage du syndrome de Down. *Revue scandinave d'investigation clinique et de laboratoire*, 74 (sup244), 41–47. <https://doi.org/10.3109/00365513.2014.936680>.
- Strachan, T., & Read, A. P. (2018).** Human Molecular Genetics. Dans *Garland Science eBooks*. <https://doi.org/10.1201/9780429448362>.
- Stott, D., Santos, FD, Rodgers, A., Holgado, E., et Pandya, PP (2022).** Constatations prénatales et issues postnatales précoces des grossesses avec trisomie 21 : une revue rétrospective sur 10 ans dans un centre de soins tertiaires. *Diagnostic prénatal*, 42 (10), 1273–1280. <https://doi.org/10.1002/pd.6215>.
- Taub, J. W., Berman, J. N., Hitzler, J. K., Sorrell, A. D., Lacayo, N. J., Mast, K., Head, D., Raimondi, S., Hirsch, B., Ge, Y., Gerbing, R. B., Wang, Y.-C., Alonzo, T. A., Campana, D., Coustan-Smith, E., Mathew, P., & Gamis, A. S. (2017).** Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome : A report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial. *Blood*, 129(25), 3304-3313. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-764324>.
- Theisen, A., & Shaffer, L. G. (2010).** Disorders caused by chromosome abnormalities. *The Application of Clinical Genetics*, 3, 159-174. <https://doi.org/10.2147/TACG.S8884>.
- Tom Strachan et Andrew Read. 2012.** Génétique moléculaire humaine 4e édition - Tom Strachan, Andrew Read. Brigitte Peyrot.

- Tsou, A. Y., Bulova, P., Capone, G., Chicoine, B., Gelaro, B., Harville, T. O., Martin, B. A., McGuire, D. E., McKelvey, K. D., Peterson, M., Tyler, C., Wells, M., & Whitten, M. S. (2020).** Soins médicaux aux adultes atteints du syndrome de Down. *JAMA*, 324(15), 1543. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17024>.
- Turleau, C. et Vekemans, M. (2010a).** Trisomie 21 : 50 ans entre médecine et science. *Médecine/Sciences*, 26 (3), 267-272. <https://doi.org/10.1051/medsci/2010263267>.
- Vago, P. (2009).** Un demi-siècle de cytogénétique humaine. *Morphologie*, 93(301), 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2009.06.001>.
- Vaisfeld, A., Nascimento, F. A., Sobreira, N. L. M., & Mefford, H. C. (2021).** Deletions of 14q12, ring chromosome 14, and epilepsy: A case series and review of FOXG1-related epilepsy and genotype–phenotype correlations. *Epilepsia*, 62(9), 2115–2127. <https://doi.org/10.1111/epi.16754>.
- Vassy, C. (2011).** De l'innovation biomédicale à la pratique de masse : Le dépistage prénatal de la trisomie 21 en Angleterre et en France. *Sciences Sociales et Santé*, 29(3), 5–32.
- Vekemans, M. (2003).** Âge maternel et autres facteurs de risque de la trisomie 21. *Annales de Biologie Clinique*, 61(4), 497–499.
- Wan, X., Li, L., Liu, Z., Fan, Z., et Yu, L. (2021).** Avortement spontané récurrent lié à une translocation chromosomique équilibrée : deux cas cliniques. *Journal of Medical Case Reports*, 15 (1). <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02848-9>
- Wang, Y., Chen, X., Xu, L., & Yu, X. (2020).** Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(17), 2967–2977.
- Weijerman, M. E., & de Winter, J. P. (2010).** Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *European Journal of Pediatrics*, 169(12), 1445-1452. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1253-0>.
- Weijerman, M. E., van Furth, A. M., Vonk Noordegraaf, A., van Wouwe, J. P., Broers, C. J. M., & Gemke, R. J. B. J. (2008).** Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome : A national study. *The Journal of Pediatrics*, 152(1), 15-19. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.09.045>.
- Wijayasinghe W.A.P.N et al. (2023).** **Haute Autorité de Santé. (2020).** Le dépistage de la trisomie 21. <https://www.has-sante.fr>
- (Woods, s. d.) Woods, D. J. (s. d.).** *Chorionic villus sampling—Knowledge Hub*. GeNotes. Consulté 20 mai 2025, à l'adresse <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/genotes/knowledge-hub/chorionic-villus-sampling/>.

