

UNIVERSITE MOHAMMED V –SOUISSI–  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT

ANNEE : 2014

THESE N°:63

**TRISOMIE 21 :**  
**REVUE DE LA LITTÉRATURE ET ETUDE A**  
**PROPOS DE 304 CAS**

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mlle. KONE Moussokoro Hadja**

*Née le 11 Novembre 1988 à Burkina Faso*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Cytogénétique – Trisomie 21 – Depistage prenatal – Diagnostic positif

**MEMBRES DE JURY**

**Pr. A.KHARBACH**

Professeur de Gynéco-obstétrique

**Pr. O.CHOKAIRI**

Professeur d'histo-embryologie et  
cytogénétique

**Pr. F.JABOUIRIK**

Professeur de Pédiatrie

**Pr. S.TELLAL**

Professeur de Biochimie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :** Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Toufiq DAKKA  
**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général :** Mr. El Hassane AHALLAT

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie  
Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie



Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. MANSOURI Aziz*	Radiothérapie
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia	Ophthalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

**Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophthalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

#### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

#### Décembre 2000

Pr. ZOHRAIR ABDELLAH \*

#### Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouada  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil  
Pr. BERRADA Rachid  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*

Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale



Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. GOURINDA Hassan  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBABH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
 Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HADDOUR Leila  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. ISMAEL Farid  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOULE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie



Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina \*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophthalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophthalmologie  
Ophthalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie



Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

**AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire.  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AMMAR Haddou \*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL



Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 Pr. BENZIANE Hamid \*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GANA Rachid  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed \*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 Pr. MRABET Mustapha \*  
 Pr. MRANI Saad \*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 Pr. RABHI Monsef \*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

**Décembre 2007**

Pr DOUHAL ABDERRAHMAN

**Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Neuro chirurgie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Anesthésier réanimation  
 Parasitologie  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale



**mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim \*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham \*  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KADI Said \*  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Traumatologie orthopédique  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie  
Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique



Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. LEZREK Mounir  
 Pr. MALIH Mohamed\*  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
 Pr. BELAIZI Mohamed \*  
 Pr. BENCHEBBA Driss \*  
 Pr. DRISSI Mohamed \*  
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek \*  
 Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
 Pr. ER-RAJI Mounir  
 Pr. JAHID Ahmed  
 Pr. MEHSSANI Jamal \*  
 Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Traumatologie orthopédique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Médecine Interne  
 Pneumophtisiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID SAMIR  
 Pr. AIT EL CADI MINA  
 Pr. AMRANI HANCI LAILA  
 Pr. AMOR MOURAD  
 Pr. AWAB ALMAHDI  
 Pr. BELAYACHI JIHANE  
 Pr. BELKHADIR ZAKARIA HOUSSAIN  
 Pr. BENCHEKROUN LAILA  
 Pr. BENKIRANE SOUAD  
 Pr. BENNANA AHMED\*  
 Pr. BENSEFFAJ NADIA  
 Pr. BENSGHIR MUSTAPHA \*  
 Pr. BENYAHIA MOHAMMED \*  
 Pr. BOUATIA MUSTAPHA  
 Pr. BOUABID AHMED SALIM\*  
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
 Pr. CHAIB ALI \*  
 Pr. DENDANE TAREK  
 Pr. DINI NOUZHA \*  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI MOHAMED ALI

Pharmacologie  
 Toxicologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Réanimation Médicale  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Hématologie  
 Informatique Pharmaceutique  
 Immunologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chimie Analytique  
 Traumatologie orthopédie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation



Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI NAJWA  
Pr.ELFATEMI NIZARE  
Pr.EL HARTI JAOUAD  
Pr.EL JAOUDI RACHID \*  
Pr.EL KABABRI MARIA  
Pr.EL KHANNOUSSI BASMA  
Pr.EL KHLOUFI SAMIR  
Pr.EL KORAICHI ALAE  
Pr.EN-NOUALI HASSANE \*  
Pr.ERRGUIG LAILA  
Pr.FIKRI MERYIM  
Pr.GHANIMI ZINEB  
Pr.GHFIR IMADE  
Pr.IMANE ZINEB  
Pr.IRAQI HIND  
Pr.KABBAJ HAKIMA  
Pr.KADIRI MOHAMED \*  
Pr.LATIB RACHIDA  
Pr.MAAMAR MOUNA FATIMA ZAHRA  
Pr.MEDDAH BOUCHRA  
Pr.MELHAOUI ADYL  
Pr.MRABTI HIND  
Pr.NEJJARI RACHID  
Pr.OUKABLI MOHAMED \*  
Pr.RAHALI YOUNES  
Pr.RATBI ILHAM  
Pr.RAHMANI MOUNIA  
Pr.REDA KARIM \*  
Pr.REGRAGUI Wafa  
Pr.RKAIN HANAN  
Pr.ROSTOM SAMIRA  
Pr.ROUAS LAMIAA  
Pr.ROUIBAA FEDOUA \*  
Pr.SALIHOUN MOUNA  
Pr.SAYAH ROCHDE  
Pr.SEDDIK HASSAN \*  
Pr.ZERHOUNI HICHAM  
Pr.ZINE ALI \*

**AVRIL 2013**

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM \*  
Pr.GHOUNDALE OMAR \*  
Pr.ZYANI MOHAMMAD\*  
\* Enseignants Militaires

Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne



## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le  
Service des Ressources Humaines*



*Au nom de Dieu, Clément et  
Miséricordieux*



# DEDICACES

*Je dédie ce modeste travail*



*A la mémoire de mon père, trop tôt disparu,*

Mes sœurs et moi nous plaisons à imaginer parfois une vie sans ton absence. Nous avons tort, car de là haut, il n'y a aucun doute que tu veilles sur nous et que tes pensées toujours nous accompagnent.

Repose en paix, père tant aimé.

*A ma mère,*

Aucune dédicace ne pourra jamais exprimer tout l'amour et l'admiration que je te porte, Maman. Toutes ces privations en notre nom à nous, tes enfants, ces nuits sans sommeil, ces jours sans repos... Ma vie elle-même ne sera jamais assez longue pour te remercier et t'aimer comme je le voudrais.



*A ma cousine Awa TRAORE*

Qui justement est trisomique 21. Qui après mes 6 années d'absence m'a reconnu sans coup-férir, contrairement à ses frères! Awa tu m'as fait comprendre que la notion d'handicap est, et restera toujours relative !

*A mon frère, Ahmed*

Tu as su t'intéresser à ma vie ici. Ton soutien jamais ne saura être mesuré.  
Puisse le Seigneur te réserver un brillant avenir.

*A mes sœurs Nina et Binta,*

Vous êtes mes rayons de soleil, mes raisons de réussir. En votre nom je me battraï contre le plus impossible des adversaires.



*A mon oncle Mamadou Coulibaly,*

Que de bouquins dévorés sous ton égide ! Que de conseils prodigués ! Merci tonton.

*A ma belle famille, Papa, Papy, Mamou, Fatou,*

Il est sûr que les hauts et les bas n'ont jamais manqué. Mais c'est justement cela qui fait de nous aujourd'hui une famille !

*Au reste de ma famille ?*

Allah ka anw to gnogon yé !



*A Sacké Kouyaté aujourd'hui Madame Ouattara, à Aléoussa Jésus  
Fernandes Da Silva Da Trindade,*

J'avais pensé à une déclaration d'amour enflammée, mais je crois que  
« Aidalésacké » résume l'immensité de ce que je ressens pour vous.  
Aidalésacké encore et toujours !!!

*A la Chaga Houyam Benhammou, à Zizounette Alaoui M'Hammedi,*

Crazy un jour, crazy toujours !!! Je vous aime.

*A la communauté Burkinabè du Maroc et surtout à l'AEBM,*

Je n'oublierai jamais le soulagement lorsque, ce 27 septembre à l'aéroport  
Mohamed V, j'ai compris qu'une délégation nous attendait sur laquelle nous  
pouvions compter !

*A la communauté subsaharienne au Maroc,*

Pour avoir été la famille que j'ai laissé au Burkina pour raison d'études.

*A tous ceux qui de près comme de loin ont permis à celle que je suis de  
bourgeonner, A tous ceux auxquels j'ai tenu et auxquels je tiens encore,  
et que je n'ai pu citer,*

Trouvez dans ce travail l'expression de mon amitié et de mon affection.

A bouquet of yellow and purple flowers, possibly crocuses, with a green button featuring three black dots. The word "Remerciements" is written in a black, elegant, cursive font across the center of the bouquet.

# Remerciements



*A*

*Notre Maître, présidente du jury,*

*Madame le professeur Aicha KJARBACH*

*Professeur de gynéco-obstétrique*

*Chef du service de gynécologie-obstétrique et d'endocrinologie,*

*Maternité Souissi*

Nous sommes très honorée que vous ayez bien voulu présider ce jury.

Pour être déjà passée dans votre service, nous avons personnellement bénéficié de vos enseignements. Nous voudrions vous témoigner notre admiration pour les efforts que vous fournissez quotidiennement pour la formation des étudiants.

Recevez ici l'expression de notre profond respect.



*A*

*Notre maître, rapporteur de thèse*

*Monsieur le professeur Omar CHOKAIRI,*

*Professeur d'histologie embryologie*

*Chef du service d'histologie, d'embryologie et de cytogénétique*

*Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

Merci professeur pour toutes ses heures consacrées, les corrections apportées,  
l'encadrement de ce travail.

C'est un immense honneur que vous nous avez fait en nous prenant sous votre  
aile, aussi bien dans le cadre de ce travail que pour les cours dispensés durant  
notre cursus. Vous avez durablement marqué nos premières années à la  
Faculté et nous vous serons toujours reconnaissante pour ces connaissances  
dispensées.

Nous vous transmettons ici l'expression de notre plus grande admiration.



*A*

*Notre maître et juge de thèse*

*Madame le professeur Fatima JABOURIK*

*Professeur de pédiatrie,*

*Hôpital d'Enfants de Rabat*

Nous vous présentons nos plus sincères remerciements pour l'honneur que vous nous accordez aujourd'hui de juger notre travail.

Nous vous prions de trouver ici, cher maître, l'expression de notre profond respect.



*A*

*Notre maître et juge de thèse*

*Madame le professeur Saïda TELLAL,*

*Professeur de Biochimie*

*Chef du service de la formation continue*

*Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V*

*Vous avez accepté avec sympathie de siéger dans ce jury afin de juger notre travail. C'est un grand honneur que vous nous faites et nous vous en remercions grandement.*

*Veuillez recevoir l'expression de notre profond respect.*

# Plan

---

## A. Introduction

### Etude théorique

## B. A propos de la cytogénétique médicale

- I. Définitions
- II. Moyens d'études
  - a. Le caryotype standard
  - b. Le caryotype : identification
  - c. Le caryotype : classification
  - d. Du caryotype aux puces ADN
- III. Intérêts et applications

## C. Trisomie 21

- I. Historique : du mongolisme à la trisomie 21
- II. Epidémiologie et facteurs de risque
  - a. L'âge maternel
  - b. Autres facteurs
- III. Mécanismes de formation d'un organisme trisomique
  - a. Mécanisme de survenu de l'anomalie génétique
    1. Avant la fécondation
    2. Après la fécondation
  - b. Physiopathologie des anomalies cliniques
- IV. Caractéristiques cliniques de la trisomie 21
  - a. Sur le plan morphologique : le syndrome dysmorphique
  - b. Sur le plan psychique : le retard mental
  - c. Sur les plans anatomique et physiologique : malformations et pathologies fréquentes
    1. Les malformations viscérales

2. Les complications infectieuses
  3. Les complications neurologiques
  4. Les complications tumorales et hématologiques
  5. Les complications dégénératives et auto-immunes
- V. Dépistage anténatal
- a. La morphologie : l'échographie obstétricale
    1. La clarté nucale
    2. Les autres signes
  - b. Les marqueurs sériques maternels
    1. Alphafœtoprotéine
    2. HCG et B HCG
    3. Œstriol non conjuguée (uE3)
    4. PAPP-A
    5. Autres marqueurs
  - c. Stratégies de dépistage
    1. Dépistage du premier trimestre
    2. Dépistage du deuxième trimestre
    3. Dépistage séquentiel intégré
    4. Calcul et interprétation du risque
- VI. Diagnostic positif
- a. Clinique
  - b. Paraclinique
    1. Biologie
    2. Radiologie
    3. Cytogénétique
      - i. Obtention du matériel
        1. En postnatal
        2. En prénatal

ii. Méthodes d'étude

1. Le caryotype standard
2. Autres techniques

iii. Résultats : formes cytogénétiques

1. Forme libre et homogène
2. Forme par translocation
3. Forme libre en mosaïque
4. Autres formes

VII. Evolution

VIII. Données de la prise en charge et Perspectives thérapeutiques

a. Prise en charge

1. Sur le plan médical et paramédical
2. Sur le plan Social

b. Perspectives thérapeutiques

Etude pratique

I. Introduction

II. Matériel et méthodes

III. Résultats

IV. Discussion

D. Conclusion

# Introduction

---

Depuis la découverte du troisième chromosome surnuméraire en cause dans la trisomie 21, cette anomalie génétique est la plus étudiée. C'est aussi l'aneuploïdie autosomique la plus fréquente.

De l'inventaire de ses signes cliniques à la recherche de son étiologie biologique en passant par une prise en charge de plus en plus pointue, la trisomie 21 semble ne dévoiler qu'une part à la fois.

C'est en cela qu'une étude cytogénétique à propos de la Trisomie 21, quoiqu'elle ait versée beaucoup d'encre, reste toujours un plus.

De plus, aujourd'hui, l'évolution du cadre de dépistage anténatal est très à l'actualité. Les premiers textes de loi sont apparus en 1973 et pourtant en 2009 encore, la législation s'étoffe encore dans certains pays dits développés!

La découverte d'abord fortuite puis de plus en plus orientée des marqueurs sériques maternels explique ce phénomène. D'autant qu'associés à des signes morphologiques échographiques, ils donnent des renseignements qui sont la base du dépistage anténatal de cette anomalie.

Pourtant, la physiopathologie de ces marqueurs, comme d'ailleurs celle de la Trisomie 21 en général, n'est pas encore totalement élucidée.

C'est à cette tâche que s'attelle la cytogénétique à travers des découvertes toujours renouvelées.

## **Etude théorique :**

---

# **A propos de la Cytogénétique Médicale**

---

## **I. DEFINITIONS**

La cytogénétique est une branche de la génétique, visant l'étude de la structure et du fonctionnement des chromosomes et de la chromatine.

La cytogénétique médicale étudie le génome humain dans son nombre, sa structure chromosomique. Elle a alors pour but de détecter les anomalies chromosomiques constitutionnelles ou acquises grâce à des techniques microscopiques (techniques de bandes, techniques de cytogénétique moléculaire) ou de biologie moléculaire afin d'établir un diagnostic biologique et d'assurer un conseil génétique. Ces anomalies peuvent être de nombre (plus ou moins 46 chromosomes), de structure (modification dans la succession de plusieurs loci) ou de réparation (cassures chromosomiques). (1)

## **II. MOYENS D'ETUDE EN CYTOGENETIQUE MEDICALE**

### **a- Le caryotype standard**

La cytogénétique médicale, a travers le caryotype donne une vue imprenable sur le nombre de chromosomes et la structure globale du patrimoine génétique.

Le matériel d'étude sera constitué, en fonction du but de l'étude, de : (2)

- Cellules à haut indice mitotique : moelle osseuse, cellules du trophoblaste, cellules germinales, certaines cellules tumorales et des hémopathies.
- Cellules à bas indice mitotique : lymphocytes, fibroblastes, cellules amniotiques.

Le prélèvement doit se faire dans des conditions strictes d'asepsie et l'on doit s'assurer d'avoir des cellules vivantes, impératifs à la réalisation d'un caryotype.

Du prélèvement au résultat, on passe par:

- Le transport rapide, à température ambiante, sans fixation ni congélation, dans des solutions préservant le métabolisme cellulaire.

- La mise en culture dans des tubes de verre ou de plastique. Ces tubes contiendront des milieux de base, de composantes variables, le plus utilisé étant le milieu 199. Le milieu estensemencé et disposé horizontalement dans l'étuve à 37° pendant une durée variable selon le type de cellule, en moyenne 72 heures.
- La récolte des cellules en métaphase, le blocage de la division cellulaire par la colchicine et l'éclatement des cellules par choc hypotonique.
- La fixation par un mélange d'éthanol et d'acide acétique et l'étalement sur une lame.

#### **b- Le caryotype : identification**

Les chromosomes obtenus seront traités de façon à être identifiés. Plusieurs techniques, plus performantes les unes que les autres, et parfois complémentaires, sont utilisées.

- La coloration au Giemsa : c'est la technique la plus simple et la plus basique. Elle donne une coloration standard de tous les chromosomes du caryotype qui seront alors classés en fonction de la taille et de leur indice centromérique. (3)

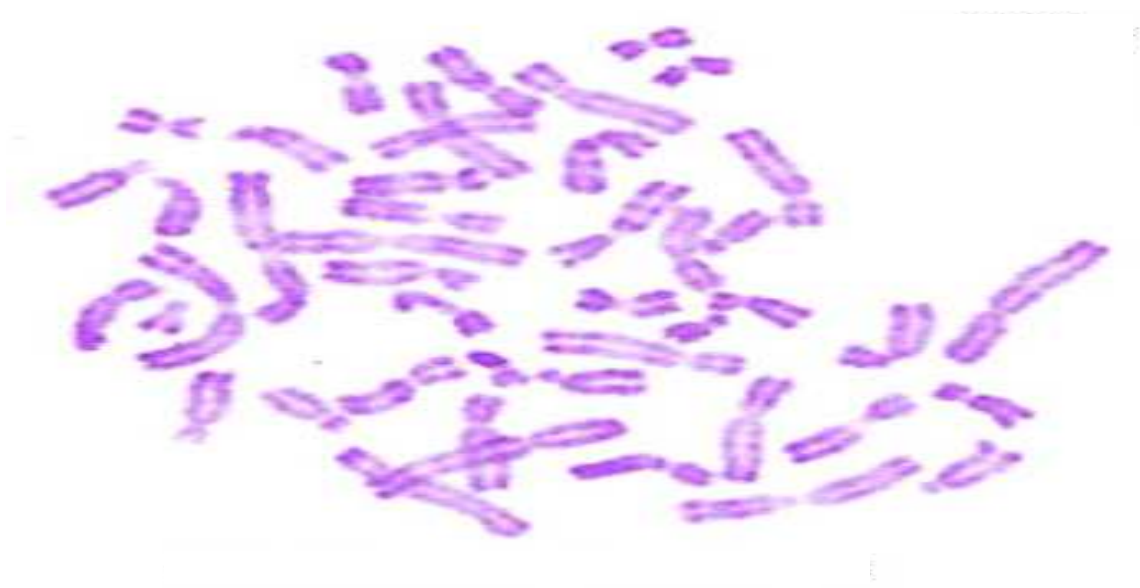


Figure 1 : Métaphase colorée au Giemsa

- Les techniques de marquage en bande standards ou *banding*: elles exploitent une propriété très précieuse des chromosomes, l'alternance de bandes transversales réalisant des motifs précis et reproductibles le long de leurs bras, spécifiques de chaque chromosome. Cette succession apparaît après dénaturation. Il y a : (4)
  - . Les bandes G : obtenues par digestion enzymatique (trypsine) suivie d'une coloration au Giemsa.

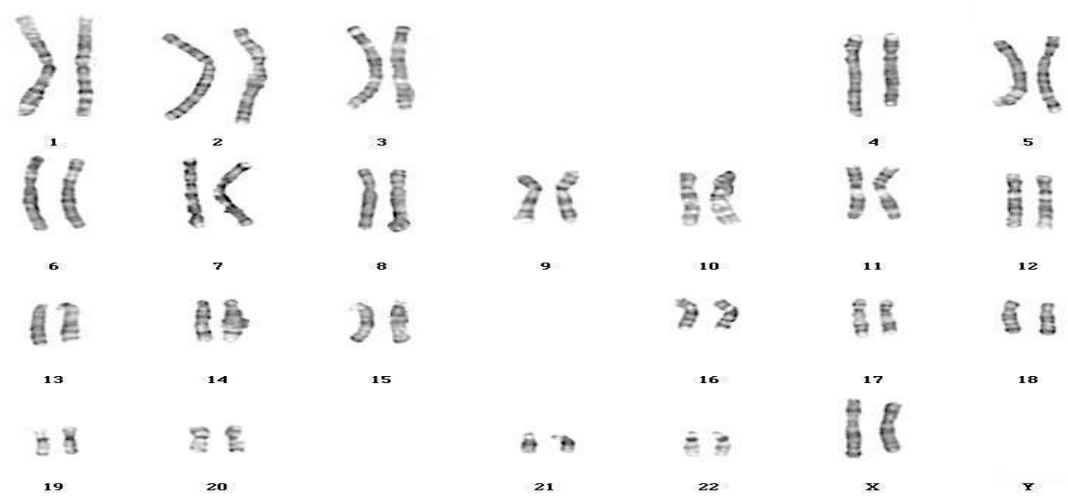


Figure 2 : Caryotype féminin normal en bandes G

- . Les bandes R : la dénaturation est thermique, suivie de la coloration au Giemsa. Ces deux dénaturations, G et R sont en contretypes et on obtient 300 à 500 bandes par lot haploïde de chromosome.