- Wyrobek, AJ, Eskenazi, B., Young, S., Arnheim, N., Tiemann-Boege, I., Jabs, EW, Glaser, RL, Pearson, FS et Evenson, D. (2006).** L'âge avancé a des effets différenciés sur les lésions de l'ADN, l'intégrité de la chromatine, les mutations génétiques et les aneuploïdies.
- Yang, J., Xie, L., & Chen, S. (2018).** Maternal diabetes mellitus and risk of chromosomal abnormalities in offspring: A meta-analysis. *Clinical Genetics*, 93(5), 1023–1030.
- Yang, W., Li, X., Huang, J., et al. (2022).** Global, regional, and national burden and trends of Down syndrome from 1990 to 2019: Global Burden of Disease Study 2019. *International Journal of Epidemiology*, inset article in PMC.
- Zhang, M., Su, Y., & Sun, Y.-p. (2023).** Gender bias in fetal malformations: A cross-sectional study in Asian populations. *Frontiers in Endocrinology*, 14, Article 1146689.

ANNEXES



XIX

Annexes :



Figure.49 : Tube contenant la phytohémagglutinine (PHA), mitogène utilisé pour la culture lymphocytaire.

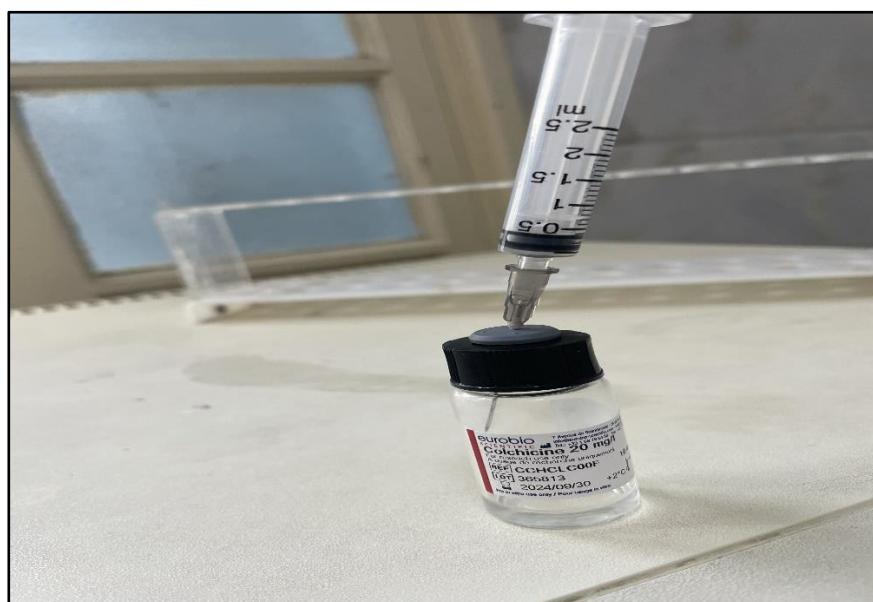


Figure.50 : Colchicine 20 mg/mL : agent bloquant la mitose en phase métaphasique, présenté en flacon stérile pour usage cytogénétique.



Figure.51 : Appareil d'incubation pour caryotype – 37 °C.

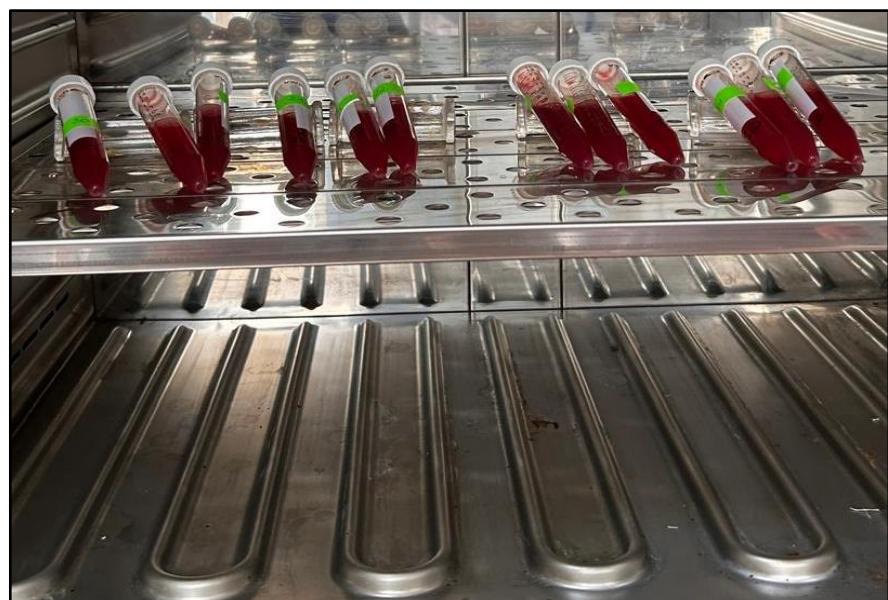


Figure.52 : Tubes en incubation pour préparation du caryotype.



Figure.53 : Étape de centrifugation : le culot cellulaire est visible au fond du tube, prêt pour le traitement hypotonique.

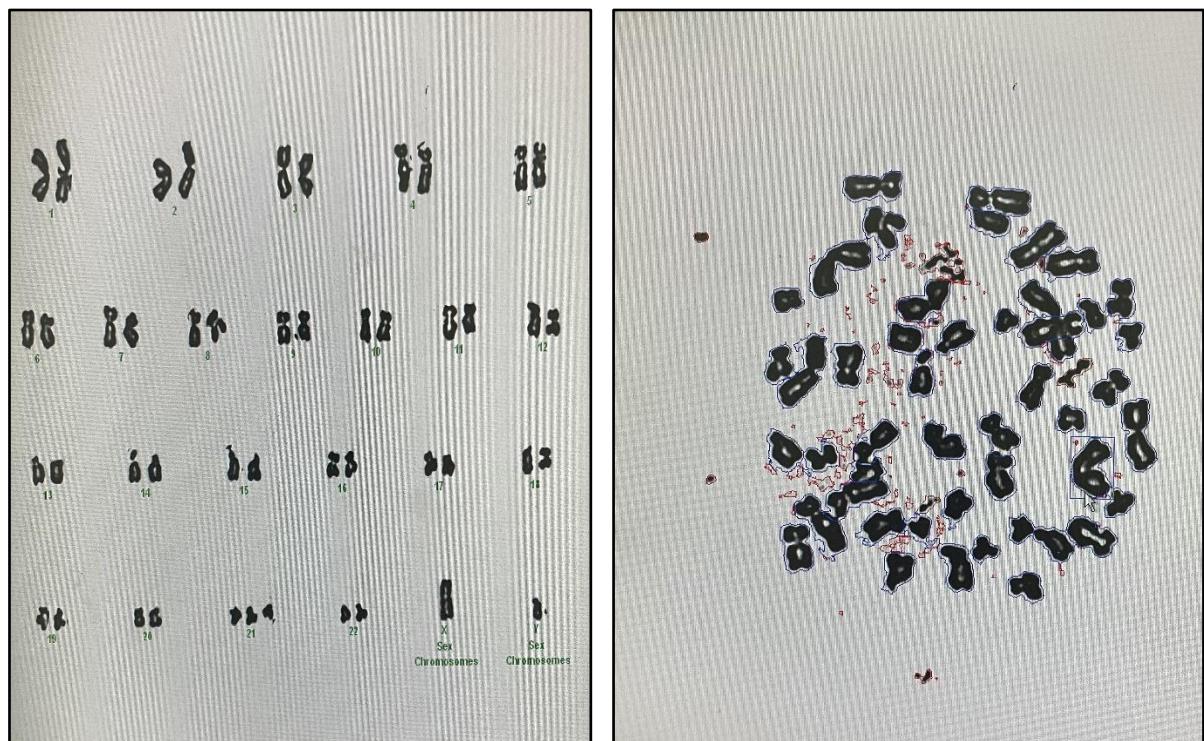


Figure.54 : Caryotype humain (garçon) obtenu au laboratoire de cytogénétique CHU Constantine en 2025 avec les méthodes du caryotype standard.