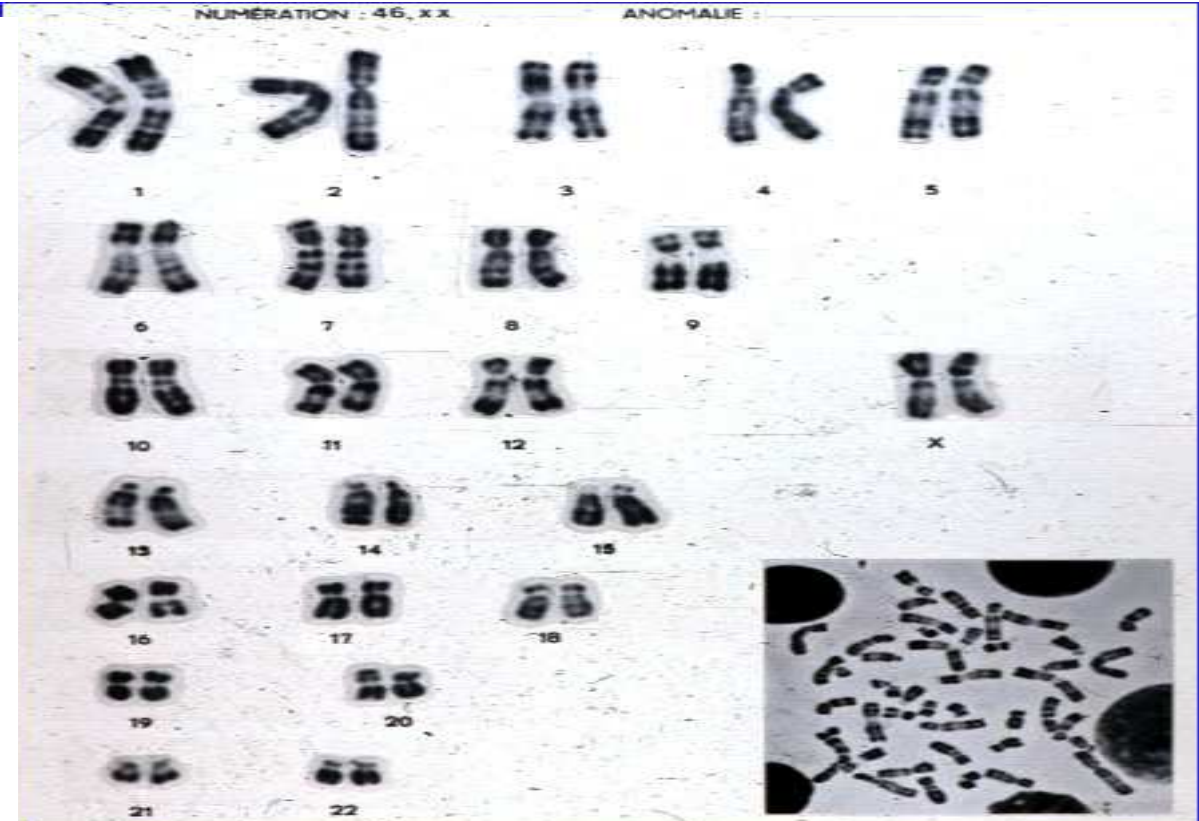


Figure 3 : Caryotype féminin normal en bande R

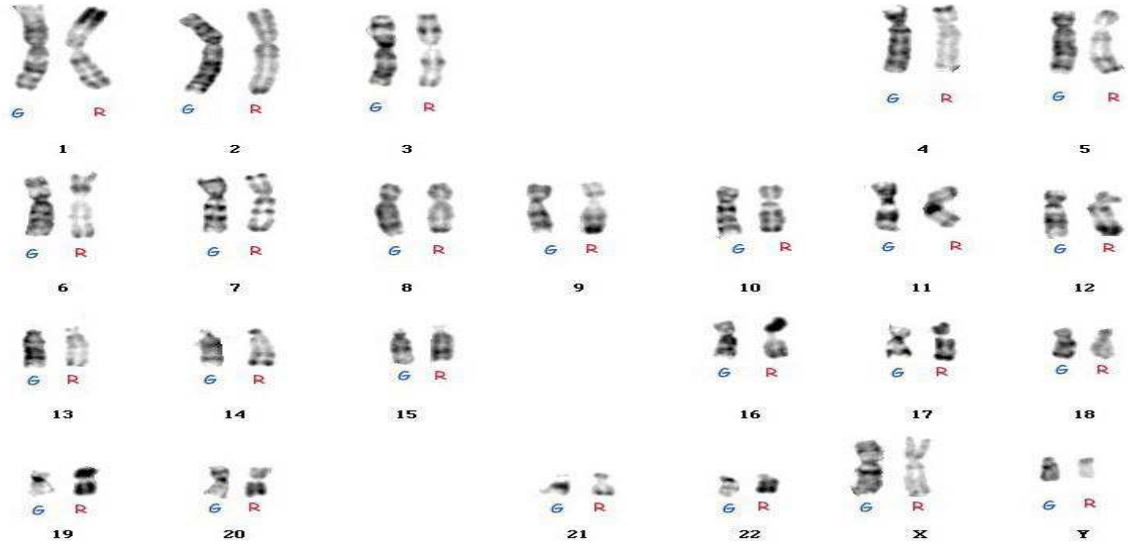


Figure 4 : Caryotype masculin normal composite en bandes G/R

- . Les bandes Q : obtenues à PH neutre puis coloration à la Quinacrine, sont superposables aux bandes G.



Figure 5 : Caryotype féminin normal en bande Q + observation en lumière UV

- . Les bandes C : sont spécifiques de l'hétérochromatine constitutive (régions centromériques et constriction secondaires).

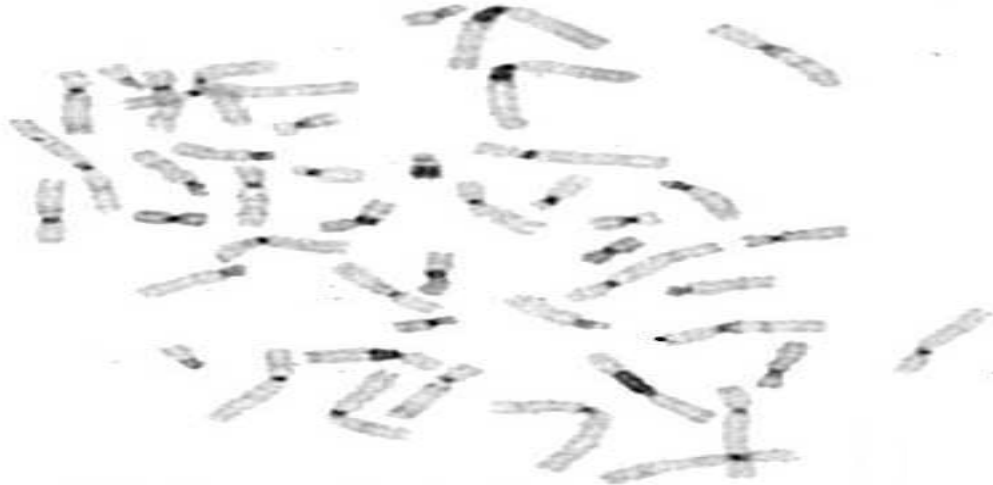


Figure 6 : Métaphase en bandes C

- . Les bandes T : spécifiques des régions télomériques des chromosomes.
- Les techniques de haute résolution : (5) les cellules y sont bloquées en prométaphase, où les chromosomes sont à un stade de condensation moindre par rapport à la métaphase. Ces techniques permettent de passer d'un système de 300-500 bandes à un système de près de 1000 bandes par lot haploïde et même 2000 lorsque le blocage s'effectue en prophase.  
Des remaniements chromosomiques plus fins y sont observés mais l'analyse est plus délicate, surtout lorsqu'elle n'est pas focalisée sur une région donnée d'un chromosome.

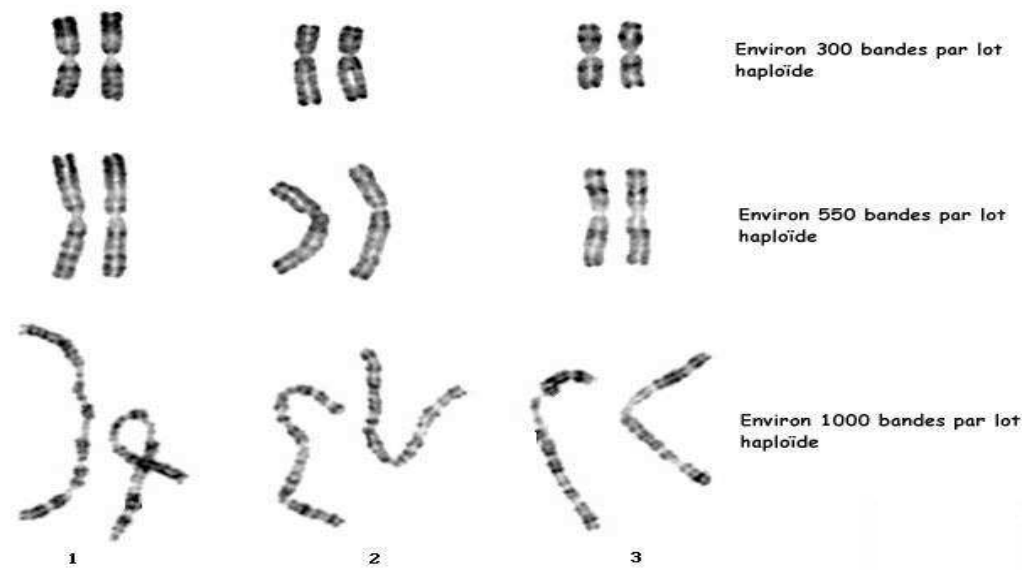


Figure 7 : Chromosomes métaphasiques à différentes résolutions

### c- Le caryotype : classification

Les chromosomes coloriés étaient photographiés au microscope optique. Un tirage sur papier est réalisé. Les images étaient découpées et classées selon la nomenclature internationale. Le résultat obtenu constitue le caryotype.

Actuellement, des images numériques sont obtenues via une caméra et l'analyse des chromosomes se fait sur écran, ce qui rend la photographie inutile puisque l'image est directement enregistrée depuis le microscope.

Les chromosomes sont classés en fonction de leur taille globale et de la position de leur centromère. La position du centromère (index centromérique) permet de déterminer les familles de chromosomes : (6)

- Les chromosomes métacentriques : de part et d'autre du centromère, les bras ont environ la même taille.  $p=q$
- Les chromosomes submétacentriques : un bras est franchement plus court (bras p) que celui situé de l'autre côté du centromère (bras q).  $q>p$
- Les chromosomes acrocentriques : le bras court (p) est pratiquement inexistant.  $p=0$

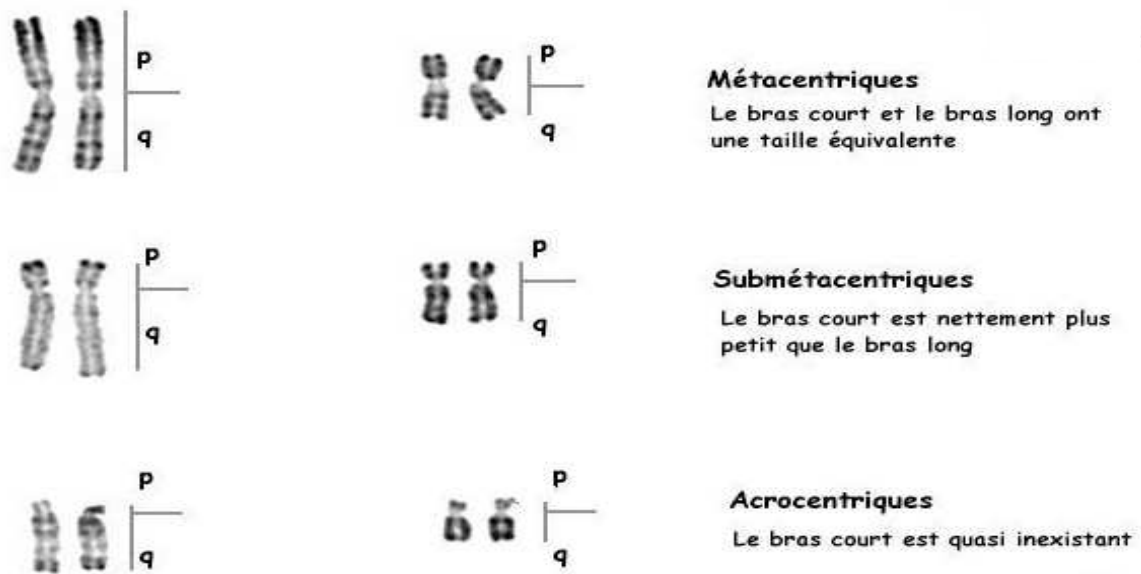


Figure 8 : Aspects morphologiques des chromosomes en fonctions de l'indice centromérique

En combinant la taille des chromosomes et leur index centromérique, on obtient sept familles au sein desquelles sont dispatchées les 22 paires d'autosomes et la paire de gonosomes qui constituent le génome humain:

- Groupe A : 1, 2 et 3.
- Groupe B : 4 et 5
- Groupe C : 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 et X.
- Groupe D : 13, 14 et 15.
- Groupe E : 16, 17 et 18.
- Groupe F : 19 et 20.
- Groupe E : 21, 22 et Y.

#### **d- Du caryotype au puces ADN**

Le caryotype en tant qu'analyse morphologique consomme beaucoup de temps et est peu automatisable. De plus, malgré les techniques de plus en plus pointues, certaines anomalies passent à travers les mailles.

C'est alors qu'interviennent les techniques de biologie moléculaire capables de dépasser ces limites. Ce sont :

- L'hybridation in situ en fluorescence (FISH), développée au début des années 1980. Elle détecte les séquences d'ADN sur les chromosomes grâce à des sondes fluorescentes. Ces sondes s'hybrident sur un ADN cible préalablement rendu simple hélice. Un microscope à fluorescence visualise alors la sonde hybridée à l'ADN cible. Il y a trois types de sondes : (7)
  - . Les sondes centromériques : se fixent sur des séquences consensus trouvées aux centromères. Elles jouent un rôle important notamment dans le dénombrement des chromosomes.
  - . Les sondes locus spécifiques : s'hybrident à des séquences uniques pour détecter les anomalies cryptiques. Elles identifient des régions très précises du chromosome.

- La peinture chromosomique : ensemble de sondes de petite taille couvrant l'ensemble du chromosome. Son intérêt réside dans les translocations complexes, les échanges de petite taille, la recherche de l'origine d'un fragment non identifié. Couplée à l'incorporation d'une combinaison de 5 fluorochromes spécifiques pour chaque chromosome, elle donne la SKY, le caryotype spectral, caryotype « en couleur ».

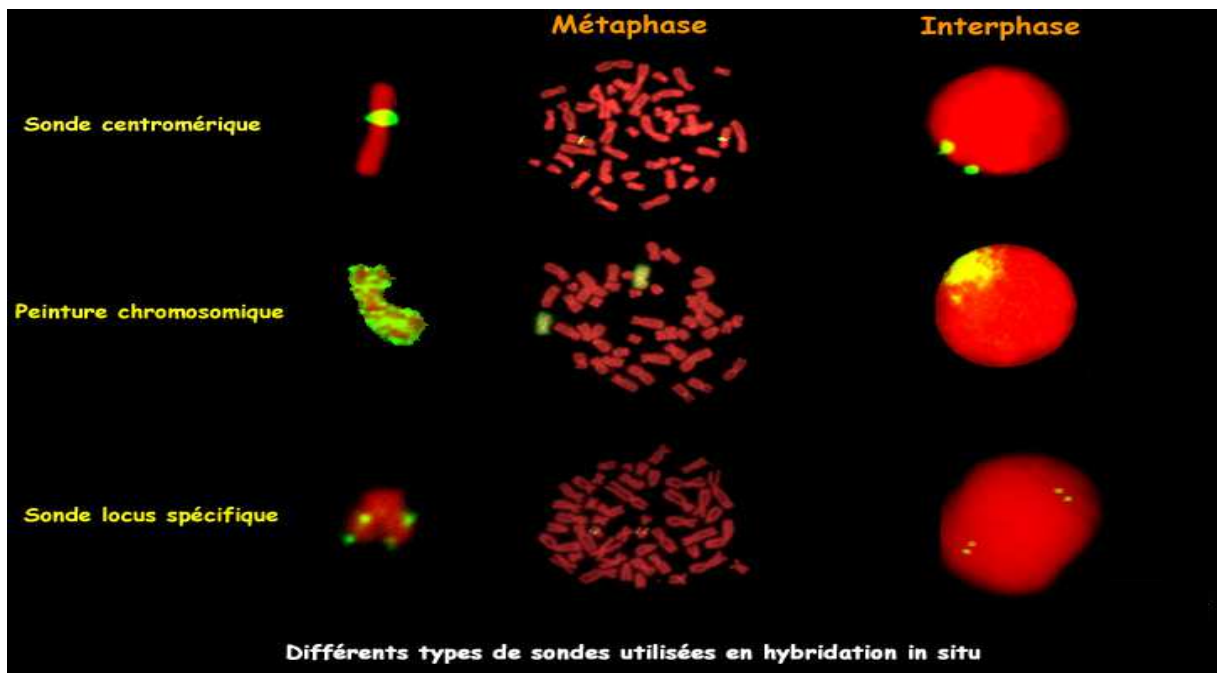


Figure 9 : Différents types de sondes utilisées en hybridation in situ

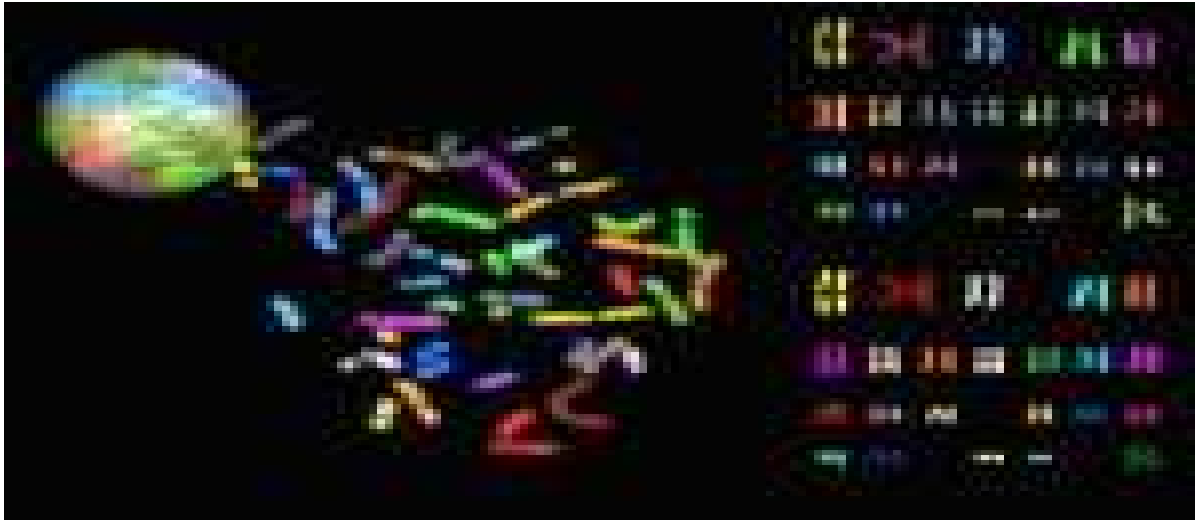


Figure 10 : Caryotype spectral d'une femme

- L'hybridation génomique comparative ou CGH consiste à hybrider un ADN témoin sur l'ADN à étudier. On effectue en fait une étude comparative du contenu global en ADN par rapport à celui d'un témoin normal.
- L'hybridation génomique comparative sur puce à ADN ou CGH Array : il s'agit du même principe que la CGH mais avec des fragments d'ADN séquencés appelés chromosomes artificiels de bactéries (BAC) dont la position sur le génome est connue avec précision. Les BAC sont fixés sur lames et les lames reçoivent le nom de puce. L'ADN à étudier est hybridé sur ces lames, l'acquisition et l'analyse sont réalisées au niveau de chaque dépôt d'ADN.

### III.INTERETS ET APPLICATIONS

La cytogénétique ainsi présentée a des intérêts variés. Du dépistage au suivi en passant par le pronostic ainsi que la prévention (avec le conseil génétique), elle occupe une place non négligeable dans la pathologie.

Elle s'appliquera dans le diagnostic positif pré et postnatal des maladies chromosomiques, dans le diagnostic étiologique de certaines hémopathies, de certains cancers. Elle permet une meilleure compréhension de la leucémogénèse et de la carcinogénèse, elle donne l'opportunité de thérapeutiques mieux ciblées. Elle s'invite dans l'enquête étiologique des infertilités. Elle permet d'assurer le conseil génétique pour les couples à risque et certaines de ces extensions interviennent même dans le traitement de certaines maladies génétiques (telle que la myopathie). (8)

Elle décèle les anomalies qui sont à la base de la pathologie pour laquelle l'étude est réalisée. Ces anomalies peuvent être équilibrées, c'est-à-dire n'entraînant pas de manifestation chez le porteur, ou non équilibrées et responsables d'anomalies cliniques. On aura: (9)

- les anomalies de nombre, autosomiques ou gonosomiques,
- les anomalies de structures :
  - . Concernant un chromosome : les délétions et microdélétions, les inversions para et péricentriques, les anneaux.
  - . Concernant plusieurs chromosomes : les insertions, les translocations réciproques et les translocations Robertsoniennes, équilibrées ou non.

La cytogénétique est indispensable au diagnostic positif de ces anomalies chromosomiques dont la Trisomie 21.

# Trisomie 21

---

## I. HISTORIQUE DE LA TRISOMIE 21

La différence entraîne des réactions bien éparées. Ainsi, la trisomie 21 passe par de multiples phases d'acceptation avant d'arriver au stade de maladie génétique avec ses modalités de prises en charge.

Les philosophes sont à peine tolérants avec ces personnes « déficientes mentales » que Platon recommande de cacher, et que Aristote condamne, puisqu'il ne veut voir élever que des enfants « normaux ». (10)

En 1866, le Dr John Langdon Haydn Down, fort de la suprématie de sa « race » décrit plusieurs « régressions » qui sont en fait, pour lui, des défauts de maturation de ces personnes. Il décrit en particulier des idiots congénitaux de type mongol. Le Mongolisme est né. La description qu'il en fait est nette et résulte d'une observation minutieuse de nombreux patients. Cependant cette description est sujette à controverse, vu qu'elle part du principe de la suprématie d'une race sur l'autre et sur une théorie de régression d'une autre.

Avant le Dr Down cependant, Edouard Séguin est l'un des pionniers de l'éducation dans la prise en charge des enfants présentant un déficit mental. Il est influencé par Jean Itard et l'un des premiers à décrire la physionomie particulière des enfants porteurs de trisomie 21 en 1946. Il est également à l'origine de plusieurs méthodes d'éveil et de prise en charge, n'admettant pas que « l'idiotie » soit une raison pour laisser ces enfants sans aucune éducation ni discipline. (11) (12)

Pendant la deuxième guerre mondiale, la quête d'une race aryenne pure va être à l'origine de massacres auxquelles les trisomiques 21 n'échappent pas.

En 1959, Jérôme Lejeune, Marthe Gauthier et Raymond Turpin mettent en évidence le chromosome surnuméraire responsable de cette déficience mentale. Lejeune la nomme Trisomie 21, venant du latin : trois chromosomes 21. Elle est la première anomalie

chromosomique mise en évidence. Cela va bien entendu favoriser des études approfondies et amener au dépistage ainsi qu'à sa réglementation.

De ce moment, le terme de mongolisme est laissé aux oubliettes au profit de Trisomie 21 en Français et de Down Syndrome dans la langue de Shakespeare.

En France, à partir de 1977, parallèlement à l'évolution du diagnostic anténatal, les textes de loi ont encadré le dépistage de la Trisomie 21. (13) Cela aura nécessairement retenti sur l'épidémiologie de la trisomie, certains auteurs estimant même que, au début des possibilités de diagnostic anténatal, il a contribué à une augmentation de la natalité, rassurés qu'étaient les couples du faible risque grâce au dépistage.

## **II. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE**

La trisomie 21 est la plus fréquente des aberrations chromosomiques numériques.

Sa fréquence globale est de l'ordre 1/700 naissances (soit 1,42/1000). Avec un sex-ratio qui donne une prévalence masculine de l'ordre de 3G/2F. (14)

Cette fréquence est constante sans véritable variation géographique, interethnique, saisonnière ou socio-économique.

Actuellement, avec l'élévation de l'âge moyen des femmes enceintes, la fréquence devrait avoir tendance à l'augmentation. Mais, dans les pays développés notamment, le dépistage prénatal permet de stabiliser cette fréquence, avec même une tendance à la baisse des cas de trisomie 21.

Au cours des dernières décennies, les origines de Trisomie 21 ont fait l'objet de nombreuses études.

Quelques facteurs de risques ont ainsi pu être suspectés :

### a. L'âge maternel

C'est le facteur universel, dont la démonstration a été faite. La relation entre l'âge maternel et la Trisomie 21 a été décrite par Penrose avant même que son origine ne soit élucidée. (15)

Il a été remarqué que la fréquence des nouveau-nés trisomiques 21 augmente de façon exponentielle avec l'âge maternel, surtout à partir de 35 ans ; l'âge paternel n'étant pas impliqué.

Cela serait lié à des anomalies de la méiose acquises avec l'âge, la diminution du pool ovocytaire, la réduction de la sélection des ovocytes aneuploïdes, le changement avec l'âge du microenvironnement folliculaire. (16) Cependant, jusqu'à présent, aucune certitude quant aux bases biologiques de cette recrudescence d'aneuploïdie avec l'âge n'est encore formellement identifiée.

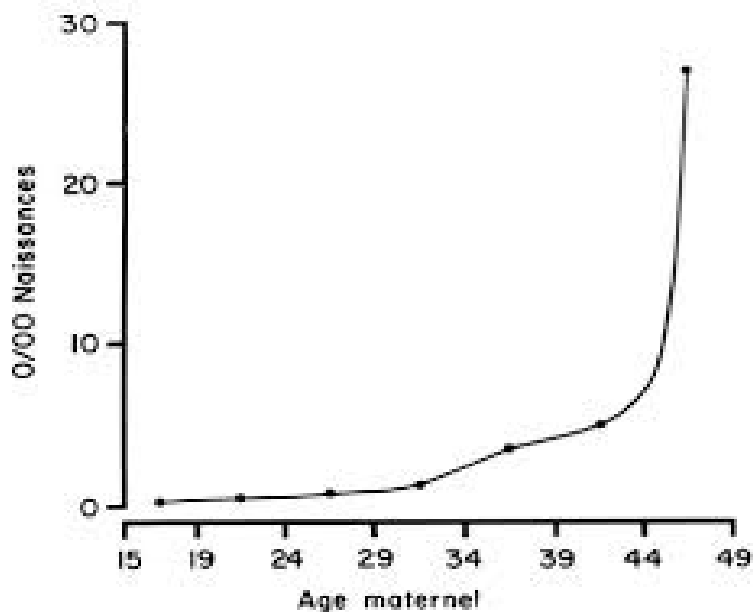


Figure 11 : Incidence de la trisomie 21 selon l'âge maternel

**b. Autres facteurs de risque**

Aucun de ces facteurs n'a été retenu de façon formelle comme étant un risque de trisomie 21. Mais certaines études ont menées vers une forte suspicion. Ce sont notamment :

- Les irradiations parentales : connues pour être pourvoyeuses d'anomalies congénitales ou génétiques. Mais elles n'ont cependant pas de spécificité par rapport à la Trisomie 21. (17)
- Les contraceptifs oraux : quelques études ont tenté de mettre en évidence un lien entre la survenue d'une trisomie 21 et la prise prolongée de contraceptifs oraux. (18)
- Certains polymorphismes génétiques ou chromosomiques. (19)

Néanmoins, aucune n'a été démontrée de manière convaincante. Même s'il y a des facteurs qui méritent une plus grande attention.

- C'est ainsi que Warbuton montre en 1985 que la fréquence de la trisomie 21 est plus élevée chez les femmes ayant eu un enfant trisomique avant l'âge de 30 ans. Il a été évoqué pour expliquer cela la présence de mosaïques cryptées ou de gènes de prédisposition. (20)
- On parle aussi d'anomalies dans le métabolisme de l'acide folique. (21) Des troubles enzymatiques dans la méthylation seraient alors à l'origine de la non-disjonction chromosomique au cours de la méiose et augmenteraient ainsi le risque de trisomie 21. Mais, les résultats d'autres études se basant sur cette théorie en y associant les mécanismes de formation d'un organisme trisomique 21 tendent à infirmer cette hypothèse. (22)

En dehors de ces facteurs de risque, il convient de citer les facteurs étiologiques démontrés que sont les translocations parentales impliquant le chromosome 21 et bien sûr la trisomie 21 présentée par l'un des parents.

### III. MECANISME DE FORMATION D'UN ORGANISME TRISOMIQUE 21

La formation d'un organisme humain demande plusieurs étapes. La fécondation au cours de laquelle deux gamètes avec  $n=23$  chromosomes fusionnent, forment un zygote. Ce zygote subit des divisions cellulaires et finira par arriver au stade de nouveau-né avec ses caractéristiques, en passant par plusieurs autres stades de maturation. Les caractéristiques de ce nouveau-né sont inscrites dans ses gènes, lesquels sont portés par les chromosomes. C'est dire à quel point la lettre génétique de cet individu est importante. La moindre anomalie peut être responsable de situations cliniques plus ou moins gérables. Ces anomalies surviennent à plusieurs niveaux.

#### a. Mécanisme de survenue

##### 1. Avant la fécondation

Le mécanisme qui préside à la formation des gamètes est la méiose. C'est un ensemble de deux divisions cellulaires précédées d'une seule répllication d'ADN : la méiose I et la méiose II (23). Elle aboutit à quatre cellules haploïdes, comportant chacune un nombre de chromosome  $n=23$  chez l'Homme.

Les erreurs qui aboutissent à une trisomie 21 surviennent pendant la méiose I ou la méiose II. On parle de non-disjonction chromosomique, ce qui correspond à un défaut de séparation lors de l'anaphase, I ou II, des chromosomes homologues ou des deux chromatides sœurs. Elles sont plus fréquentes au cours de la méiose I maternelle, et le seul facteur étiologique actuellement reconnu est l'âge maternel avancé. (24)

Pendant la méiose I, les deux chromosomes 21 homologues se retrouvent tout les deux dans une des cellules et l'autre cellule en sera dépourvue. Ainsi, la méiose II donnera quatre cellules dont deux comportant deux chromosomes 21 et deux autres ne comportant aucun chromosome 21. Les deux premiers gamètes au cours de la fécondation donneront, des organismes trisomiques 21, viables, tandis que les deux derniers donneront des zygotes monozygotes 21, voués à un avortement précoce. (25)

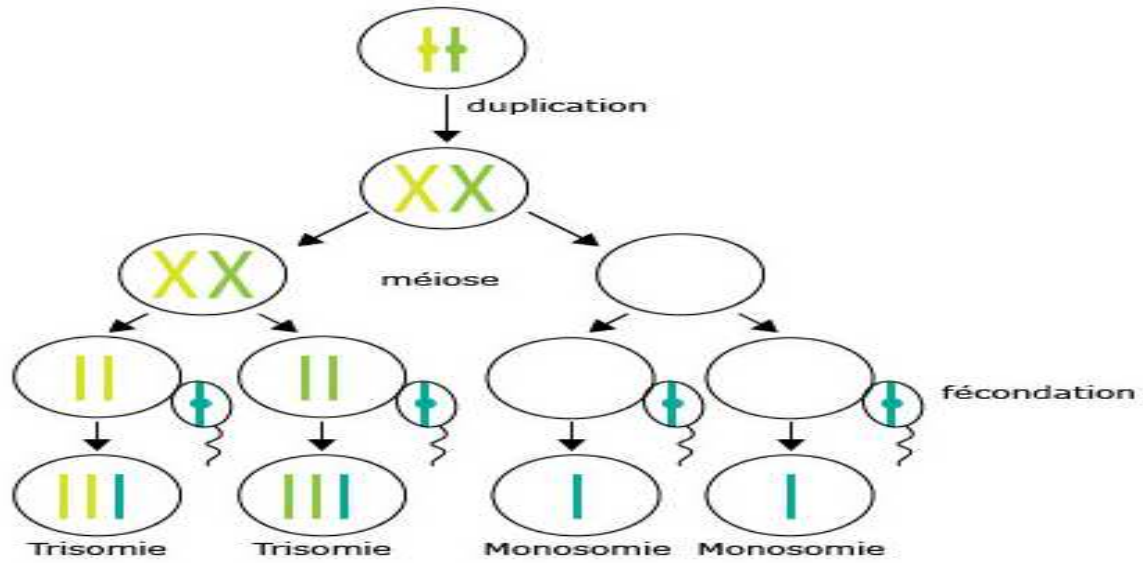


Figure 13 : Illustrant une erreur de méiose I, aboutissant à deux gamètes diploïdes et deux gamètes sans chromosome dont la fécondation donnera deux organismes trisomiques et deux organismes monosomiques.

Lorsque la méiose I se passe bien, les anomalies peuvent survenir pendant la méiose II. Pendant l'anaphase II, les deux chromatides 21 sœurs migrent toutes les deux vers la même cellule fille. On aboutit à deux gamètes normales, c'est-à-dire  $n=23$  chromosomes, un gamète avec un chromosome 21 surnuméraire,  $n=23$  chromosomes + 1 chromosome 21 et un gamète sans chromosome 21,  $n=22$  chromosomes. La fécondation des deux derniers gamètes donnera respectivement un zygote trisomique 21 et un zygote monozomique 21, non viable. (25)

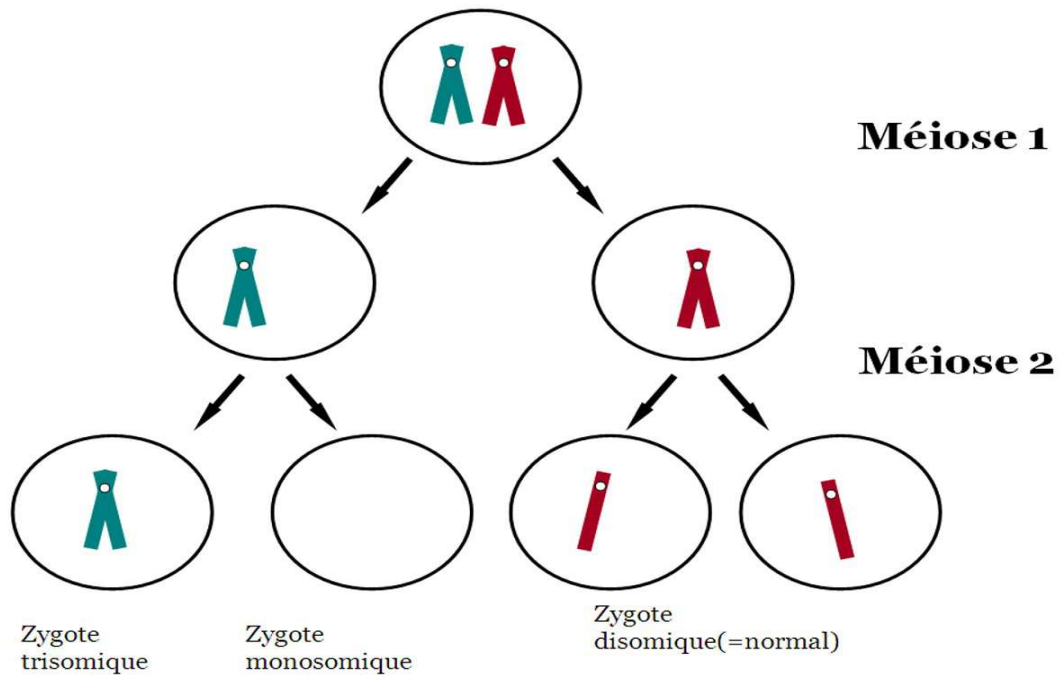


Figure 14 : Schéma illustrant une erreur de méiose II aboutissant à deux gamètes normaux dont la fécondation donnera un organisme trisomique, un organisme monosomique et deux organismes disomiques.

Bien que lors de la fécondation les gamètes soient triploïdes 21, l'erreur peut ne pas être liée à la méiose. Il s'agira alors d'une anomalie chromosomique parentale portant sur le chromosome 21, équilibrée ou non, libre et homogène ou en mosaïque. Certains des gamètes formés chez ce parent sont donc anormaux, leur fécondation donnera un organisme ayant une anomalie chromosomique, ici, trisomie 21. (25)

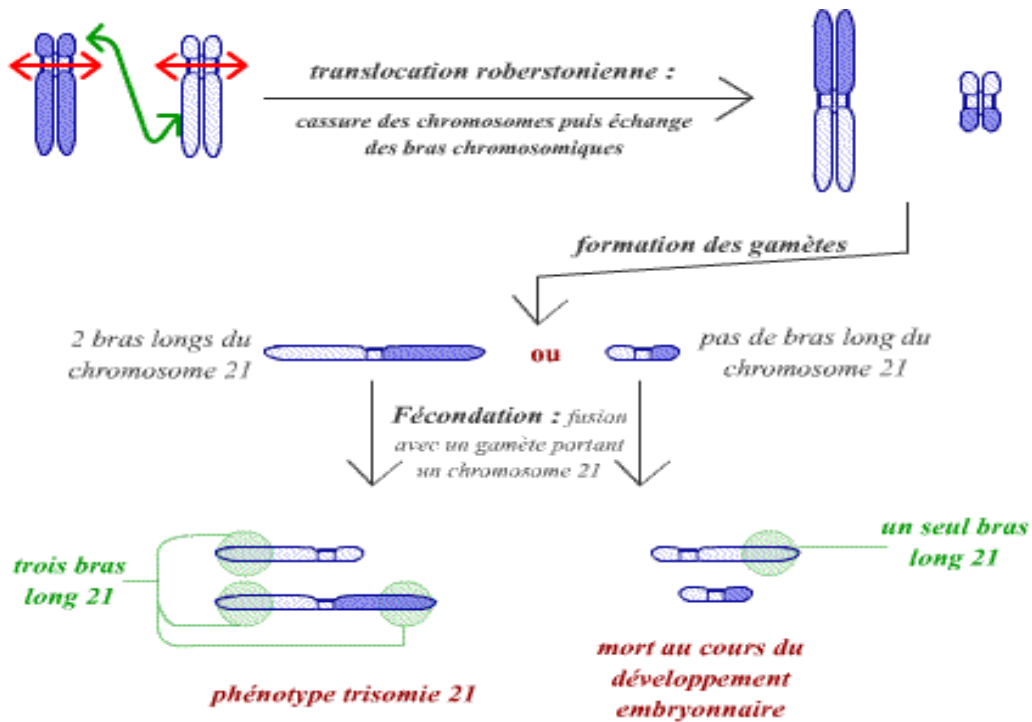


Figure 15 : illustrant une anomalie parentale équilibrée, responsable de gamètes triploïdes et haploïdes dont la fécondation donnera des zygotes trisomiques 21 et monosomiques 21, non viables.

En amont donc de la fécondation, les anomalies qui surviennent sont liées à la méiose le plus souvent, de novo, mais aussi aux anomalies présentes chez l'un des parents, héritées. La figure ci-dessous illustre ce propos :

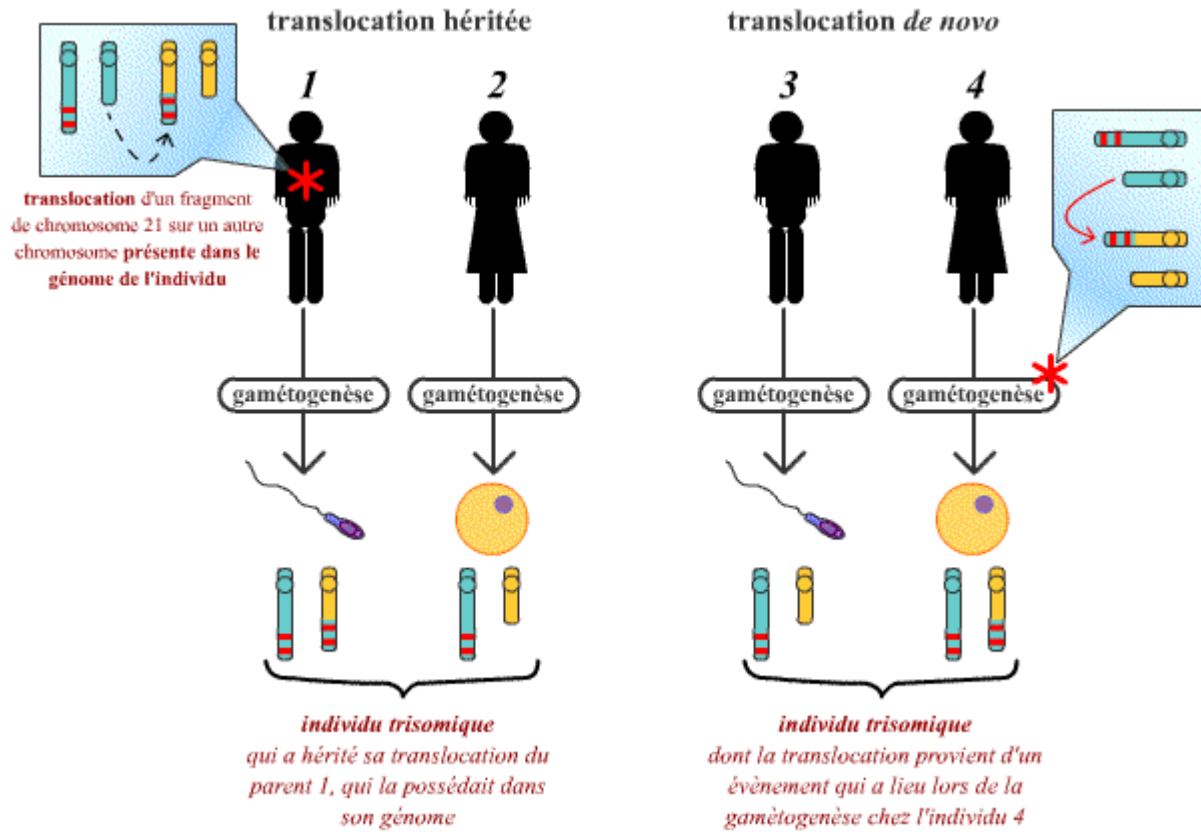


Figure 16 : schéma résumant les niveaux de survenue de l'anomalie conduisant à des gamètes triploïdes

## 2. Après la fécondation (26)

Après la fécondation, le phénomène de division qui prévaut est la mitose.

Elle permet une multiplication des cellules. De zygote on passe rapidement à morula puis blastocyste, embryon et fœtus selon des intervalles de temps plus ou moins longs. Au cours des différentes mitoses qui ont alors lieu, il peut se produire à un niveau quelconque, un défaut de migration de chromosomes 21 sœurs vers chacune des cellules filles. Il s'agit d'une non-disjonction mitotique postzygotique.