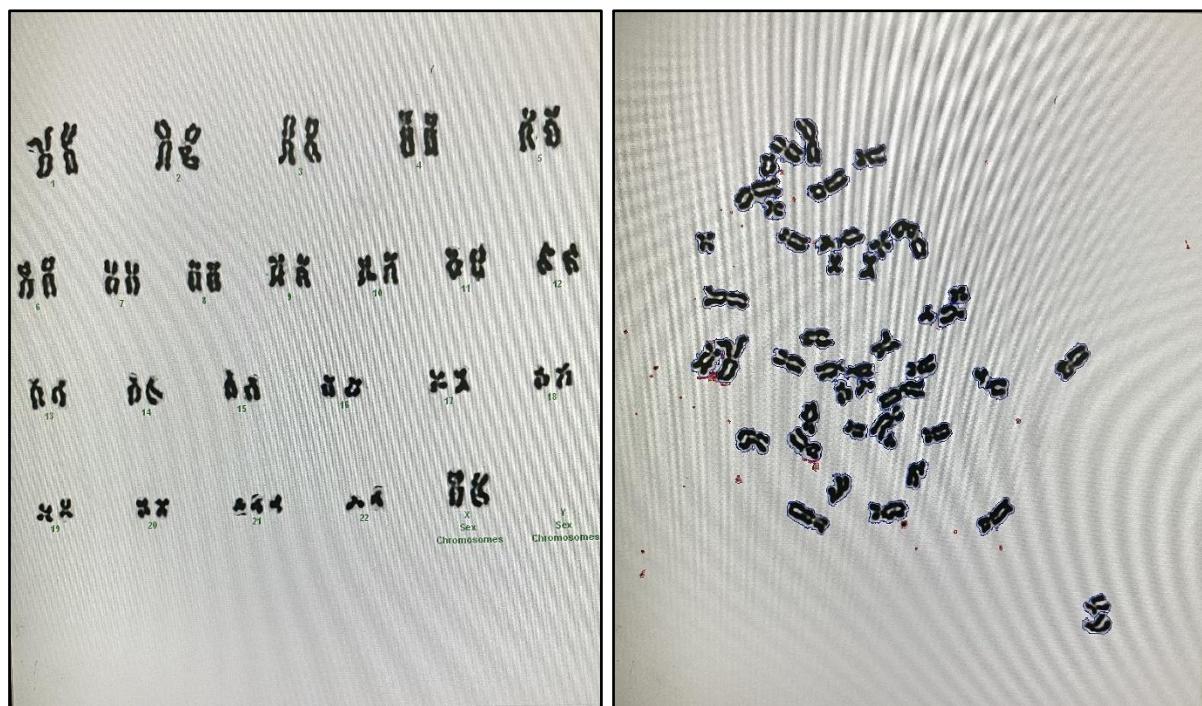


Figure.55 : Caryotype humain (fille) obtenu au laboratoire de cytogénétique CHU Constantine en 2025 avec les méthodes du caryotype standard.

**Fiche d'interrogatoire clinique pour demande de caryotype standard–
Service de Cytogénétique, CHU Benbadis – Constantine :**

Ministère De Santé, Population et De La Reforme Hospitalière
Centre Hospitalo-Universitaire Dr Benbadis –Constantine –
Service d'Histologie –Embryologie & Génétique Clinique

Pr. S. AOUATI
Unité de Cytogénétique

Caryotype Standard

Nom *Date*
Prénom *Date de naissance*
Profession *N° du dossier*
Médecin traitant *N° de téléphone*
Motif de consultation
Nombre de fratrie *Rang*
Antécédents de la mère:
Age
Age maternel pendant la grossesse
Mode d'accouchement
Medicaux
Chirurgicaux
Antécédents du père:
Médicaux
Chirurgicaux
Notion de cas similaire dans la famille :

EXAMEN CLINIQUE

• *Visage*:

• <i>Tête petite et ronde</i>	<i>OUI</i> <input type="checkbox"/>	<i>NON</i> <input type="checkbox"/>
• <i>Visage et arrondi et lunaire</i>	<i>OUI</i> <input type="checkbox"/>	<i>NON</i> <input type="checkbox"/>
• <i>Cou court et large</i>	<i>OUI</i> <input type="checkbox"/>	<i>NON</i> <input type="checkbox"/>
• <i>Nuque plate et courte + excès de peau</i>	<i>OUI</i> <input type="checkbox"/>	<i>NON</i> <input type="checkbox"/>
• <i>Fente palpébrale oblique ou en dehors</i>	<i>OUI</i> <input type="checkbox"/>	<i>NON</i> <input type="checkbox"/>
• <i>Epicanthus interne</i>	<i>OUI</i> <input type="checkbox"/>	<i>NON</i> <input type="checkbox"/>
• <i>Strabisme</i>	<i>OUI</i> <input type="checkbox"/>	<i>NON</i> <input type="checkbox"/>
• <i>Nystagmus</i>	<i>OUI</i> <input type="checkbox"/>	<i>NON</i> <input type="checkbox"/>
• <i>Iris clair (taches blanches Brushfield)</i>	<i>OUI</i> <input type="checkbox"/>	<i>NON</i> <input type="checkbox"/>
• <i>Racine du nez aplatie</i>	<i>OUI</i> <input type="checkbox"/>	<i>NON</i> <input type="checkbox"/>