La conséquence en sera alors une descendance de ces cellules porteuses d'un côté de chromosomes 21 surnuméraires et de l'autre côté des cellules n'en portant pas. La monosomie 21 étant létale, les cellules ne portant pas de chromosome 21 disparaîtront, laissant proliférer des cellules trisomiques 21 et d'autres disomiques 21.

On assistera au développement d'un organisme dans lequel deux populations cellulaires de caryotypes différents évoluent : c'est une mosaïque caryotypique, dont la manifestation clinique dépendra des populations cellulaires touchées et de leur pourcentage.

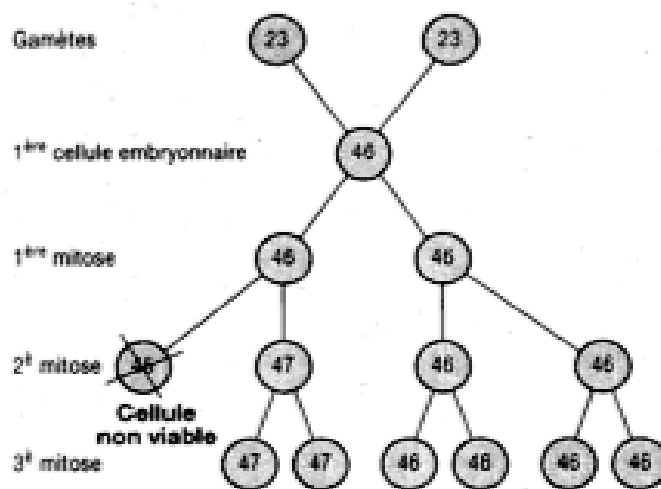


Figure 17 : Schéma résumant la formation d'une mosaïque trisomique

### b. Physiopathologie des anomalies cliniques (27)

La présence de trois chromosomes 21 est certaine dans la trisomie 21. Mais les mécanismes par lesquels apparaissent les manifestations propres à l'anomalie sont encore peu connus.

Le décodage du chromosome 21 a mis en évidence à ce jour 296 gènes. Théoriquement donc, les anomalies cliniques seraient le fait d'une surexpression génique par rapport à la

norme. C'est le dosage génique qui serait perturbé, et il l'est dans toutes les cellules de tous les organes de la même manière.

Cependant, il a été découvert parallèlement que toutes les protéines codées par ces 296 gènes ne sont pas en surexpression. De plus, des cas de trisomie 21 avec la présence d'un chromosome 21 incomplet ont été observés. C'est dans ce sens que l'on a abouti à la découverte d'une zone sur le chromosome 21, qui serait responsable par son fonctionnement du phénotype et des particularités cliniques du sujet trisomique 21. Il s'agit de la région critique du syndrome de Down, la DSCR (Down Syndrom Critical Region). (28)

Plusieurs gènes sont touchés dont quelques uns sont représentés par: la superoxydase dismutase-1 (SOD1), le précurseur de la protéine amyloid-bêta (APP), le récepteur alpha-interféron (IFNAR), la tyrosine Y-phosphorylation (DYRK1A), la phosphofruktokinase type hépatique (PFKL), associé a la fonction lymphocytaire. Plusieurs autres gènes sont également touchés.

Malgré ces éclaircies, le mystère de la trisomie 21 reste opaque. Une zone est certes découverte, ainsi que quelques gènes présentant des anomalies d'expression qui semblent être le nœud de la clinique, le sont-ils réellement ? La recherche continue.

#### **IV. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA TRISOMIE 21**

La Trisomie 21 associe, comme presque toutes les anomalies chromosomiques autosomiques, une dysmorphie faciale caractéristique, un retard psychomoteur de profondeur variable, des malformations et une de taille inférieure à la norme, au dessous de -2DS.

L'ensemble de ces signes est évocateur mais aucun n'est vraiment spécifique.

### a. Le syndrome dysmorphique (29)

Il est assez évocateur de l'anomalie. Rarement complet, il associe à des degrés divers des atteintes du crâne, du visage et des membres notamment.

- L'extrémité céphalique :
  - . La tête est petite, la nuque et le profil sont plats.
  - . Le faciès est arrondi, lunaire.
  - . Il y a un pseudohypertélorisme lié à la fente des paupières obliques, en haut et en dehors, plus marqué encore par la présence d'un épicanthus.
  - . Des taches de Brushfield, pathognomoniques, sont visibles sur les iris clairs.
  - . La racine du nez est aplatie, le nez lui-même est court, sans relief.
  - . Les oreilles sont mal ourlées, bas-implantées.
  - . Le palais est ogival, la bouche ouverte laissant voir une macroglossie, quelque fois même une langue plissée.
  - . Les dents, d'apparition tardive, sont de disposition irrégulière.
  - . Le cou est court et trapu avec un excès de peau.
- Les mains et les pieds :
  - . Les doigts sont courts et trapus
  - . Il existe une brachymésophalangie des deuxième et cinquième doigts, ainsi qu'une clinodactylie.
  - . Les dermatoglyphes sont particuliers : il existe habituellement un seul pli de flexion transversale. D'une manière générale, c'est plutôt une fréquence accrue des plis palmaires rares que l'on observe.
  - . Les pieds sont petits, trapus.
  - . La voûte plantaire est effondrée.
  - . Les orteils sont courts, les deux premiers séparés par un large sillon.
- L'abdomen est large, proéminent, avec souvent une hernie ombilicale voire un diastasis des muscles droits.

- La peau est sèche, sujette aux infections en péri-orificielle. Les chéilites et les folliculites ne sont pas rares
- Il y a également une hyperlaxité ligamentaire.



Figure 18 : A droite : Pli palmaire transverse, avec doigts boudinés, trapus

A gauche : main dite « normale », habituelle.



A



B

Figure 19 : A : Clinodactylie : déformation de l'annulaire qui regarde vers les autres doigts

B : Orteils plats, courts, espace inter orteil augmenté.

### **b. Le déficit mental**

On entend par déficience intellectuelle la capacité sensiblement réduite à comprendre une information nouvelle ou complexe, à apprendre et à appliquer de nouvelles compétences (trouble de l'intelligence). Il s'ensuit une aptitude diminuée à faire face à toute situation de manière indépendante (trouble du fonctionnement social), un phénomène qui commence avant l'âge adulte et exerce un effet durable sur le développement. (30)

La trisomie 21 est de loin la première cause de déficit mental d'origine génétique. (31) L'enfant trisomique 21 apprend toute sa vie durant. Son QI varie entre les deux extrêmes : de 20 à 80, il ne faut cependant pas oublier pour l'évaluer les particularités de cet enfant. En fait, son déficit est lié à sa lenteur dans l'apprentissage. Ce qui ne lui permet pas d'acquérir au même rythme que les enfants de son âge. Il aurait, pour un enfant trisomique de 10 ans, un âge mental correspondant à celui d'un enfant dit normal de 5 ans. (32)

Le QI des sujets trisomiques 21 finit par stagner avec l'âge. Cela est lié au fait que l'âge chronologique augmente proportionnellement plus vite que l'âge mental.

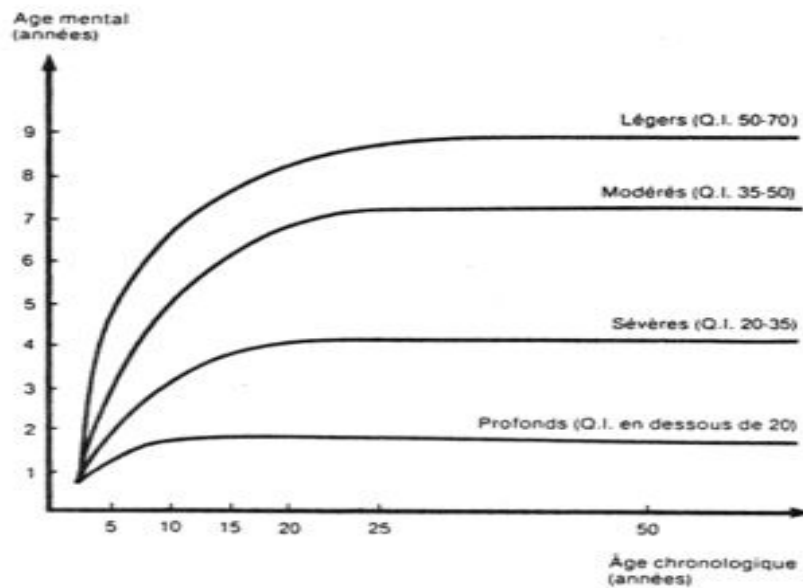


Figure 20 : Cette courbe décrit la cinétique d'évolution du QI chez le trisomique 21 : une croissance exponentielle qui ralentit puis stagne. On y voit aussi les catégories du déficit intellectuel du plus profond au plus léger.

Le déficit se fera déjà sentir dès le début du développement psychomoteur. Cependant, il sera variable en fonction des individus, vraiment tardif chez certains individus, plus précoce, en comparaison avec la moyenne trisomique, chez d'autres : (33)

- La tenue de la tête est tardive.
- Ainsi que la disparition des reflexes archaïques.
- L'acquisition de la position assise puis debout est aussi tardive.
- La marche, la course...

L'apprentissage du langage est également retardé portant sur la phonétique, le vocabulaire, la syntaxe... il est souvent aggravé par la concomitance de troubles auditifs non ou mal pris en charge, une absence de stimulation, notamment lorsque l'ambiance familiale est crispée par l'arrivée de cet enfant différent.

Le sujet trisomique 21 présente également des déficits au plan de la perception, de la mémoire à court comme à long terme, de l'attention...

Ce retard mental serait lié à l'altération du développement et du fonctionnement cérébral. A l'origine de cela, des troubles de la genèse et de la différenciation neuronale, des troubles de la myélinisation, un défaut d'expansion des dendrites et des synapses au sein du système nerveux central. (34)

Le profil psychologique est particulier. Sur le plan des interactions avec l'entourage, les trisomiques seraient caractérisés par des fréquences élevées de comportements d'interaction sociale. Ce qui en fait des personnes réputées douces, sensibles et affectives. Certains peuvent néanmoins présenter des comportements d'hyperactivité, d'auto ou d'hétéro agressivité voire des phobies. Les comportements autistiques peuvent aussi se voir. C'est une population fragile car avec sa sensibilité, elle perçoit de façon intense sa différence, les pertes de proches. Les dépressions sont donc fréquentes et peuvent être responsables de perte d'acquis éducatifs suite à des événements que le commun des mortels jugerait banals. Les prises de décision et l'acquisition d'une certaine autonomie sont à cultiver. (35)

Outre les difficultés à communiquer, qui se corrigeront plus ou moins bien, à des âges tardifs, sans bien sûr en faire des orateurs hors pair, le sujet trisomique aura des difficultés scolaires vu sa lenteur à la compréhension et à l'assimilation. Il aura des écueils à tous les niveaux de l'existence, d'autant que se surajoutent au retard mental, des pathologies organiques nombreuses et fréquentes.

### **c. Malformations et pathologies fréquentes**

La trisomie 21 se caractérise par une multitude de pathologies, malformatives, infectieuses, tumorales, dégénératives, auto-immunes variées sans qu'aucune ne soit spécifique. On peut croiser des sujets qui malheureusement semblent désignés pour être affligés de presque tout ce qui sera cité tandis que d'autres s'en tireront avec relativement moins de stigmates.

La prise en charge précoce et adaptée sur le plan médical conditionne leur qualité de vie et a beaucoup influé sur l'espérance de vie de cette tranche de la population. Nous avons :

### **1. Les malformations viscérales**

Elles sont fréquentes et nécessitent une prise en charge spécialisée et précoce. Elles peuvent être isolées ou s'associer chez le même patient.

- Sur le plan cardiaque, elles sont d'environ 40% et peuvent souvent engager le pronostic vital. Elles sont le plus souvent à type de communication gauche-droite et peuvent être compatibles avec la vie ou nécessiter une prise en charge médicale dans les premiers mois de la vie. Du plus fréquent au moins fréquent il s'agit de : (36)
  - . Canal atrio-ventriculaire
  - . Communication inter-ventriculaire.
  - . Persistance du canal artériel
  - . Tétralogie de Fallot beaucoup plus rarement.
- La sphère digestive est concernée dans 30% des cas. Nous y avons : (37)
  - . Les sténoses duodénales : très fréquentes par rapport à la population générale. D'ailleurs, 1/3 des sténoses duodénales surviennent chez des sujets trisomiques 21.
  - . Les atrésies de l'œsophage se voient aussi plus souvent.
  - . Les malformations anorectales à type d'imperforation anale.
  - . Le pancréas annulaire, les omphalocèles...
  - . La maladie de Hirschsprung est plus rare, mais une constipation importante peut se voir du fait de l'hypotonie.
- La sphère ophtalmologique et celle ORL peuvent aussi être touchées. On y retrouve : (38)
  - . Cataractes congénitales
  - . Astigmatisme, myopie, strabisme,

- . Glaucome congénital.
  - . Troubles de la dentition, concernant le nombre, la structure, l'éruption et la position.
  - . Etroitesse des narines, trachéomalacie...
- Les malformations ostéoarticulaires sont variées et tout aussi peu spécifiques que les autres. Il s'agit d'anomalies du bassin, de pieds bots, de scoliose, et de pieds plats pour l'essentiel, fréquents chez les enfants trisomiques 21.
  - On retrouvera quelques fois des ectopies testiculaires, des troubles dermatologiques...

## **2. Les complications infectieuses**

Les sujets trisomiques présentent une grande sensibilité aux infections ORL, respiratoires basses mais surtout hautes, cutanées.

Ces infections se caractérisent le plus souvent par une fréquence plus élevée, une sévérité plus importante et une durée d'évolution plus longue par rapport à la population générale. (39)

Ceci est en rapport avec des facteurs d'une part physiques et d'autre part immunologiques.

Ainsi, les petites narines, la présence souvent d'une trachéomalacie, l'hypotonie responsable d'un reflux gastro-œsophagien sont autant de facteurs mécaniques qui interviennent souvent.

Sur le plan buccodentaire, la mauvaise dentition et le déficit neuromoteur qui rend le brossage inefficace, favorisent la prolifération bactérienne. Les infections sont donc légions. Lorsque ces infections s'associent à une anomalie cardiaque, il se pose la problématique de l'endocardite infectieuse.

Sur le plan de l'immunité, une lymphopénie B et T, de modérée à importante, prédominant surtout sur les lymphocytes naïfs, une réduction spécifique de certains anticorps, rendent compte de la fragilité de cette population.

### **3. Les complications neurologiques (40)**

Le système nerveux central est atteint dans la trisomie 21, soit directement, soit indirectement.

Les anomalies de structure corticale, la diminution de la densité corticale, la persistance de synapses primitives ou les altérations de la perméabilité membranaire agissent directement sur les troubles neurologiques. Ils sont responsables de la fréquence plus élevée des épilepsies, avec prédominance des crises partielles et du syndrome de West. Au cours de l'évolution, la maladie d'Alzheimer sera également de la partie.

De même, les atteintes cardiaques avec leur lot d'hypoxie cérébrale, les infections du système nerveux central avec leurs séquelles, et plus rarement les infarctus cérébrospinaux par luxation atloïdo-axoïdienne (elle-même liée à l'hyperlaxité ligamentaire) contribuent à des manifestations qui sont plus fréquentes en cas de trisomie 21.

### **4. Les complications tumorales et hématologiques**

Les patients atteints de trisomie 21, présentent un profil tumoral particulier par rapport à la population générale avec une prédominance de leucémies en bas âge et un risque faible de cancer solide chez l'adulte.

Les enfants trisomiques 21 présentent en effet un risque 50 fois plus élevé de développer une leucémie par rapport aux enfants de même âge de la population générale et la grande majorité développe un trouble myélodysplasique caractéristique appelé trouble myéloprolifératif transitoire. (41)

Malgré la faible incidence des tumeurs solides, certaines sont encore plus rares comme le cancer du sein, le néphroblastome, le neuroblastome et le médulloblastome, tandis que d'autres restent plus fréquentes comme le rétinoblastome, les lymphomes et les tumeurs germinales gonadiques et extragonadiques. (42)

Cela pourrait être lié à la présence sur le chromosome 21, de gènes intervenant dans la répression et la progression tumorale, dans l'angiogenèse ainsi que l'apoptose cellulaire.

### ***5. Les complications dégénératives et auto-immunes (43)***

Le vieillissement prématuré est le lot des trisomiques 21. Il s'accompagne souvent de pathologies qui accompagnent tout vieillissement.

On retrouve notamment des démences précoces. Le processus neurodégénératif serait similaire à celui observé dans la maladie d'Alzheimer et la nature progressive de la dégénérescence neurologique suggère un processus âge dépendant.

Des lésions cérébrales chez les patients trisomiques 21 comparables à celles rencontrées dans la maladie d'Alzheimer apparaissent précocement vers l'âge de 20 ans avec une accumulation de la protéine amyloïde  $\beta$  au niveau des plaques séniles.

Dans cette tranche de la population, les pathologies auto-immunes également sont fréquentes. On rencontrera fréquemment la maladie cœliaque, les thyroïdites auto-immunes, le diabète de type 1.

## **V. DEPISTAGE ANTENATAL DE LA TRISOMIE 21**

Dans les pays développés, tous les moyens sont mis en œuvre pour le bien être sanitaire des populations. C'est dans ce cadre que s'inscrit le dépistage anténatal en général, celui de la trisomie 21 en particulier. En France, au Royaume Uni, aux Etats-Unis, au Canada, pour ne citer que ceux-là, une législation est même mise en place pour s'assurer de l'application correcte des méthodes de dépistage. Tout praticien est dans l'obligation de proposer ce

dépistage à chacune de ses patientes, afin de déterminer le groupe le plus à risque à l'attention duquel le diagnostic anténatal sera proposé, car celui-ci n'est pas exempt de tout risque.

C'est ainsi que sont combinés des ensembles de signes, morphologiques et biologiques, pour aboutir à des stratégies qui optimisent les résultats tout en amoindrissant les risques.

a. Morphologie anténatale : l'échographie obstétricale

L'échographie lors de la grossesse est un examen anodin mais très performant. Elle est cependant opérateur-dépendante et à ce titre nécessite des opérateurs ayant reçu une formation théorique et pratique allant dans le sens du dépistage. L'arrivée d'appareils de plus en plus pointus rend cet examen incontournable à toutes les étapes prénatales.

Du premier au dernier trimestre, l'échographie anténatale tient une place prépondérante dans le dépistage des signes de trisomie 21.

**1. La clarté nucale**

Il s'agit de l'espace liquidien normal entre la peau et les tissus mous recouvrant la nuque fœtale lors du premier trimestre de grossesse. L'épaisseur de cette clarté est augmentée chez 75% des fœtus porteurs de trisomie 21, mais aussi dans le cas d'autres aneuploïdies, de cardiopathies congénitales, ce qui explique l'importance de sa place dans le dépistage anténatal. (44)

La mesure se fait entre 11SA et 13SA + 6 jours, lorsque la longueur crânio-caudale du fœtus est comprise entre 45 et 84mm. Elle peut se faire par voie abdominale ou endovaginale.

La qualité de la technique est évaluée par le score de Herman. Il associe une position en sagittal stricte du fœtus, la bonne disposition des calipers sur l'image, la bonne visibilité de la peau de la nuque. La nuque doit en position neutre car l'hyperextension ou l'hyperflexion du cou entraînent des valeurs majorées ou minorées, avec la membrane amniotique distincte,

sur une image fœtale occupant au moins 80% de l'écran. Un Doppler du cordon doit être effectué afin de s'assurer que celui-ci n'est pas autour du cou. Trois mesures sont recommandées, et seule la plus grande valeur sera prise en compte. (45)



Figure 21 : Echographie obstétricale du 1<sup>er</sup> trimestre montrant une mesure de la clarté nucale.

On obtiendra des valeurs qui seront corrélées à la longueur crânio-caudale et à l'âge gestationnel. La normale doit être inférieure à 95<sup>e</sup> percentile sur les courbes de références.

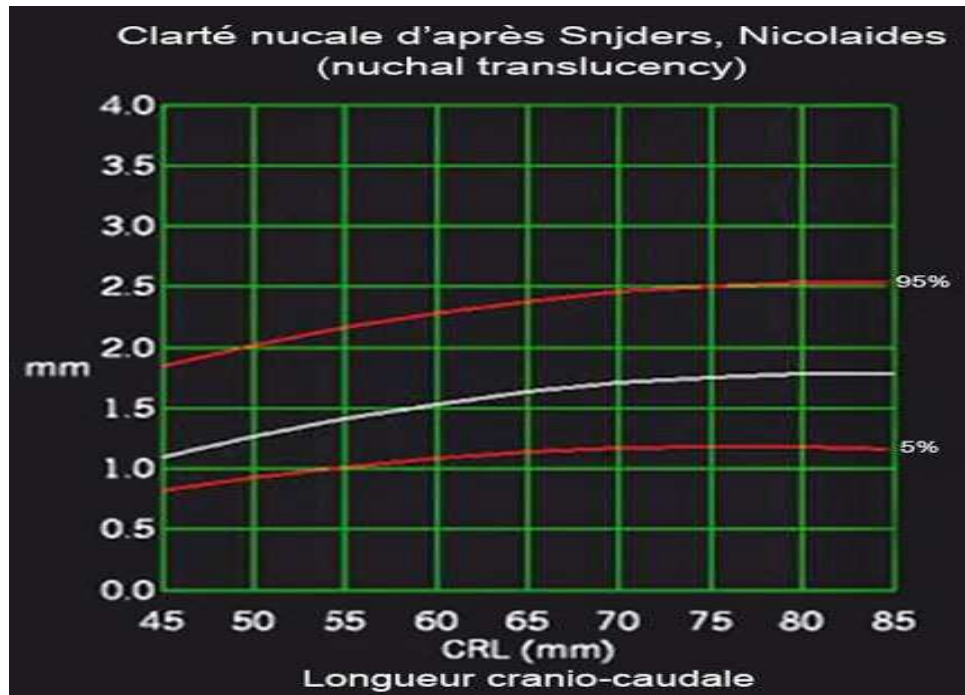


Figure 22 : Courbe de la clarté nucale en fonction de la longueur crânio-caudale en millimètres et en percentile : au-delà de 95%, les risques d'anomalies chromosomiques sont élevés.

En plus de la clarté nucale, d'autres signes échographiques peuvent aider à la suspicion de trisomie 21.

## 2. Les autres signes

Ce sont des signes recherchés au cours du deuxième trimestre de grossesse, lors de l'échographie morphologique. Ils sont encore moins significatifs que la clarté nucale mais leur association est fortement évocatrice, surtout lorsque l'âge maternel est avancé. Il s'agit de :

- Signes majeurs, malformatifs. Avant la vulgarisation de l'évaluation de la clarté nucale et du dépistage combiné, ils constituaient à eux seuls un motif pour la réalisation d'un caryotype : (46)

- . Les cardiopathies malformatives avec le canal atrio-ventriculaire en premier rang.
- . L'atrésie duodénale par l'image de la double bulle est suffisamment fréquente en population trisomique 21 pour nécessiter un bilan plus complet.
- Signes mineurs : il ne s'agit pas de malformations. Ce sont plutôt des signes que l'on rencontre plus souvent chez les trisomiques. Au moins un signe mineur est retrouvé chez 50 à 70% des fœtus trisomiques. De façon non exhaustive, on retrouvera : (47), (48)
  - . L'hyperéchogénicité intestinale : la masse intestinale est hétérogène et mal limitée dans 5% des cas de trisomie 21 en échographie du 2<sup>e</sup> trimestre.
  - . La pyelectasie liée à l'hypotonie pyelocalicielle : sa sensibilité est faible lorsqu'elle est isolée, mais associée à un ou plusieurs autres signes mineurs, la prévalence de trisomie 21 augmente sensiblement.
  - . La dysmorphie faciale : elle est assez difficile à mettre en évidence. Néanmoins, l'aplasie et l'hypoplasie des os propres du nez sont fréquemment retrouvées.
  - . Les anomalies morphologiques du squelette sont de recherche échographique et d'interprétation délicate. Le fémur de longueur inférieure à la normale, le signe de la sandale et la brachymésophalangie représentent l'essentiel.
  - . Les anomalies cardiaques à types de spots hyperéchogènes intracardiaques sont intéressantes lorsqu'elles sont nombreuses.

D'autres signes non spécifiques tels que l'hydramnios et le retard de croissance intra-utérin sont pratiquement constants.

Ces signes revêtent une importance capitale pour les grossesses qui sont passées à travers les mailles du dépistage intégré du premier trimestre qui met à profit les marqueurs biologiques sanguins.

## **b. Les marqueurs biologiques : marqueurs sériques maternels**

L'unité fœtoplacentaire est responsable de la sécrétion de plusieurs hormones détectables dans le sang maternel lors de la grossesse. En cas de trisomie 21, cette sécrétion est perturbée et ces substances en quantité anormales circulent dans le sang maternel. L'étude de ces substances a connue de très grands progrès : ils constituent les marqueurs sériques de la trisomie 21. Ils sont dosés à différentes périodes de la grossesse et sont intégrés dans une stratégie de dépistage anténatal, la valeur de chaque paramètre biochimique est exprimée en multiple de la médiane ou MoM (par comparaison avec les médianes établies sur une population de référence pour chaque âge gestationnel).

### **1. Alfafoetoprotéine (AFP) (49)**

L'Alphafœtoprotéine est une glycoprotéine synthétisée d'abord par le sac vitellin puis par le foie fœtal. Son lien avec la trisomie 21 a été découvert par hasard, en 1984, lors d'études concernant les variations du taux aux cours des défauts de fermeture du tube neural.

Au cours d'une grossesse normale, l'AFP augmente régulièrement jusqu'à 30 SA, avant de décroître progressivement. Son rôle est encore peu connu, on suppose qu'elle participe au maintien immunologique de la grossesse. Les valeurs varient dans différentes situations physiologiques ou pathologiques telles que le poids maternel, les grossesses multiples, la présence de malformations fœtales ou lors de gestes invasifs. Des pathologies maternelles, tumorales surtout, peuvent aussi rendre compte d'anomalies du taux.

En cas de trisomie 21, l'AFP présente des taux inférieurs à la normale, d'environ 30%, ce qui correspond à 0.70MoM. Le dosage se fait après 14SA, début du deuxième trimestre. Tout âge confondu, le dosage de l'AFP seule ne permet de détecter que 7% des trisomies 21, soit moins que l'âge maternel. Son dosage doit donc être associé à d'autres paramètres du dépistage.

## **2. Human Chorionic Gonadotrophin et Beta Human Chorionic Gonadotrophin (HCG et B-HCG) (50)**

En 1987, Bogart montre que le taux de HCG est plus élevé lors de grossesses trisomiques par rapport à la normale. Cette glycoprotéine sécrétée par le tissu trophoblastique augmente fortement jusqu'à 10SA puis diminue jusqu'à 20SA lors de la grossesse pour se stabiliser avant de s'effondrer au terme de la grossesse. Elle est indispensable au maintien de la grossesse, à la différenciation sexuelle de l'embryon entre autres. L'HCG est formée de deux sous-unités Alpha et Beta.

La sous-unité Beta, la B-HCG, est plus significativement élevée lors de trisomies 21. C'est la fraction libre et elle est celle utilisée dans le dépistage. Les valeurs significatives sont celles supérieures à 2.5MoM, ce dosage est utilisé pendant le premier trimestre et peut aussi l'être lors du dépistage du deuxième trimestre.

## **3. Œstriol non conjuguée (uE3) (51)**

C'est un stéroïde strictement d'origine fœtoplacentaire, provenant de la DHEA des surrénales fœtales.

Son dosage dans le cadre du dépistage se fait à 14SA, au deuxième trimestre, car il y a une augmentation régulière dans le sang maternel à partir de 14SA. Un taux inférieur à 0,7 MoM est évocateur de trisomie 21 surtout s'il est combiné à d'autres anomalies sériques. Néanmoins, vu la complexité des voies de synthèse, une anomalie isolée doit faire rechercher d'autres pathologies fœtales.

## **4. Protéine Plasmatique Placentaire A (PAPP-A) (52)**

Glycoprotéine macromoléculaire synthétisée par le trophoblaste. Elle augmente régulièrement au cours des deux premiers trimestres de la grossesse. Ce marqueur est utilisé pour le dépistage de la T21 au 1er trimestre de grossesse en association avec la fraction libre de l'HCG.

En cas de T21, la PAPP-A est anormalement diminuée par rapport aux grossesses témoins. (52)

### **5. Les autres marqueurs**

Ils sont au stade d'étude, n'étant pas encore intégrés dans le calcul du risque. Ils restent cependant des marqueurs prometteurs. Ce sont : (53)

- L'Inhibine A : neuropeptide dont la cinétique va en augmentant de 11 à 14SA et qui est augmenté en cas de trisomie 21. Son dosage est délicat.
- La Pregnancy Spécific B1 Glycoprotein (SP1) : glycoprotéine dont le taux est diminué lors de la trisomie 21.
- L'A Desintegrin and Metalloprotease 12 (ADAM 12) : glycoprotéine sécrétée uniquement durant la grossesse, dont les taux diminuent au premier trimestre de grossesses trisomiques 21.

#### **c. Stratégies de dépistage (54), (55)**

Vu la variété des signes échographiques et celle des marqueurs sériques maternels, il a fallu intégrer certaines données et hiérarchiser la démarche de dépistage. Le dépistage de la trisomie 21 est actuellement généralisé, alors qu'il était réservé aux patientes âgées de plus de 38 ans et le dépistage combine désormais les marqueurs sériques et les données morphologiques.

Ce dépistage n'est pas obligatoire, mais tout praticien doit le proposer aux parturientes qu'il reçoit. L'échographie sera faite par des praticiens certifiés et les dosages par un nombre réduit de laboratoires. Il dégage des populations dont le risque de trisomie 21 est supérieur à 1/250, auxquelles il sera proposé un test diagnostic.

La cinétique des différents marqueurs sériques varie selon que l'on est au premier ou au deuxième trimestre de grossesse. Cela explique sans doute pourquoi le dépistage peut se situer au premier ou au deuxième trimestre de grossesse.

### **1. Dépistage du premier trimestre**

Au cours du premier trimestre, la B-HCG et la PAPP-A sont les marqueurs utilisés. Ils sont combinés, lors du calcul du risque à la mesure de la clarté nucale corrélée à la longueur crânio-caudale et à l'âge maternel. Les dosages sériques et l'échographie se font entre 11SA + 0jours et 13SA + 6jours.

Avec cette méthode, les taux de détection, varient entre 73% et 100%, avec un taux de faux positif de 2.1% à 7.8% environ pour un seuil de détection de 1/250.

### **2. Dépistage du deuxième trimestre**

Lorsque, pour des raisons quelconques, les dosages des marqueurs sériques n'ont pu être réalisés au premier trimestre, le dépistage portera sur la mesure de la clarté nucale associée à celle des marqueurs significatifs au deuxième trimestre.

Les prélèvements sanguins se feront entre 14SA et 17SA + 6jours. La B-HCG sera toujours de mise. Elle sera associée soit à l'AFP soit à l'uE3, double test, ou aux deux marqueurs, triple test.

Les taux de détection, varient dans ce cas de 79.8% à 80.6%, pour des faux positifs de 5 à 5.3%.

En sus des deux cas de figures vus, il y a la possibilité d'effectuer le dépistage de la Trisomie 21 lorsque la patiente est vue à 14 SA révolues. En effet, à cette date, les marqueurs sériques du premier trimestre ne sont plus valables et la mesure de la clarté nucale n'a plus de valeur.

Il sera proposé à ces patientes un dosage des marqueurs sériques uniquement.

### **3. Dépistage séquentiel intégré**

Il s'agit ici d'associer les dosages du premier et du deuxième trimestre afin d'optimiser les résultats et minimiser au maximum les gestes invasifs nécessaires au diagnostic positif.

Les résultats de différentes études donnent des taux de détection de 94% à 95% pour des faux positifs de 5%.

La mesure de ces différents paramètres ne permet pas en fait de poser le diagnostic de Trisomie 21. Elle dégage plutôt un groupe de patientes pour lesquelles le risque d'avoir un enfant trisomique est élevé. C'est à ce niveau qu'intervient le calcul du risque.

#### **4. Calcul et interprétation du risque**

Le risque de trisomie 21 en fonction de l'âge maternel est connu. Selon le taux de chacun des marqueurs sériques, il est également connu, ainsi qu'en fonction de la clarté nucale.

Pris individuellement, chacune des données aura une valeur prédictive positive qui sera fonction de sa sensibilité et de sa spécificité, mais associées, elles seront encore plus performantes.

Bien entendu, il faudra effectuer les calculs en tenant compte de situations cliniques qui peuvent fausser l'association, telles que le poids maternel, le tabagisme actif, la gémellité. De plus, l'antécédent de trisomie 21 libre au cours d'une grossesse entraînant un risque de récurrence de 0.34, il est directement proposé une amniocentèse aux patientes concernées.

Le calcul du risque de trisomie 21 implique la définition d'un seuil auquel un test diagnostique est posé. Ce seuil est de 1/250 pour la plupart des études.

Le calcul se fera grâce à des logiciels informatiques qui intégreront certaines données :

- L'âge maternel
- La clarté nucale en fonction de la longueur crânio-caudale
- Les valeurs des marqueurs sériques au premier et deuxième trimestre de grossesse.

A ces données, certains logiciels intègrent le poids maternel.

Plusieurs utilitaires de calcul sont sur le marché, utilisés par les professionnels ou simplement à la disposition de toute personne voulant calculer son risque sur internet :

- Le Casl-T21 : intègre l'âge maternel, la clarté nucale corrélée a la longueur crânio-caudale, le triple test sérique.

<b>Résultats</b>	
<b>Risque à 37 ans</b>	<b>1/239</b>
<b>T3Test(Age+Sérum)</b>	<b>1/368</b>
<b>LCC</b>	<b>47 mm</b>
- Age gestationnel	11.0 sa
- Nuque Idéale	1.28 m...
<b>Mesure de la nuque</b>	<b>1.9 mm</b>
- Rapport de Vrais.	<b>0.3802</b>
<b>Risque Age+Nuque</b>	<b>1/628</b>
<b>Risque Triplo+Nuque</b>	<b>1/968</b>

Figure 23 : Pour un âge maternel de 37 ans, une clarté nucale à 1.9 (LCC de 47mm), le risque calculé de T21 est de 1/628.

Pour une clarté nucale à 1.9 (LCC de 47mm) et les résultats du test sériques, le risque calculé de T21 est de 1/628

- Le logiciel risque intégré T21 de Brideron: calcule le risque lié à l'âge maternel, aux marqueurs sériques, à l'épaisseur de la nuque, le risque intégré :

Risque Intégré de Trisomie 21 (Brideron)

Date de naissance (JJ/MM/AA)	04/12/1956	Age maternel	47 ans 11 m	Résultats	à 15-18 SA	à Terme
Antécédents de T21	<input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui	Terme de l'échographie	12 SA 0 j	Age Mat.Seul	7	10
Date Echographie (JJ/MM/AA)	08/11/2004	Risque relatif de T21	1.429	Nuque Seule	11	15
LCC (45 à 84 mm)	56 mm	Médiane de la clarté nucale	1.5 mm	Sérotest Seul	150	191
Clarté nucale (mm)	2 mm	Multiple de la Médiane	1.333	Risque Intégré	1/ 229	1/ 291
Risque Séro	1/ 150	Rapport de vraisemblance	0.654	Nom		
Calcul de risque				Tout effacer	Envoyer	Imprimer

Figure 24 : interface du logiciel de calcul de risque intégré T21 de Brideron

Le dépistage anténatal de la trisomie 21 répond donc au tableau récapitulatif ci-dessous :

	Dépistage au premier trimestre	Dépistage au deuxième trimestre	Dépistage séquentiel intégré
<b>Semaines d'aménorrhée (SA)</b>	De 11 SA + 0 jours à 13SA + 6jours	De 14SA à 17SA + 6jours	Echo : 11-13 SA +6 j Marqueurs: 14-17 SA
<b>Marqueurs sériques maternels</b>	. B-HCG . PAPP-A	. B HCG et . AFP et/ou uE3	.B-HCG . PAPP-A . AFP et/ou uE3
<b>Echographie du premier trimestre</b>	. CN et . LCC	. CN et . LCC :si réalisés	CN et LCC

Tableau 1 : Tableau récapitulatif de la stratégie de dépistage

## **VI. DIAGNOSTIC POSITIF**

Le diagnostic positif se définit comme étant l'acte d'identifier une pathologie à partir des différentes présentations cliniques et paracliniques qu'elle offre. Dans le cas de la trisomie 21, il peut être effectué en anténatal, suite au dépistage que nous avons vu, ou en post-natal, lorsqu'il est suspecté en présence de signes plus ou moins spécifiques, qu'ils soient cliniques ou paracliniques.

### **a. Clinique**

La trisomie 21 se caractérise par tout un ensemble de signes évocateurs, mais peu spécifiques. La clinique ne servira donc que pour une orientation diagnostique, le dernier mot revenant à l'exploration paraclinique.

Le syndrome dysmorphique à la naissance est le premier élément patent sur le plan clinique. Il est souvent net et sa description oriente régulièrement sinon vers une trisomie 21, du moins vers une anomalie chromosomique.

Le retard mental, avec sa composante hypotonique, sera un point d'appel plus tardif, puisqu'il ne se fera plus sentir qu'avec le temps.

Pour ce qui concerne les autres manifestations cliniques, leur manque de spécificité ne permet pas la standardisation de la suspicion diagnostique. Néanmoins, l'association de plusieurs petits signes doit mettre la puce à l'oreille, il faut garder l'œil ouvert, et le bon!

### **b. Paraclinique**

#### **1. Biologie**

Sur le plan biologique les anomalies sont encore moins spécifiques qu'en clinique. De façon plus ou moins fréquente, on retrouvera :

- Les dysthyroïdies qui sont fréquentes, avec une préférence pour l'hypothyroïdie avec TSH élevée.
- Le métabolisme glucidique peut aussi être perturbé. La fréquence du diabète insulino-dépendant est quatre fois plus importante que dans la population générale.
- Les avitaminoses (carences en vitamines) sont responsables notamment de pathologies de l'épiderme ;
- Un dysfonctionnement de l'absorption des oligo-éléments.
- Les leucémies sont extrêmement fréquentes dans l'enfance, la formule sanguine doit être surveillée.

## **2. Radiologie**

Tout comme la clinique et la biologie, la radiologie n'intervient que pour une suspicion diagnostique.

En anténatal, l'échographie est l'examen morphologique de mise. Elle permettra de mettre en évidence les signes nécessaires au dépistage et aussi une caractérisation des malformations pour une prise en charge postnatale immédiate.

En postnatal, l'ultrason, tout comme la radiologie conventionnelle, le scanner ou l'IRM, seront nécessaires dans le cadre du bilan morphologique mais leur rôle demeure indicatif.

Ces données cliniques et paracliniques sont à l'origine de la forte suspicion de Trisomie 21, ce qui constitue l'indication d'un examen cytogénétique.

## **3. Cytogénétique**

C'est le seul examen de certitude en ce qui concerne le diagnostic positif de la trisomie 21. Qu'il soit réalisé en prénatal ou en postnatal, le caryotype permettra d'affirmer si les suspicions cliniques, biologiques ou radiologiques sont fondées ou non.

L'examen cytogénétique est indiqué lorsque le risque calculé de trisomie 21 est supérieur à 1/250, d'emblée en cas d'antécédent de trisomie 21 dans la descendance, lorsqu'un

remaniement chromosomique 21, équilibré ou non, est connu chez l'un des parents, ou en cas de signes d'appels cliniques ou paracliniques.

L'étude caryotypique se fera sur des cellules à haut ou à bas indice mitotique, obtenues par différentes méthodes.

### **i. Obtention du matériel d'étude**

En période prénatale, des techniques invasives réalisent des prélèvements ovulaires tandis que du sang veineux périphérique suffit en postnatal.

#### **1. En postnatal : prélèvement veineux périphérique**

Il doit répondre aux conditions générales d'asepsie nécessaires à tout caryotype.

Les cellules ici sont des cellules à bas indice mitotique. Leur obtention se fera selon les normes décrites plus haut en matière de caryotype standard.

#### **2. En prénatal :**

- Choriocentèse : (56)

La choriocentèse permet de réaliser un caryotype, à partir des cellules des villosités choriales. Le prélèvement par voie endovaginale le plus souvent, se réalise entre 10SA et 11SA, sous guidage échographique.

Les cellules des villosités choriales sont en pleine prolifération. L'obtention des résultats du caryotype est donc relativement rapide, 4 à 7 jours.

Il y a un risque de saignement après le geste, le risque de perte fœtale est estimé à 3%. Les cellules biopsiées peuvent être contaminées par la caduque maternelle.

Ce geste est plus indiqué en cas d'antécédent familial de trisomie 21, de translocation équilibrée concernant le chromosome 21 en raison de la précocité de sa réalisation, permettant une interruption médicale de grossesse « moins » traumatisante.

Lorsque le résultat de l'étude n'est pas probant, il est possible d'organiser plus tard une amniocentèse.

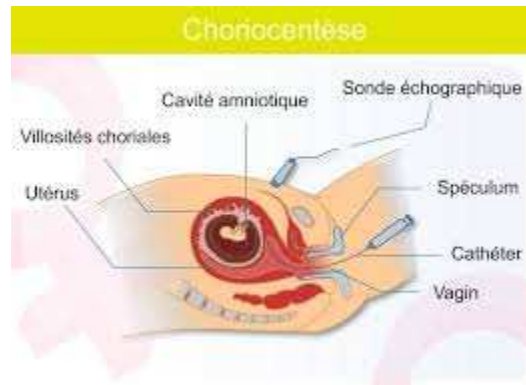


Figure 25 : Technique de choriocentèse par voie endovaginale

- Amniocentèse : (57)

L'amniocentèse est un procédé prénatal éffractif guidé par échographie, normalement pratiqué après 15SA dans le but de déterminer le caryotype fœtal et de détecter des anomalies moléculaires et biochimiques.

Il est réalisé un prélèvement de liquide amniotique. Dans ce liquide baignent des cellules fœtales et de la membrane amniotique qui seront utilisées pour l'étude après culture. Etant donné le bas indice mitotique de ce support cellulaire, il nécessite une culture des cellules. Les résultats du caryotype ne seront donc connus qu'entre 17SA et 20SA.

Le risque de perte fœtale est estimé à 1% et celui d'infection ovulaire à 1/3000. C'est le procédé anténatal le plus utilisé, car sa maîtrise est plus établie.