* Narines étroites, antéverses	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Petite bouche	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Macroglossie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Dents petites d'apparition tardive	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Oreilles petits, bas implantées	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* <u>Mains</u>		
* Larges	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Paume carrées	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Pli palmaire unique transverse	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Unilatéral <input type="checkbox"/>	Bilatéral <input type="checkbox"/>	
* Doigts courts et trapus (Brachydactylie)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* <u>Pieds</u> :		
* Petits larges plats et trapus	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Orteils courts (Brachydactylie)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Grand espace entre le 1 ^{er} et le 2 ^{ème} orteil	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Syndactylie (fusion de 2 orteils : 2/3, 4/5)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* <u>Abdomen</u>		
* Mou et distendu	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Hernie ombricale	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Diastasis des muscles droits	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Hypotonie musculaire	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Constipation chronique	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Problème à la déglutition	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* <u>Peau</u>		
* Sèche	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Infection	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* <u>Ligaments</u> :		
* Hyperlaxité ligamentaire	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
<u>Examen complémentaire</u>		
* <u>Echocardiographie</u> :		
* Malformation cardiaque	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Persistance du canal atrio-ventriculaire (75%)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* CIV (35%)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* CIA (15%)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
* Tétralogie de Fallot	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

<u>Echographie abdomino-pelvienne :</u>		
• Atrésie duodénale	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Atrésie du grêle	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Mégacolon	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Dilatation des cavités pyélocalicielles	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
 • <u>Autres</u>		
• Cataracte	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Sténose du canal externe de l'oreille	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Végétation et hypertrophie des amygdales	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Hypothyroïdie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Obésité	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Diabète de type II	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• FNS : Anémie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Leucémie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Epilepsie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

**Fiche d'interrogatoire clinique complété du patient dans le cadre
d'une analyse cytogénétique standard au CHU Benbadis –
Constantine.**

UME

Ministère De Santé, Population et De La Reforme Hospitalière
Centre Hospitalo-Universitaire Dr Benbadis –Constantine –
Service d'Histologie –Embryologie & Génétique Clinique

Pr. S. AOUATI
Unité de Cytogénétique

Caryotype Standard

Nom : Hémi Date : 13/02/2025
 Prénom : Ramane Date de naissance : 04/07/2019
 Profession : N° du dossier : 18-2025
 Médecin traitant : N° de téléphone : 06645513
 Motif de consultation : PSA
 Nombre de fratrie : 03 Rang : 2^{de}
Antécédents de la mère : Histoire de bas-anguinale (-)
 Age : 30 ans

Age maternel pendant la grossesse : 25 ans

Mode d'accouchement : éclatisme

• Médicaux : non

Chirurgicaux : non

Antécédents du père :

Médicaux : non

Chirurgicaux : non

Notion de cas similaire dans la famille :

Syndrome S2 anche décédé (T2S).

EXAMEN CLINIQUE

• Visage :

• Tête petite et ronde	OUI <input checked="" type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Visage et arrondi et lunaire	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Cou court et large	OUI <input checked="" type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Nuque plate et courte + excès de peau	OUI <input checked="" type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Fente palpébrale oblique ou en dehors	OUII <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Epicanthus interne	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Strabisme	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Nystagmus	OUI <input checked="" type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Iris clair (taches blanches Brushfield)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Racine du nez aplatie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

• Narines étroites, antiéversées	OUI <input checked="" type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Petite bouche	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Macroglossie	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Dents petites d'apparition tardive	OUI <input checked="" type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Oreilles petits, bas implantés	OUI <input checked="" type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• <u>Mains</u>		
• Larges	OUI <input checked="" type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Paume carrées	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Pli palmaire unique transverse	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Unilatéral <input type="checkbox"/>	Bbilatéral <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Doigts courts et trapus (Brachydactylie)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• <u>Pieds</u> :		
• Petits larges plats et trapus	OUI <input checked="" type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Orteils courts (Brachydactylie)		
• Grand espace entre le 1 ^{er} et le 2 ^{ème} orteil	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Syndactylie (fusion de 02 orteils : 2/3, 4/5)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• <u>Abdomen</u>		
• Mou et distendu	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Hernie ombilicale	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input checked="" type="checkbox"/>
• Diastasis des muscles droits	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Hypotonie musculaire	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Constipation chronique	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Problème à la déglutition	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• <u>Peau</u>		
• Sèche	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input checked="" type="checkbox"/>
• Infection	OUI <input checked="" type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• <u>Ligaments</u> :		
• Hyperlaxité ligamentaire	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
<u>Examen complémentaire</u>		
• <u>Echocardiographie</u> :		
• Malformation cardiaque	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input checked="" type="checkbox"/>
• Persistance du canal atrio-ventriculaire (75%)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input checked="" type="checkbox"/>
• CIV (35%)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input checked="" type="checkbox"/>
• CIA (15%)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
• Tétralogie de Fallot	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

Fiche d'exploitation des patients



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE
DIRECTION DE LA SANTE ET DE LA POPULATION DE LA WILAYA DE CONSTANTINE
ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN CARDIOLOGIE ET CHIRURGIE CARDIAQUE
DR DJEGHRI MOKHTAR CONSTANTINE

CONSTANTINE LE :

NOM :
Prénom :
Adresse :
Age :
N° Téléphone :

Antécédents :

- o Hérédité Tabac actif/sevré Diabète : 1- 2 -insuline
· HTA Dyslipidémie obésité
o IDM :
o PAC le : à AVC :
o Coronarographie(s) précédente(s) : CR joint
o Angioplastie(s) le : CR joint
· Lésions :
· STENTS :
o Autres ATCD et Traitement :
.....
.....
.....
.....

Indication

(résumé en clair)
.....
.....

- o Angor d'effort : Typique : Atypique : Classe :
o Clinique :
o ECG :
o Echographie : FEVG : Valvulopathie (s) :
o Ischémie documentée :
✓ Test d'effort : CR joint
✓ Scinti /stress : CR joint
o SCA ST + (date / Heur début) : Angor résiduel :
o SCA ST - : (date) Troponine :

Année universitaire : 2024 - 2025

Présenté par :

- BENKAID KESBAH Khouloud Nesserine
- ZAIMI Sarah

Anomalies du caryotype chez l'enfant : étude du Syndrome de Down dans le Constantinois

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

L'anomalie chromosomique la plus fréquente parmi les aneuploïdies viables humaines est la trisomie 21, également connue sous le nom de syndrome de Down. Cette pathologie génétique, à fort impact développemental, demeure un enjeu majeur de santé publique, tant par sa prévalence que par la complexité de sa prise en charge médico-sociale. Notre étude s'inscrit dans une démarche cytogénétique descriptive et analytique visant à caractériser les anomalies du caryotype chez 48 enfants atteints de trisomie 21, recrutés au niveau du service de génétique clinique du CHU Ibn Badis de Constantine. L'analyse systématique des caryotypes a mis en évidence une prédominance nette de la forme libre de la trisomie 21 (95,83 %), suivie de la forme mosaïque (4,17 %), sans détection de cas de translocation.

L'évaluation croisée des données cliniques, familiales et sociodémographiques a mis en évidence une corrélation significative entre l'âge maternel avancé et l'occurrence de la trisomie. Le facteur de consanguinité parentale ainsi que la présence d'antécédents familiaux ont également été relevés comme éléments à considérer dans le contexte régional. Sur le plan phénotypique, notre cohorte présentait des signes dysmorphiques constants, des cardiopathies congénitales fréquentes et des anomalies paracliniques évocatrices, confirmant la nécessité d'un diagnostic prénatal renforcé, d'un accompagnement pluridisciplinaire et d'une politique de conseil génétique proactive.

Par sa méthodologie rigoureuse et sa portée clinique, ce travail contribue à enrichir la base de connaissances nationale sur les anomalies chromosomiques pédiatriques et ouvre la voie à des stratégies préventives adaptées au contexte algérien.

Mots-clés : Trisomie 21, syndrome de Down, anomalies du caryotype, cytogénétique, âge maternel, consanguinité, conseil génétique, Constantinois.

Laboratoire de recherche - unité de cytogénétique - : Service d'Histologie Embryologie et Génétique Cliniques CHU Constantine IBN BADIS

Jury d'évaluation :

Présidente : OUNIS.L (MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1)

Encadrante : DAHMANI.I (MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1)

Encadrante : HACHEMI.M (MCB - Faculté de Médecine Université de Constantine 3)

Examinatrice : DALICHAOUCHE.I (MCA - Centre de Recherche National en Biotechnologie)