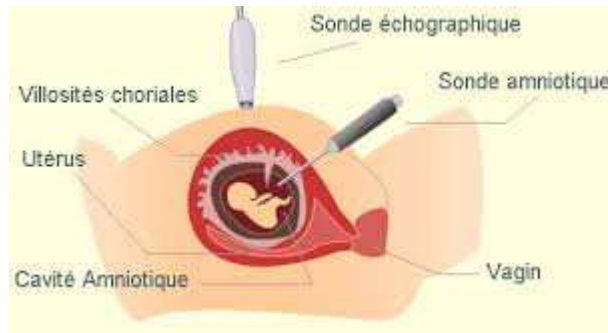


Figure 26 : Technique d'amniocentèse

- Cordocentèse : (58)

Il s'agit d'un prélèvement de sang fœtal par ponction directe du cordon ombilical.

Cette technique guidée par échographie est nécessairement tardive, à partir de la 18<sup>ème</sup> semaine de la grossesse et jusqu'au terme. Le principal avantage de la cordocentèse est qu'elle permet un accès direct au fœtus. Mais les risques d'avortements ne sont pas négligeables : 3 à 5 % selon le contexte.

Grace à cette technique, on obtient du sang du cordon, l'analyse caryotypique est donc plus rapide. Mais sa programmation tardive (à partir de 18SA) et son risque d'avortement en fait une technique peu utilisée dans le diagnostic de la trisomie 21.

- Autres : (59)

Plutôt qu'un examen invasif, il se développe de nos jours une technique basée sur la présence de cellules fœtales circulantes dans le sang maternel. Le taux est de 1 cellule/ml en cas de grossesse normale et de 6 cellules/ml en cas de trisomie. Ceci ouvre la voie à de nouvelles perspectives pour le diagnostic positif en anténatal.

Pour le moment, le diagnostic positif en anténatal est codifié. Le schéma ci-dessous résume ces directives.

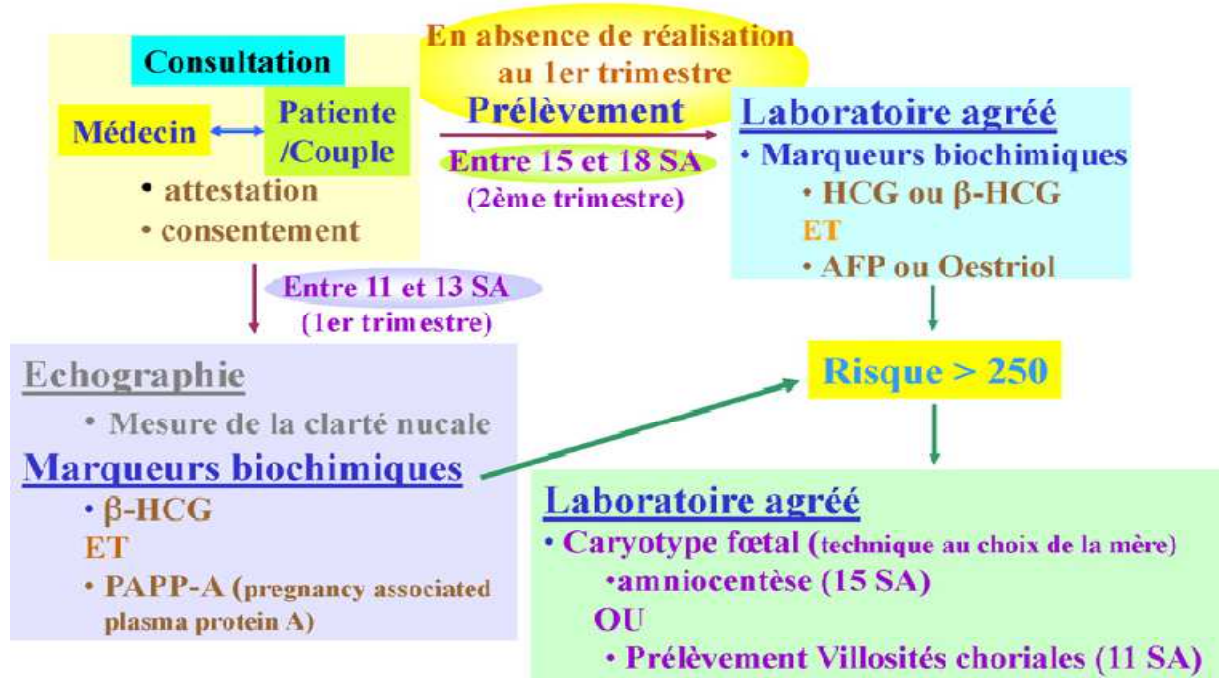


Figure 27 : Schéma de la démarche diagnostique aboutissant au diagnostic anténatal

#### 4. Méthodes d'étude

Le matériel d'étude ainsi obtenu par ces différents procédés sera exploité de manière à en extraire l'information nécessaire.

Le caryotype standard est le gold standard pour le diagnostic de la trisomie 21. Il sera réalisé selon les modalités habituelles. Les dénaturations en bandes G et R sont les plus réalisées.

La FISH et le caryotype spectral peuvent être utilisés, mais surtout dans le cadre de la recherche.

Les résultats du caryotype diront la présence ou l'absence de trisomie 21 ou d'autres anomalies chromosomiques dont le dépistage et la présentation clinique peuvent être croisés avec ceux de la trisomie 21.

## **5. Résultats : Formes cytogénétiques**

En cas de trisomie 21, un chromosome 21 surnuméraire sera mis en évidence sur le caryotype.

Cependant, la présentation cytogénétique de toutes les trisomies 21 n'est pas identique.

### **i. Forme libre et homogène (60)**

Le caryotype y est 47,XY,+21 pour les garçons et 47,XX,+21 pour les filles.

Elle est la forme la plus fréquente : 92% des cas de trisomie 21.

Toutes les cellules de cet enfant seront porteuses de l'anomalie chromosomique. Elle survient de novo, conséquence d'une fécondation d'un gamète normal et d'un gamète triploïde.

Le caryotype parental est souvent normal mais doit être réalisé de manière systématique dans le cadre du conseil génétique, d'autant qu'il y a toujours l'infime risque de mosaïque parentale. Le risque de récurrence tiendra compte des facteurs de risques tels que l'âge maternel et la normalité des caryotypes parentaux.



Figure 28 : Caryotype : 47,XX,+21 : trisomie 21 libre chez une personne de sexe féminin

## ii. Translocation (61)

Il s'agit toujours d'une translocation Robertsonienne. C'est-à-dire qu'il existe deux chromosomes 21 libres et un troisième « fixé » sur un chromosome acrocentrique, soit du groupe D (13, 14, 15), soit du groupe G (21, 22).

Cette forme représente 5% des trisomies 21. La translocation la plus fréquente, 60 %, est la translocation 14,21.

Le caryotype donnera ainsi : 46,XX,der(z;21),+21 ou 46,XY,der(z;21),+21, z étant le chromosome porteur du 21 transloqué.

Elle peut survenir de novo comme être la conséquence d'une translocation équilibrée chez l'un des deux parents. Le caryotype parental est indispensable au conseil génétique. Le

risque de récurrence dépend essentiellement de la survenue de novo ou non, du sexe du parent porteur, des chromosomes transloqués.

Risque de récurrence en cas de translocation parentale entre :

- Un chromosome du groupe D et un 21 : 5% si le père est porteur (en raison d'une diminution de la fertilité), 15% pour si la mère est porteuse.
- Un chromosome 22 et un chromosome 21 : risque de 20% quel que soit le sexe du porteur.
- Deux chromosomes 21 : 100% de risque quel que soit le parent porteur.

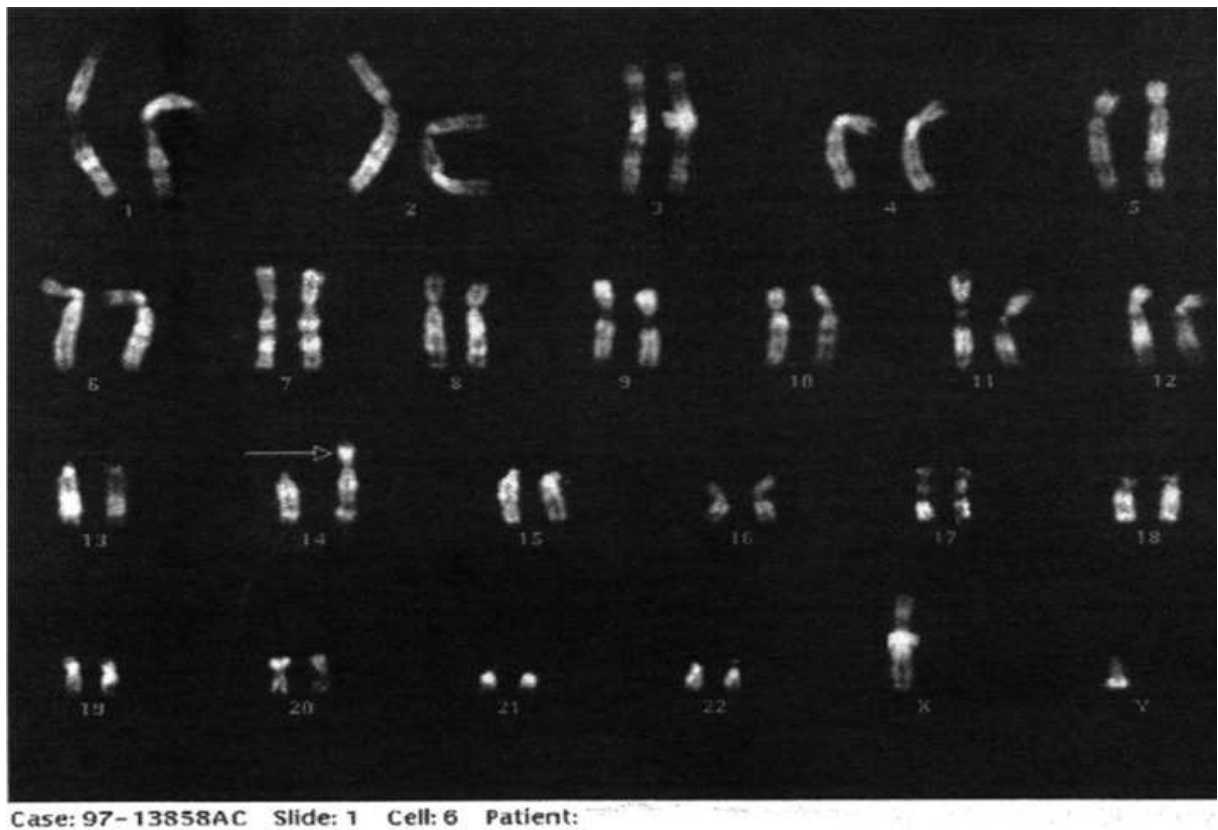


Figure 29 : Caryotype : 46,XY,der(14;21),+21: trisomie 21 par translocation chez une personne de sexe masculin

### **iii. Forme libre en mosaïque (61)**

Le caryotype sera : 46,XY/47,XY,+21 pour les garçons et 46,XX/47,XX,+21 pour les filles.

C'est la forme la plus rare, 3%. Il s'agit d'un accident survenant après la fécondation, en cours de mitose. Le pourcentage de cellules atteintes est d'autant plus important que l'accident survient tôt. Mais il ne semble pas y avoir de véritable corrélation entre le pourcentage de cellules atteintes et le syndrome clinique.

### **iv. Autres formes (62)**

A côté de ces trois formes, il y a d'autres formes cytogénétiques de trisomie 21 qui sont moins évidentes et beaucoup plus rares:

- Formes partielles : il s'agit d'une trisomie 21 par ajout d'une partie du chromosome 21. Le bras long comportant la zone critique de Down Syndrome est responsable de la clinique. La présence d'un bras p surnuméraire est de découverte fortuite car elle n'entraîne pas de signe clinique.
- Formes associées : la trisomie 21 peut être associée à d'autres anomalies chromosomiques. Du moment que l'anomalie surajoutée est viable, la vie est possible mais peut cependant être marquée d'une morbidité plus importante par association de plusieurs tares.

Formes cytogénétiques	Pourcentages	Risque de récurrence
Libre et homogène	92%	Lié aux facteurs de risques.
Translocation	5%	De novo : lié aux facteurs de risques Héritée : liée à l'anomalie parentale en cause
Mosaïque	3%	Sporadique
Autres formes	Proche de 0	Sporadique

Tableau 2 : récapitulatif des formes cytogénétique de trisomie 21

## VII. EVOLUTION

L'espérance de vie des sujets trisomiques 21 a beaucoup augmenté ces dernières années, de même que leur qualité de vie. Ils ont bénéficiés des progrès en matière de prise en charge, tant sociale que médicale. (63)

Année concernée	Pourcentage de trisomiques 21 vivants
1929	40% vivants à 9 ans
1963	25% vivants à 30ans 4% vivants à 50-55ans
1980	71% vivants à 30ans
2002	50% vivants à 55ans 14% vivants à 60 ans.

Tableau 3 : évolution de la durée de vie des personnes trisomiques dans le temps

L'évolution naturelle est marquée par un vieillissement précoce à tous les niveaux avec l'apparition de troubles liés justement au ralentissement de la machine physiologique. Les pathologies infectieuses pulmonaires sont toujours aussi fréquentes, la pathologie cardiovasculaire prend place, les pathologies neurodégénératives telles que Alzheimer apparaissent. Heureusement, les avancées médicales permettent quand même de maintenir une bonne qualité de vie.

## **VIII. DONNEES DE LA PRISE EN CHARGE ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES**

### **a. Données de la prise en charge**

#### **1. Prise en charge médicale et paramédicale**

La trisomie 21 n'est pas une pathologie curable, de plus, elle présente un polymorphisme clinique et biologique qui peut engager le pronostic vital et altérer la qualité de vie.

C'est pour ses raisons que le dépistage et le diagnostic anténatal occupe une place de plus en plus prépondérante.

Lorsque ce diagnostic ramène un résultat de Down Syndrome, dans les pays développés le consensus est de mettre les futurs parents devant un choix à faire : mettre un terme à la grossesse travers une Interruption Médicale de Grossesse (IMG) ou la mener à terme. C'est la finalité du dépistage anténatal.

Lorsqu'une IMG n'est pas réalisée ou lorsque le dépistage anténatal n'a pas lieu, la prise en charge devra tenir compte des particularités de la maladie. Elle doit être précoce et globale, pluridisciplinaire et de longue haleine.

A la naissance, un bilan malformatif systématique, notamment cardiaque et digestif doit être réalisé. Ainsi qu'un bilan thyroïdien, le crétinisme de l'hypothyroïdie pouvant être confondu avec des manifestations du retard mental propre à la trisomie 21. Les indications thérapeutiques seront celles des pathologies dépistées chez les sujets non trisomiques. (64)

Le nourrisson et l'enfant bénéficieront de soins en kinésithérapie vu l'hyperlaxité ligamentaire et l'hypotonie. Ils auront également droit à une prise en charge orthopédique si nécessaire et à une prise en charge orthophonique. On recherchera chez eux des altérations des fonctions auditives et visuelles qui approfondiront le déficit si elles ne sont pas corrigées. Il faudra également veiller à la diversification alimentaire, vu l'incidence élevée de la maladie cœliaque. Une visite en stomatologie ainsi qu'un bilan endocrinien sont nécessaires chaque année. La surveillance hématologique doit être stricte au vu du risque de leucémie. (65)

L'adolescent a un développement pubertaire normal par rapport à la moyenne d'âge. (66) La peau sèche favorise les folliculites et doit être correctement hydratée.

L'adulte a pour particularité un vieillissement précoce nécessitant un suivi cardio-vasculaire et neurologique.

D'un point de vue général, ils ont une taille de -2DS par rapport à la norme. La fréquence des infections en font des êtres à la santé fragile mais qui peuvent accéder à une autonomie durable si l'occasion leur en est donnée.

## **2. Prise en charge sociale**

Plusieurs associations s'occupent désormais de l'intégration des enfants trisomiques 21.

L'objectif est d'arriver à des individus autonomes, capables d'autodétermination. Pour cela, les programmes s'axent le plus souvent autour du développement des capacités intrinsèques des trisomiques 21.

En effet, ces enfants doux et affectueux ont une sensibilité développée qui leur donne l'inspiration artistique. Ils sont un certain nombre d'ailleurs à évoluer dans le monde du « showbiz » actuellement (67) et d'ailleurs, avant la stigmatisation qui fut la leur, ils avaient une vie sociale tout à fait normale. La reine Claude, femme de François 1<sup>er</sup> et mère de Henri II, n'a-t-elle pas donné naissance à 6 princes dont 3 régnèrent sur la France alors qu'elle aurait été trisomique ?

Les familles sont intégrées dans des activités de façon à faciliter leurs rapports avec cet enfant différent, l'aider dans l'affirmation de sa personnalité malgré le handicap avec lequel il aborde le tournant de la vie. (68)

Former sans transformer, c'est ce dont les trisomiques ont besoin, pour accéder à l'autodétermination. Les éducateurs et accompagnants deviennent des partenaires de la construction personnelle pour favoriser l'acquisition des comportements sous-jacents de l'autodétermination que sont l'autonomie, l'autorégulation, l'appropriation psychologique, l'auto-actualisation ou réalisation personnelle.

### **b. Perspectives thérapeutiques**

Les avancées médicales de nos jours sont rapides. Il y a 50 ans encore, on s'interrogeait sur l'étiologie du mongolisme et les théories les plus farfelues fusaient de partout ! Aujourd'hui, il est acquis qu'un chromosome surnuméraire est à l'origine de ce syndrome. Le décryptage de ce chromosome est en cours et bien avancé. Il est ainsi progressivement mis en évidence les bases moléculaires des signes cardinaux de la trisomie 21.

Etant donné que la médecine conventionnelle prend en charge relativement bien les atteintes physiques, les thérapeutiques futures se concentrent essentiellement sur le côté retard mental.

Les recherches en neurochimie cherchent donc à identifier les parties du chromosome 21 qui sont impliqués dans cette manifestation clinique et à la contrecarrer. (69)

D'autres études portent sur des thérapeutiques pharmaceutiques spécifiques, qui pourraient éventuellement agir au niveau des neurotransmetteurs cérébraux. En supprimant les carences en matière de « communication » intracérébrale, il sera peut-être possible de mettre fin au règne du retard mental dans la trisomie 21.

De même, les recherches sur la maladie d'Alzheimer sont aussi prometteuses pour le Down Syndrome dans la mesure où les mécanismes qui y sont impliqués semblent présents en cas de trisomie 21. (70)

Lorsque cela aboutira, peut-être pourra-t-il être possible de faire progresser les capacités du trisomique 21. Celui-ci bien que n'étant pas « guéri » sera beaucoup mieux armé face à sa maladie.

Le dépistage anténatal est tout aussi concerné. En effet, les cellules fœtales circulantes dans le sang maternel ne sont pas un engouement vain. Elles apparaissent de plus en plus comme étant le moyen de poser les diagnostics anténataux sans passer par un prélèvement invasif comme il est réalisé actuellement. Cela réduira encore plus le risque de fausses couches et ouvrira des perspectives de diagnostic pratiquement anodines. Des tests rapides dans ce sens sont déjà en cours d'évaluation. (71)

Cependant sur le plan thérapeutique, ces recherches quoique prometteuses n'ont pas encore abouti à une conclusion concrète. La recherche continue...

## Etude Pratique

---

## **A. Introduction**

Cette étude rétrospective a concerné des patients adressés au laboratoire de cytogénétique de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat par différents services sur l'étendue du territoire marocain.

Nous avons eu à étudier 304 patients dont 207 trisomiques 21, pour lesquels une étude du caryotype a été demandée.

Il convient de noter que malgré ce tri préalable, une partie des dossiers étaient incomplets.

## **B. Matériel et Méthodes :**

Les patients reçus pour leur examen de caryotype ont bénéficié :

- D'un interrogatoire et un examen clinique.
- D'un prélèvement de sang veineux sur tubes héparinés, suivant les recommandations d'asepsie.

Le prélèvement obtenu a été traité de manière à obtenir un caryotype sur lymphocytes:

- Mise en culture pendant 72heures sur milieu 199
- Blocage des mitoses en métaphase par la colchicine.
- Eclatement des cellules par choc hypotonique.
- Fixation et étalement sur lames.
- Dénaturation en bandes G ou plus rarement en bandes R.
- Observation et photographie au photo-microscope des mitoses.

## **C. Résultats**

Les données que nous avons recueillies sont regroupées en tableaux, secteurs, histogrammes ou en courbes.

- a. Répartition des patients en fonction du sexe

La prédominance masculine est nette sur cette population étudiée.

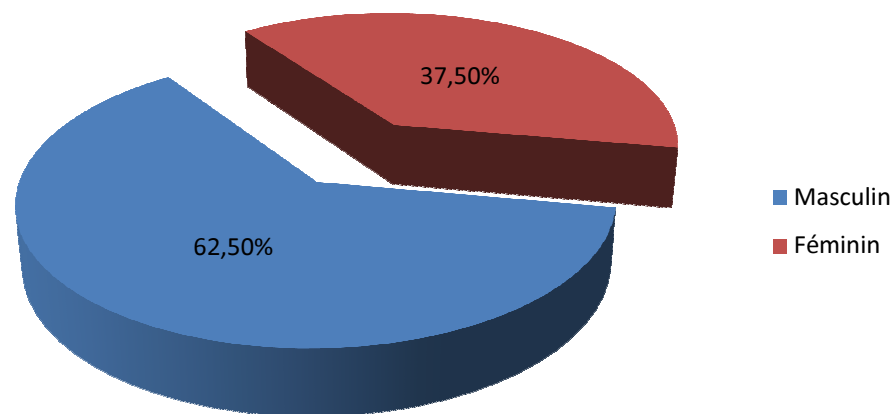


Figure 30 : Graphique en secteur de la répartition des patients en fonction du sexe.

b. Répartition en fonction de l'âge au moment du diagnostic

Les données concernant l'âge des patients étaient disponibles pour 184 dossiers, 88.88%. Le caryotype pour ces patients a été réalisé avant l'âge de 1 an pour la majorité, soit 63.28%.

Age du patient	Nombre de sujets	Pourcentage correspondant
0-1 mois	25	12.07%
2-6 mois	51	24.65%
6 mois- 1 an	55	26.57%
2 – 5ans	42	20.30%
5 – 10 ans	9	4.35%
>10 ans	2	0.95%
Inconnu	23	11.11%
<b>Total</b>	<b>207</b>	<b>100%</b>

Tableau 4 : Détail de la répartition des patients en fonction de l'âge

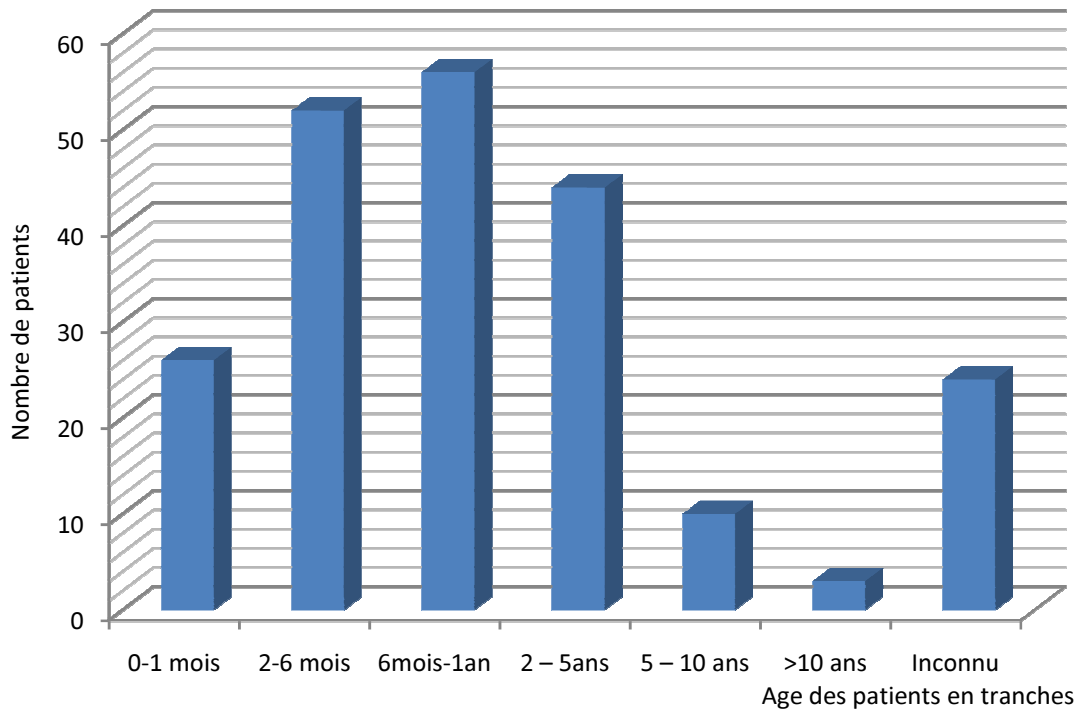


Figure 31 : Histogramme de répartition des patients en fonction de l'âge

### c. Répartition en fonction de l'âge maternel au moment de la naissance

L'âge des mères s'échelonne de 18 à 47 ans. Les données dont nous disposons ne couvrent que 46.85% des dossiers, soit 97 patients.

Avec ces chiffres, le pic le plus élevé se voit à 40 ans, avec un nombre de cas significativement plus élevé à partir de la trentaine maternelle.

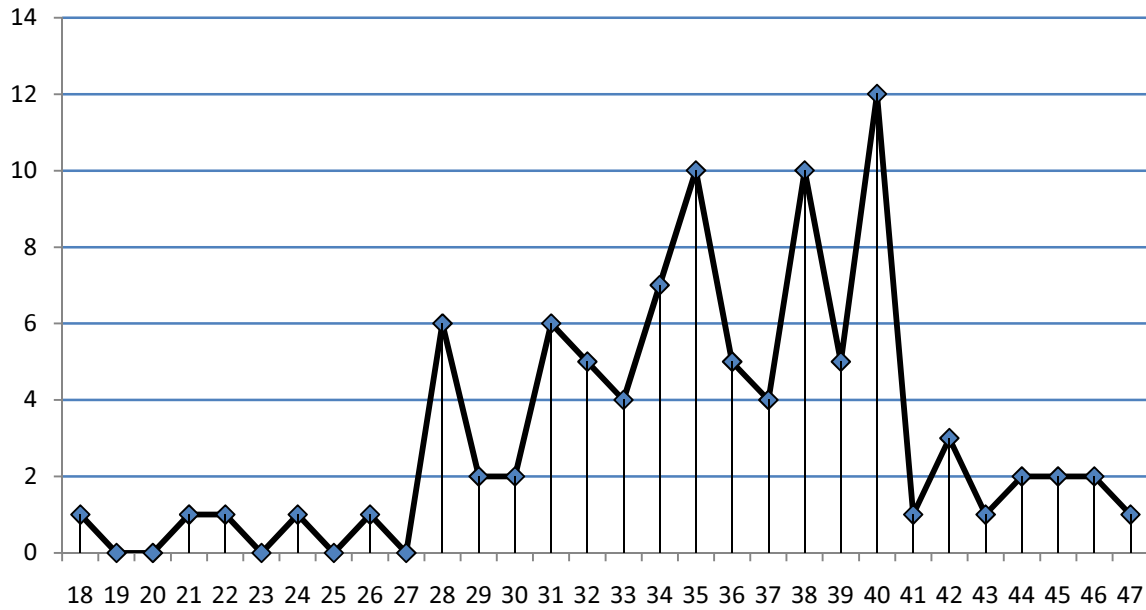


Figure 32 : Courbe exprimant la fréquence de la trisomie 21 selon l'âge maternel

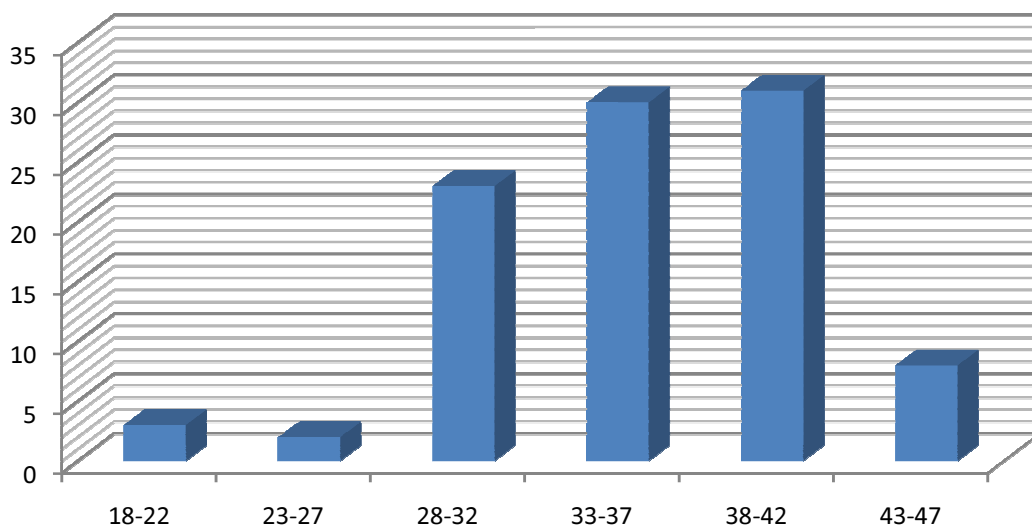


Figure 33 : Histogramme des trisomiques 21 par tranches d'âge maternel

#### d. Répartition en fonction des signes cliniques

Plus de la moitié des dossiers, 53.62%, ne comportaient pas de renseignements cliniques. La suspicion de trisomie 21 sur la base d'un syndrome dysmorphique évocateur est le plus

fréquent des motifs de consultation. Les autres signes cardinaux de la trisomie 21, notamment les cardiopathies congénitales sont assez bien représentés lorsque l'on tient compte uniquement des dossiers comportant les signes cliniques.

<b>Motif de consultation</b>	<b>Nombre de patient</b>	<b>Pourcentages correspondants</b>
<b>Dysmorphie évocatrice</b>	22	10.62%
<b>Cardiopathie congénitale</b>	21	10.15%
<b>Retard psychomoteur</b>	15	7.25%
<b>Hypotonie</b>	8	3.86%
<b>Dysmorphie non évocatrice</b>	7	3.38%
<b>Broncho-pneumopathies à répétition</b>	7	3.38%
<b>Pathologies ophtalmologiques</b>	7	3.38%
<b>Troubles digestifs</b>	5	2.40%
<b>Ectopie testiculaire</b>	2	0.96%
<b>Epilepsie</b>	1	0.50%
<b>Troubles du comportement</b>	1	0.50%
<b>Inconnu</b>	111	53.62%
<b>Total</b>	207	100%

Tableau 5 : Récapitulatif des motifs de consultation des 304 patients avec les pourcentages correspondants

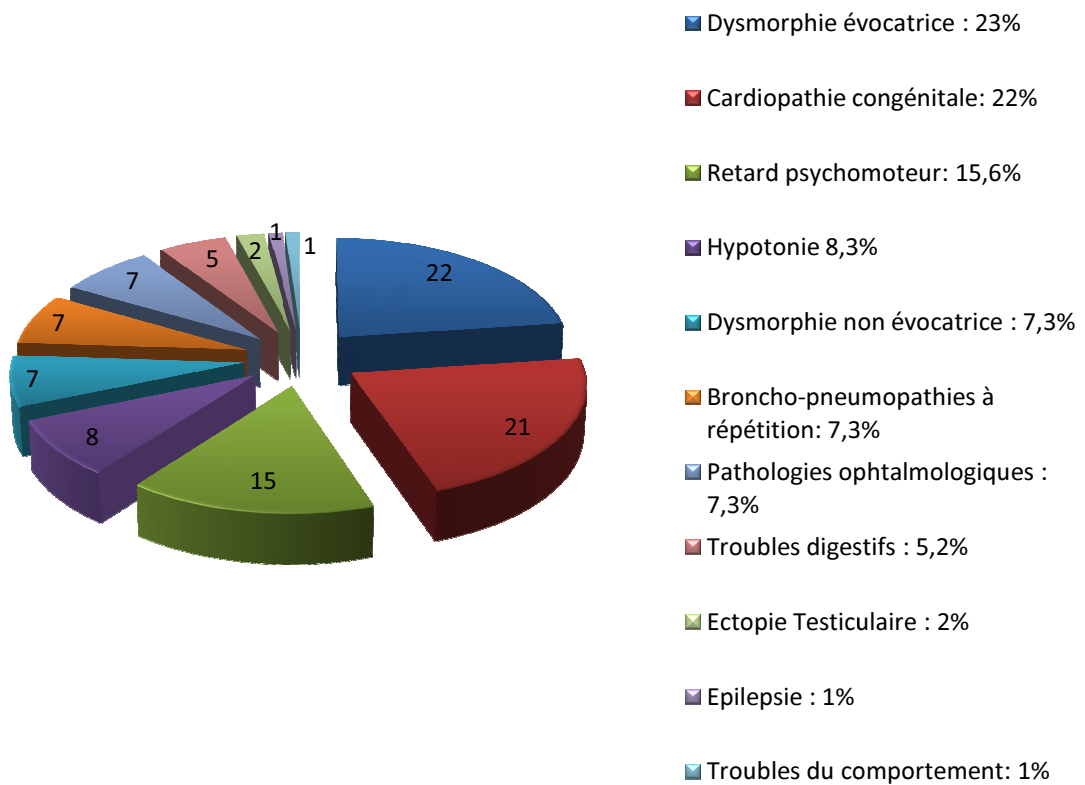


Figure 34 : Graphique en secteurs montrant les proportions de signes cliniques sur les 96 dossiers qui en comportent.

#### e. Répartition en fonction des résultats du caryotype

Sur les 304 patients ayant consulté pour une suspicion de trisomie 21, le caryotype de 207 était effectivement porteur d'un chromosome surnuméraire, soit un taux de confirmation de 68.09%.

Quatre formes cytogénétiques étaient représentées, la forme libre et homogène était prédominante.

Formes cytogénétiques	Nombre de patients	Pourcentages correspondants
<b>Libre et homogène :</b> <b>47,XX+21 ou 47XY+21</b>	181	87.44%
<b>Mosaïque :</b> <b>46XX/47XX+21 ou</b> <b>46XY/47XY+21</b>	23	11.11%
<b>Translocation :</b> <b>46XY t(Dq,21q) ou 46XX</b> <b>t(Dq,21q)</b>	3	1.45%
<b>Total :</b>	207	100%

Tableau 6 : exprimant la répartition des patients en fonction du résultat du caryotype

#### f. Répartition des patients en fonction du conseil génétique réalisé

Les parents d'enfants porteurs de trisomie libre n'ont bénéficié d'aucun caryotype. Parmi les trois patients porteurs d'une translocation, la famille d'un seul a bénéficié d'un conseil génétique. Celui révèle, chez la mère, la présence d'une translocation équilibrée d'un chromosome 21 sur un autre du groupe D : 45,XX,t(Dq, 21q).

Translocation chez l'enfant	Résultat du conseil génétique	Pourcentage correspondant
46,XX,t(14,21)	Non réalisé	33.33%
46,XY,t(Dq,21q)	Non réalisé	33.33%
46,XX,t(14,21)	45,XX,t(14,21)	33.33%

Tableau 7 : Répartition des patients avec translocation en fonction des résultats du conseil génétique

#### D. Discussion

Le syndrome de Down est l'aneuploïdie la plus fréquente et aussi la première mise en évidence chez l'homme. En conséquence c'est aussi la plus étudiée.

Les signes cliniques foisonnent mais ne sont pas pour autant spécifiques, tout au plus évocateurs. Le mécanisme de survenue est élucidé quant à sa survenue mais les mécanismes biologiques qui sous-tendent cette pathologie restent encore au stade de recherche.

Sa fréquence est stable à 1/770. Dans les pays développés le dépistage anténatal aboutit souvent sur une interruption de grossesse, ce qui réduit considérablement cette fréquence. Au Maroc, cette fréquence devrait être comparativement plus élevée. Pourtant, pour un taux brut de natalité qui varie autour de 19.5<sup>0</sup>/<sub>00</sub>, une population d'environ 31 000 000, (72) nous n'avons que 207 cas de Trisomie 21 confirmés au lieu des 2000 attendus. Il est vrai que l'ouverture d'un service de cytogénétique à l'Institut Pasteur décharge considérablement celui de la Faculté de Médecine de Rabat. Mais, la carence en matière de suspicion clinique est nette, et probablement s'associe à une certaine difficulté d'accès aux soins adéquats par une frange de la population.

Nous avons un sex-ratio de 3G/2F, chiffre retrouvé le plus souvent dans les études épidémiologiques.

Aucun cas de dépistage anténatal n'est enregistré. Une étude a pourtant été réalisée à l'Hôpital Militaire d'Instruction de Rabat en rapport avec les marqueurs sériques maternels dans le cadre du dépistage de la Trisomie 21. (52) Ce qui laisse à penser qu'il est possible de réaliser ce dépistage.

La majorité des patients ayant bénéficiés de notre étude est située dans la tranche d'âge des 0 – 1an, rejoignant en cela des études réalisées au Benin, en Egypte. (73)

La dysmorphie plus ou moins évocatrice est visible dès la naissance, l'âge de diagnostic ne devrait donc pas excéder le premier mois de vie. Pourtant, seuls 12.07% des trisomiques 21 sont diagnostiqués à un âge précoce. L'examen en salle de naissance doit donc être particulièrement sommaire. Il en va pourtant de la prise en charge, dont l'efficacité est liée à sa précocité.

Dans notre étude, l'âge maternel au moment de la naissance connaît une croissance importante à partir de la tranche d'âge de 28 - 32 ans, avec pic à 38 - 42 ans. Il y a une explosion de cas à partir de cette tranche d'âge, confirmant les données internationales. En effet le risque de trisomie 21, comme celui d'un bon nombre d'aneuploïdies, augmente avec l'âge maternel avec un âge critique de 35 ans. Des études faites en Malaisie, pays en développement où le dépistage prénatal n'est pas non plus toujours effectué et donc comparable sur ce plan, retrouvent une recrudescence de cas de trisomie 21 au delà de 35 ans. (74) Ce risque serait lié à plusieurs facteurs, notamment la diminution de la capacité d'avortement chez les femmes avancées en âge.

Pour ce qui concerne les signes cliniques, il faut noter l'absence de données cliniques dans 53.62% des dossiers étudiés.

Le syndrome dysmorphique représente 23% des dossiers restants. Vu le caractère, certes non univoque mais évocateur, il est étonnant qu'il soit pratiquement au même niveau que les cardiopathies congénitales qui représentaient 22% des dossiers. En effet, les cardiopathies congénitales sont de diagnostic paraclinique alors que la dysmorphie faciale peut être discrète mais rarement absente. En comparaison, au Benin, la dysmorphie faciale

constitue le premier motif de consultation, loin devant les données de l'échocœur. (73) Cela peut être interprété comme la disponibilité de certains examens, spécialisés, pour les patients ayant accès aux soins et du même coup, comme une carence de l'examen somatique ainsi que nous le disions plus haut.

Le retard psychomoteur est peu représenté, 15.6% surtout si l'on tient compte du handicap dont il est responsable. Il fait pourtant partie des signes cardinaux et est constamment retrouvé, la variation ne siégeant qu'au niveau de sa profondeur. Serait-ce donc une caractéristique des patients qui nous sont adressés ou, plus vraisemblablement, s'agit-il de lacunes dans les renseignements cliniques accompagnant les patients ?

Les autres signes cliniques retrouvés ne sont particulièrement évocateurs de trisomie 21 lorsqu'ils sont pris isolément mais ils sont fréquents chez les sujets porteurs d'un Down Syndrome.

Une fois dépistés, les patients ont bénéficiés de caryotypes au service de Cytogénétique de la Faculté de Médecine de Rabat.

Les formes cytogénétiques sont bien représentées dans notre étude. On y retrouve les trois grandes formes décrites dans la littérature. On ne retrouve aucun cas de forme complexe ou de trisomie partielle.

Les formes cytogénétiques doivent toujours être déterminées. Il en découle l'indication du conseil génétique. Celui-ci en principe est indispensable pour le diagnostic étiologique de toute aneuploïdie. Mais, vu le risque de récurrence dans certaines formes, l'impératif du conseil génétique est plus pressant.

87.44% de nos patients étaient porteurs d'une forme cytogénétique libre et homogène. Ces chiffres sont sensiblement proches des valeurs internationales qui varient autour de 90 à 95%. (60), (75)

Nous avons 11.11% de forme mosaïque. Habituellement, cette forme est moins représentée, voire absente, c'est le cas dans une étude réalisée à la Faculté de Médecine de Marrakech où il n'était retrouvé aucun cas de mosaïque chromosomique. (76)

Par contre, 1.45% des cas sont des translocations, soit 50% de moins qu'une étude menée en Egypte et publiée en 2011 dans laquelle il était relevé 3.1% de translocation. (77)

Ces chiffres sont en légère contradiction avec un bon nombre de données internationales. Surtout avec les cas de mosaïcisme représentés en deuxième position en termes de fréquence. Néanmoins, la prédominance de la forme libre et homogène traduit une tendance globalement dans la même direction.

Le diagnostic positif de la Trisomie 21 doit avoir pour suite un conseil génétique. Quoique dans la forme libre et homogène le risque de récurrence soit faible et que cette forme survient le plus souvent de novo, un caryotype parental permet de se rassurer par rapport aux faibles chances d'anomalies parentales équilibrées. Ce caryotype n'est pas réalisé chez les parents de nos patients.

Par contre, en cas de Down syndrome par translocation, le conseil génétique doit être réalisé. C'est un impératif auquel les patients de notre étude ne répondent pas. Seul un couple sur les trois concernés a eu à réaliser un conseil génétique. Et les résultats de ces caryotypes apportent eux-mêmes la preuve de la nécessité de ce conseil génétique puisqu'il met en évidence une anomalie chromosomique équilibrée chez la mère. Le risque de récurrence de la Trisomie 21 pour les enfants de cette dame est de 15%. Le couple pourra bénéficier d'un diagnostic anténatal au cours des grossesses ultérieures.

Tout ceci nous amène à constater un profil du Down Syndrome tendant dans les grandes lignes vers les données de la littérature en général.

## **Conclusion**

---

Il ne sera jamais assez dit : l'être humain est riche de sa diversité. Et le handicap des trisomiques 21 en est un tout simplement parce qu'il est placé dans le moule de la normalité. Ce moule que nous définissons sans l'avis de ceux qui vivent avec la maladie. Moule au nom duquel nous nous arrogeons le droit de pratiquer des interruptions de grossesses parce que celui à naître est « anormal ».

Il ne s'agit pas, bien évidemment, de minimiser les épreuves que traverseront cet être et son entourage. Ils sont conscients de leur différence et ne le vivent pas forcément bien. Ils sont sujets à des atteintes qui peuvent engager le pronostic vital, altérer leur qualité de vie et devraient bénéficier de suivi médical strict. Même s'il s'agit de soins que beaucoup, à travers le monde, leur envient, il est peu probable que ce fut aussi agréable que le terme bénéficiaire le laisse présager.

Cela étant dit, il faut garder à l'esprit que le schéma dépistage-diagnostic-+/- ITG est le stéréotype des pays dits développés. En effet, dans nos pays, le diagnostic positif postnatal avant l'âge de 1 an semble constituer une gageure déjà bien importante. Il ne s'agit donc pas de se charger d'un fardeau dont nos valeurs morales, sociales et religieuses auraient de la peine à se remettre.

Alors, dépistage anténatal sous nos cieux oui mais à quelles fins ? La question, pour nous mérite d'être creusée.

## Résumé

---

## RESUME

**Titre :** Trisomie 21 : Revue de la littérature et étude à propos de 304 cas.

**Directeur de thèse :** Pr Omar Chokairi

**Préparée par :** Melle KONE Moussokoro Hadja, née le 11 Novembre 1988 au Burkina Faso

**Mots clés :** Cytogénétique – Trisomie 21 – Dépistage anténatal – Diagnostic anténatal.

**Résumé en français :** La Trisomie 21 est une anomalie du nombre chromosomique dont la fréquence augmente avec l'âge maternel. Il se caractérise par un syndrome dysmorphique, un retard mental plus ou moins profond et des malformations congénitales qui ne sont pas spécifiques. Le diagnostic positif est cytogénétique, en postnatal ou dans le cadre du diagnostic anténatal. Le dépistage anténatal se base sur les signes échographiques, notamment la clarté nucale, et les marqueurs sériques maternels. La prise en charge médicale doit être précoce et adaptée.

L'étude que nous avons menée est une étude épidémiologique à propos de 304 cas de suspicion de trisomie 21, adressés au Service de Cytogénétique pour réalisation d'un caryotype. 207 cas ont été confirmés. L'impression générale qui se dégage de cette étude est celle d'un défaut de diagnostic de la pathologie associée à un flagrant manque d'information dans les dossiers médicaux.

## ABSTRAT

**Title:** Trisomy 21: Review of the literature and study about 304 cases.

**Supervisor:** Pr. Omar Chokairi

**Prepared by:** Miss KONE Moussokoro Hadja, born 11 November 1988, in Burkina Faso

**Keywords:** Cytogenetic - Trisomy 21 - Antenatal Screening - Prenatal diagnosis.

**Abstract:** Down Syndrome is a chromosomal abnormality whose frequency increases with maternal age is characterized by a dysmorphic syndrome, a mental retardation more or less deep and congenital malformations that are not specific. The diagnosis is made by cytogenetic following a postnatal clinical suspicion or as part of antenatal diagnosis. The antenatal screening is based on ultrasound findings, the first one represented by nuchal translucency and maternal serum markers. The medical care should be early done and must be adapted.

The study we conducted is an epidemiological study about 304 suspected cases of Down Syndrome, sent to Cytogenetic Service of the Faculty of Medicine and Pharmacy-Rabat to make a karyotype. 204 cases was confirmed. The general impression that emerges from this study is a miss diagnostic pathology associated with a distinct lack of information in the medical records which must be corrected.

## ملخص

العنوان : تثلاث الصبغي 21 : استعراض أدبيات الدراسة و حوالي 304 حالات .

المشرف : الأستاذ عمر الشقيري

إعداد : الحاجة كوني موسوكورو من مواليد 11 نوفمبر 1988 في بوركينا فاسو

الكلمات الرئيسية : الوراثة الخلوية - تثلاث الصبغي 21 - فحص ما قبل الولادة - التشخيص قبل الولادة .

**ملخص باللغة العربية :** إن تثلاث الصبغي رقم 21 شذوذ الكروموسومات . هذا هو عدم توازن الصبغيات الذي يزيد مع التقدم في السن عند الأمهات ، أو التشوهات الخلقية أقل عمقا و التي لا تخلف عقلي محددة أكثر . التشخيص هو علم الوراثة الخلوية . ويتم ذلك بعد الاشتباه السريري بعد الولادة أو كجزء من التشخيص قبل الولادة . لأنه يقوم على نتائج الموجات فوق الصوتية ، و الأساسي هو الشفافية القفوي و علامات مصل الأم . يجب أن تكون الرعاية الطبية في وقت مبكر وتكيفها .

أجرينا دراسة وبائية علي حوالي 304 حالة مشتبه فيها من تثلاث الصبغي 21 ، وإرسالها إلى خدمة الوراثة الخلوية ، بكلية الطب والصيدلة بالرباط جعل النمط النووي . تم التأكيد على قضية 207 . الانطباع العام الذي يخرج من هذه الدراسة هو أن الأمراض المرتبطة خطأ التشخيص نقص واضح في المعلومات في السجلات الطبية الذي يستحق أن تصحيحها .

## Bibliographie

---

- 1- ACLF. « Guide de bonnes pratiques en cytogénétique », Révision 2 : **juin 2010**. P:4-5.
- 2- Pr K. DJOUADI-LAHLOU, Pr F.Z. ARDJOUN. « LES CHROMOSOMES : structures et principales anomalies en hématologie ». Résidence en Hématologie, 4<sup>e</sup> année, **2007/2008**.
- 3- Pr A. SEFIANI. « Cours de Génétique Médicale ». FMP-Rabat, 4<sup>e</sup> année médecine ; **2009/2010**. P31-32
- 4- M. VAUBOURDOLLE. « Biochimie, hématologie ». Collection le Moniteur Internat, Ed. WOLTERS KLUWER ; **2007** : P11-12.
- 5- C. LE CAIGNEC. « Caryotype Humain ». Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale, Université Médicale Virtuelle Francophone ; **2010/2011**.
- 6- Pr A. SEFIANI. « Cours de Génétique Médicale ». FMP-Rabat, 4<sup>e</sup> année médecine ; **2009/2010**: P34-35
- 7- N. DOUET-GUILBERT, A. BASINKO, M-J. LE BRIS, A. HERRY, F. MOREF, M. DE BRAEKELEER. « Stratégies d'identification des marqueurs chromosomiques surnuméraires en cytogénétique constitutionnelle ». Pathologie-Biologie 56 ; **2008** : P 364-354.
- 8- Dr C. LEFEBVRE. « Intérêt de la cytogénétique conventionnelle et moléculaire dans les hémopathies malignes ». EC Génétique ; **Janvier 2011**.
- 9- Dr. Florence Fellmann, Dr. Danielle Martinet. « Les techniques de diagnostic des maladies génétiques et le conseil génétique ». Premières Journées Européennes de l'X fragile, Conférence-discussion ; **19 Novembre 2011**.
- 10- Platon. « La République ». Ed Gallimard ; **1993**.
- 11- E. SEGUIN. « L'instituteur des idiots ». Collection Sciences Humaines, Ed. Economica ; **1980**.
- 12- E. Seguin. « L'Education physiologique ». Paris, Flammarion ; **1931**.
- 13- Senat. « Dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre : pourquoi des recommandations de la haute autorité de santé » Gynécologie Obstétrique et Fertilité ; **2007** ; 35 :1069-1070.

- 14- Reddy UM, Mennuti MT « Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop ». *Obstet Gynecol*, n°107 ; **2006**, P : 167-73.
- 15- L. PENROSE. « The relative effects of paternal or maternal age in mongolism ». *J. Genet*; **1933**, 27:219-24.
- 16- M. VEKEMANS. « Âge maternel et autres facteurs de risque de la Trisomie 21 ». *Ann biol clin*, vol 61, n°4 juil-août **2003**, P : 497-8.
- 17- I. UCHIDA, E. CURTIS. « A possible association between maternal radiation and mongolism ». *Lancet* **1961**, 2 :848-50.
- 18- J. LEJEUNE, M. PRIEUR. « Contraceptifs oraux et Trisomie 21 ». *Ann Génét* **1979**, 22(2) : 61-66.
- 19- S.E. ANTONARAKIS, S.D. KITTUR, C. METAXOTOU, P.C. WATKINES, A.S. PATEL. « Analysis of DNA haplotypes suggests a genetic predisposition to trisomy 21 associated with DNA sequences on chromosome 21 ». *Proc Natl Acad Sci USA* **1985**, 82 :3360-4.
- 20- D. WARBUTON, V. DELLARCO, P. VOYTECK, A. HOLLAENDER. « Genetics factors influencing aneuploidy frequency. *Aneuploidy : etiology and mechanisms* ». New York : Plenum Press, **1985**, 133-48
- 21- B. CHADEFaux-VEKEMANS, M. COUDE, F. MULLER et Al. « Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in the etiology of Down syndrome » *Pediatric Research* **2002**, 51, P: 766-7.
- 22- TJ. HASSOLD, LC BURRAGE, ER CHAN et Al. « Maternal folate polymorphisms and the etiology of human non-disjunction ». *Am J Hum Genet* **2001**; P : 434-9.
- 23- Féreché Encha-Razavi, Estelle Escudier. « Embryologie humaine : de la molécule à la clinique ». Ed Elsevier ; **2008**, P25-27.
- 24- Damien Sanlaville, Catherine Turleau. « Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques ». Université Médicale virtuelle francophone, Collège Nationale des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale, France, **2010-2011**, P:6-7.

- 25- Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. « Génétique médicale formelle, chromosomique, moléculaire, clinique ». Ed Masson ; **01/2004**, P : 135-136.
- 26- Patricia Fergelot. « Génétique médicale ». Campus référence, Ed Elsevier **2004**, P : 203.
- 27- P.Bouizegarène, N. Ameziane, M. Bogard, J.-C. Deybach, J. Lamoril. « Détection de la Trisomie 21 par l'étude de l'ADN – Diagnosis of Down Syndrome by biology tools ». Immuno-analyse et biologie spécialisée 23; **2008**, P : 1-2.
- 28- Fernandino Di Cunto and Gaia Berto. « Down Syndrome : Molecular Pathways of Down Syndrome Critical Region Genes ». Ed by Subrata Kumar Dey, **March 6, 2013**, P 951-953.
- 29- Docteur Florence AMBLARD. « Trisomie 21 ». Corpus médical – Faculté de Médecine de Grenoble ; **novembre 2005**.
- 30- Organisation Mondiale de la santé : OMS/Europe : <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2010/15/childrens-right-to-family-life/definition-intellectual-disability>.
- 31- Gérald Bussy, Vincent des Portes. « Définition du retard mental, épidémiologie, évaluation clinique ». mt pédiatrie, vol. 11, n° 4, **juillet-août 2008**, P 195-198.
- 32- Fernandez Beatrice – Del Rio Belen « Down Syndrome, understanding the gift of the life ». Faculté de psychologie et des sciences de l'éducation Genève, **juin 2011**.
- 33- Roubertoux PL, Kerdelhué B. «Trisomy 21: from chromosomes to mental retardation». Behav Genet.36 (3); **2006 May**, P: 346-54.
- 34- Mohammed Rachidi, Carmela Lopes. « Mental retardation and associated neurological dysfunctions in Down syndrome: A consequence of dysregulation in critical chromosome 21 genes and associated molecular pathways ». European Journal Of Paediatric Neurology, 12 ; **2008**, P : 169 – 171.
- 35- S. Lanfranchi, O. Jerman, E. Dal Pont, A. Alberti and R. Vianello « Executive function in adolescents with Down Syndrome » Journal of Intellectual Disability Research, **2010**, 54: 308–319.

- 36- Dr Aly ABBARA. « Livre interactif en Gynécologie Obstétrique : Trisomie 21 (Syndrome de Down); mise à jour le **28 Novembre, 2013**. [http://www.aly-abbara.com/livre\\_gyn\\_obs/Medecine\\_foetale/trisomie\\_21](http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/Medecine_foetale/trisomie_21)
- 37- Docteur E.FLORI, Docteur B.DORAY et Docteur N. CARELLE. « Module 02 de la conception à la naissance – item 31 : Trisomie 21 » Faculté de médecine de Strasbourg. **Février 2007**, P 2- 3.
- 38- Gumes de FARIA, Fernanda; Andrade LAURIA, Roberta; Vieira BITTENCOURT, Marcos Alan. « Aspectos dentários e esqueléticos de pacientes com a Síndrome de **Down** ; Dental and skeletal characteristics of patients with Down Syndrome » *RGO: Revista Gaúcha de Odontologia*. **jan-mar2013**, Vol. 61 Issue 1, p121-126. 6p.
- 39- G. Ram and J. Chinen. « Infections and immunodeficiency in Down Syndrome ». British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology, 164 ; **2011**, P : 9–16.
- 40- A. Chaanine, C. Hugonenq, G. Lena, J. Mancini. « Les complications neurologiques liées à la trisomie 21 ». Archives de Pédiatrie 15; **2008**, 388-396.
- 41- W. Ayed, L. Gouas, F. Penault-Llorca, A. Amouri, A. Tchirkov, P. Vago. « Trisomie 21 et cancers - Trisomy 21 and cancers ». Morphologie, Volume 96, Issues 314–315, **October–December 2012**, P : 57–66.
- 42- Anonyme. « Réduction de la vascularisation des tumeurs chez des souris modèles de trisomie 21 ». *Nouvelles du Chromosome 21 (Lettres de Juillet 2010)*, N° 18, p. 18.
- 43- Pr Anne Moncla, Pr Nicole Philip, Pr Jacques Sarles, Dr Perinne Malzac, Dr Marie-Antoinette Voeckel. « Problèmes posés par les maladies génétiques. A propos : d'une maladie chromosomique : la trisomie 21, d'une maladie génique : la mucoviscidose, d'une maladie d'instabilité : le syndrome de l'X fragile ». Faculté de Médecine de Marseille, De la conception à la naissance, **Mai 2011**.
- 44- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. « Mesure de la clarté nucale dans le dépistage du syndrome de Down au premier trimestre ». Notes sur les technologies de la santé en émergence numéro 100 ; **juin 2005**.

- 45- <http://www.gyneco-online.com/imagerie/controler-la-qualite-de-la-mesure-de-la-clarte-nucale-le-score-de-herman>
- 46- Salvator Levi. « Le dépistage anténatal des malformations congénitales ». Revue Hospitals.Be. Numéro: 02 - Volume 2 ; **avril-mai-juin 2004**.
- 47- Dr Jean-Michel FAURE et Michel CHARRET. « Comment je me sers de l'échographie des 2 et 3eme trimestres pour le dépistage de la trisomie 21 ». Numéro spécial 26-27, **Mars-Décembre 2007**.
- 48- Bernard Guérin du Masgenêt, Yann Robert, Philippe Coquel, Philippe Bourgeot, Yves Ardaens. « Échographie en pratique obstétricale ». Ed MASSON, 4<sup>e</sup> édition, **2009**; P : 440.
- 49- Szymanowicz. « Les marqueurs tumoraux ». Feuillet de biologie **2011** ; 302 : 42-55.
- 50- Veyrat B, Dreux S, Piedimonte A, Muller F. « Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs maternels : conduite à tenir devant une AFP élevée ». Médecine Fœtale et Echographie en Gynécologie **2007** ; 70 : 10-15.
- 51- Orlandi Sabrina. « Trente années de diagnostic prénatal de la trisomie 21 en France : étude de prévalence en population de 1977 à 2005 ». Thèse de Doctorat en Médecine à la Faculté de Médecine de Dijon, **2009** ; P 63-64.
- 52- ADJIEH AICHA OUATTARA. « Apport des marqueurs biochimiques FREE B-HCG et PAPP-A dans le dépistage de la Trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse ». Thèse de Doctorat en Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, **2009**.
- 53- Françoise Jauzein. « Les marqueurs sériques utilisés dans le dépistage de la trisomie 21 ». ACCES-ENS Lyon, **09/2013** ; P : 2-3.
- 54- Françoise Poloce, Catherine Boisson-Gaudin « Marqueurs sériques maternels d'anomalies fœtales (trisomie 21, anomalies chromosomiques, spina bifida,...) ». Revue Francophone Des Laboratoires – **Avril 2010** N°421 // 61-62.
- 55- Service Evaluation économique et Santé Publique. « Évaluation des stratégies de dépistage de la Trisomie 21 ». Haute Autorité de Santé, **juin 2007**, P : 66-86.

- 56- R. D. Wilson et al. « Lignes directrices canadiennes modifiées sur le diagnostic prénatal - Techniques de diagnostic prénatal ». JOGC, **novembre 2005**, 1055-1063.
- 57- Cerillo Hinojosa M, YERENA De VEGA MC, GONZALEZ Panzzi ME, Godoy H, Galicia J Guieterez Najar A. « Genetic amniocentesis in high-risk populations. Experience in 3081 case » Gynécol Obst Mex **2009**, 77(4) : 173-82.
- 58- Elisabeth Faure. « Les techniques du diagnostic prénatal ». Communauté périnatale de l'agglomération Versaillaise ; **Août 2002**.
- 59- Jean-Marc Costa, Alexandra Benachi. « Le diagnostic prénatal non invasif sur sang maternel : bilan et perspectives ». mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie **2010** ; 12 (1) : 26-32
- 60- Jayalakshama, Margaret M, Amudha S, Tilak P, Devi R, Rajangam S. « Cytogenetic analysis in Down syndrome ». Int J Hum Genet. **2010**, 10:90–9.
- 61- Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology : Trisomie 21. <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/PolyTri21Fr.html>
- 62- Ryu SW, Lee G, Baik CS, Shim SH, Kim JT, Lee JS, Lee KA. « Down-Turner syndrome (45,X/47,XY,+21): case report and review ». Korean J Lab Med. **2010 Apr**;30(2):195-200.
- 63- Alan H. Bittles, Carol Bower, Rafat Hussain and Emma J. Glasson. « The four ages of Down syndrome ». Eur J Public Health ; **2007**, 17 (2): 221-225.
- 64- Benedicte de Freminville, Jacqueline Bessuges, Bernadette Céleste, Martine Hennequin, Nathalie Noack. « L'accompagnement des enfants porteurs de trisomie 21 ». mt pédiatrie, vol. 10, n° 4, **juillet-août 2007**, P 272-281.
- 65- Docteur E.FLORI, Docteur B.DORAY et Docteur N. CARELLE. « Module 02 de la conception à la naissance – item 31 : Trisomie 21 » Faculté de médecine de Strasbourg. **Février 2007**, P 6- 8.
- 66- Anonyme. « Le syndrome de Down ». Tiré du bulletin N° 179 INSIEME Genève, **décembre 2010**, P 9-16.
- 67- [http://fr.wikipedia.org/wiki/Trisomie\\_21](http://fr.wikipedia.org/wiki/Trisomie_21)
- 68- <http://www.amsat.ma/>

- 69- Prof. J.A. Rondal. « Nouvelles perspectives thérapeutiques en matière de Trisomie 21 ». Journal de l'APEM-21, **3<sup>e</sup> quadrimestre 2013**, P 16-20.
- 70- Pierre L. ROUBERTOUX. « Trisomie 21 : le grand remue-méninge ». Interview. <http://www2.cnrs.fr/journal/3114.htm>
- 71- Salomon L-J. « Diagnostic de la Trisomie 21 : aussi simple qu'une prise de sang ? ». Gynécologie Obstétrique et Fertilité (**2013**), P : 1-3.
- 72- Haut commissariat au plan : <http://www.hcp.ma/glossary/>
- 73- M. J. Alao, G. G. Sagbo, A. Laleye, et B. Ayivi. « Aspects Épidémiologiques, Cliniques et Cytogénétiques du Syndrome de Down au Service de Pédiatrie et Génétique Médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou, Bénin : À Propos de 20 Cas ». Clinics in Mother and Child Health, **2010**, Vol. 7.
- 74- B. Z. Azman, R. Ankathil, I. Siti Mariam, M. A. Suhaida, M. Norhashimah, A. B. Tarmizi, et al., « Cytogenetic and clinical profile of Down syndrome in Northeast Malaysia », SingaporeMed J, 48 (**2007**), 550–554.
- 75- Mutton D, Alberman E, Hook EB, authors. « Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. National Down syndrome cytogenetic register and the association of clinical cytogeneticists. » J Med Genet. **1996**;33:387–94.
- 76- Cherrif Issam. « Trisomie 21 (à propos de 95 cas) ». Thèse de Doctorat en Médecine à la Faculté de Médecine de Marrakech, **2008**, P 25.
- 77- Abdel-Hady El-Gilany, Sohier Yahia, Mohamed Shoker, Faeza El-Dahtory « Cytogenetic and comorbidity profile of Down syndrome in Mansoura University Children's Hospital, Egypt » Indian J Hum Genet. Published in print: **Sep-Dec2011**, 17(3): 157-163.

# Serment d'Hippocrate

## Serment d'Hippocrate

**Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.**

- \* Je traiterai mes maitres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.**
- \* Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité, la santé de mes malades sera mon premier but.**
- \* Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.**
- \* Je maintiendrai, par tous les moyens en mon pouvoir, honneur et les mobiles traditions de la profession médicale.**
- \* Les médecins seront mes frères.**
- \* Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'imposera entre mon devoir et mon patient.**
- \* Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.**
- \* Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances, médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.**
- \* Je m'y engage librement et sur mon honneur.**

**Déclaration de Genève,**

**1948**

# قسم ابقرراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:
- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية؛
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه؛
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول؛
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي؛
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب؛
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي؛
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي؛
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها؛
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد؛
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس - السويسي  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 63

سنة: 2014

## تثليث الصبغي 21 :

### استعراض أدبيات الدراسة وحوالي 304 حالة

#### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

الآنسة : الحاجة كوني موموكورو

المزداة في: 11 نوفمبر 1988 في بوركينا فاسو

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: لورائة الخلية - تثليث الصبغي 21 - فحص ما قبل الولادة - التشخيص قبل الولادة .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيسة

السيدة: عائشة خرباش

أستاذة في أمراض النساء والتوليد

مشرف

السيد: عمر الشقيري

أستاذ في علم الأنسجة وعلم الأجنة

أعضاء

السيدة: فاطمة جابوريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية